

ANNEE : 2020

THESE N°: 421/2020

**LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE : PROFILS
CLINIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS À
PROPOS D'UNE SÉRIE DE 24 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr BENBRIK HAMZA

Né

De l'Ecole Royale du service de santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

MOTS CLÉS: Maladie de Still de l'adulte, Maladie inflammatoire systémique, Fièvre
hectique, Atteinte articulaire, hypereférritiémie, ferritine glyquée.

JURY

Mr Youssef Sekkach

Professeur en médecine interne

PRESIDENT

Mr Jamal Fatihi

Professeur en médecine interne

RAPPORTEUR

Mr Ilyass Asfalou

Professeur en cardiologie

JUGE

Mr Mohamed Jira

Professeur en médecine interne

JUGE

Mr Wafa Ammouri

Professeur en médecine interne

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدَقَ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKIL

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Méd.Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique _____

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SLAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSE Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERALLI Naja

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie [\(mise en disponibilité\)](#)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire.
[Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHIL Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMAN Lahcen *
Pr. BILJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation [Chef de pôle UMC HMIMV](#)
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie

Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr.
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMLI Abdellah*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. Mohamed Ali
Pr. ECH-CHELIIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUL Hasnae

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma

Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Génécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. DOBLALI Taoufik
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAYTI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
 Pr. SOULY Karim
 Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK

Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Immunologie

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie

Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

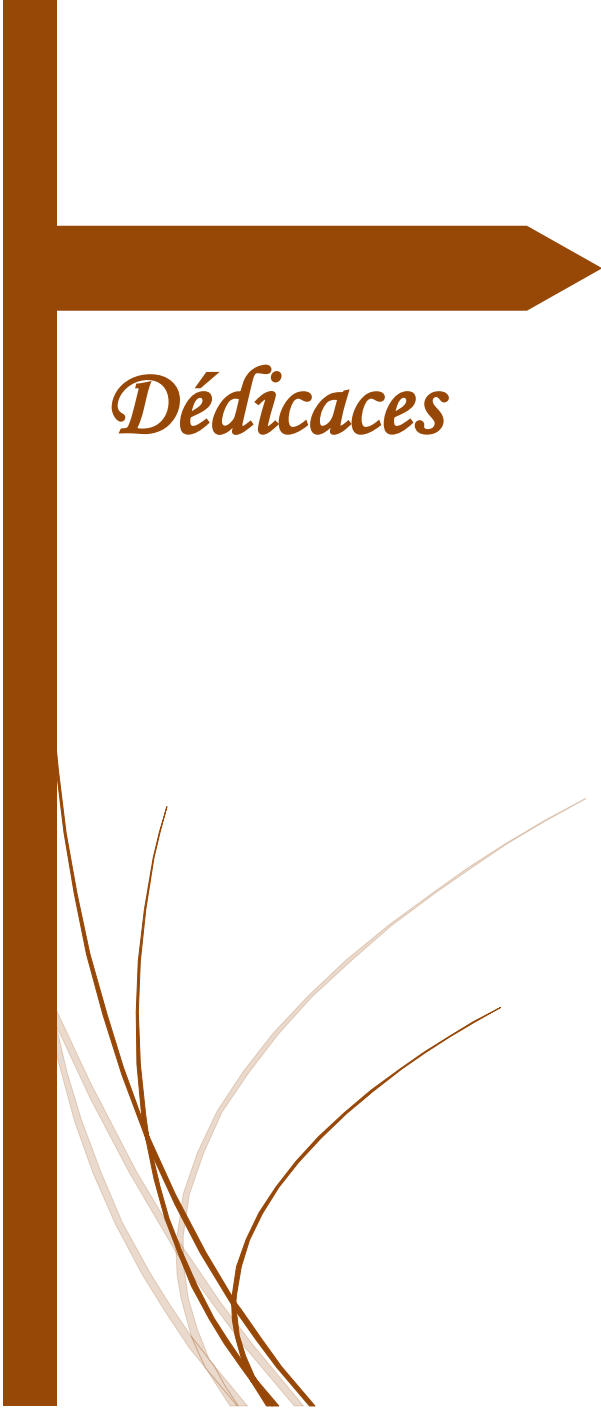
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHAB Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

*À
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'État -Major*



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL HASSAN*

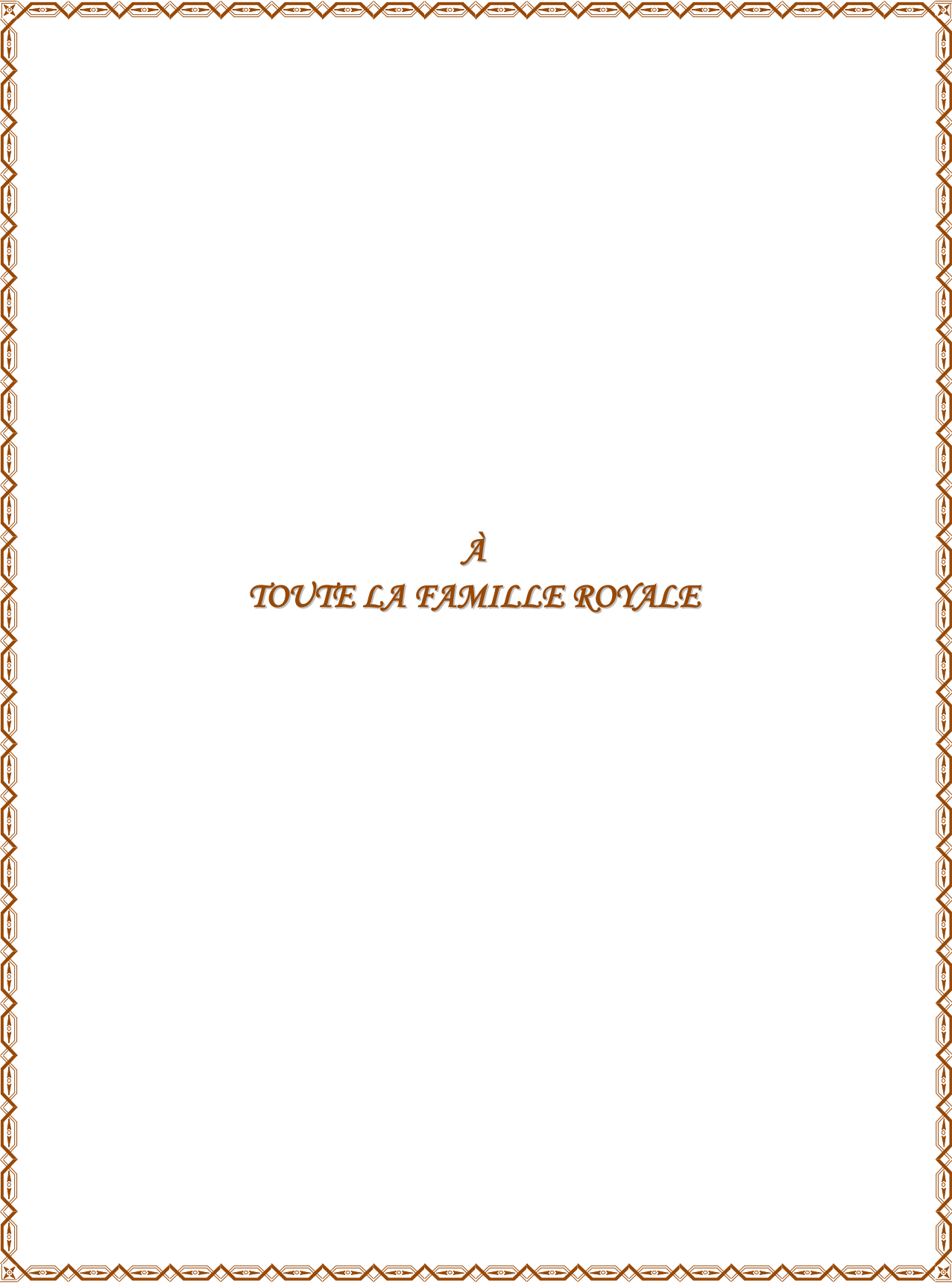


Que Dieu le garde.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège.

A decorative border in a brownish-gold color frames the entire page. It consists of a repeating geometric pattern of diamonds and lines, with slightly more ornate corner pieces.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À
Monsieur le Général de Corps d'Armée
Abdelfatah LOUARAK
Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect
Notre profonde considération et sincère admiration



À
Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Professeur d'Urologie.
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,
Et notre profonde considération

À

*Monsieur le Médecin colonel major El Mehdi ZBIR
Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



À

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Abdelatif BOULAHYA
Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ
Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



À

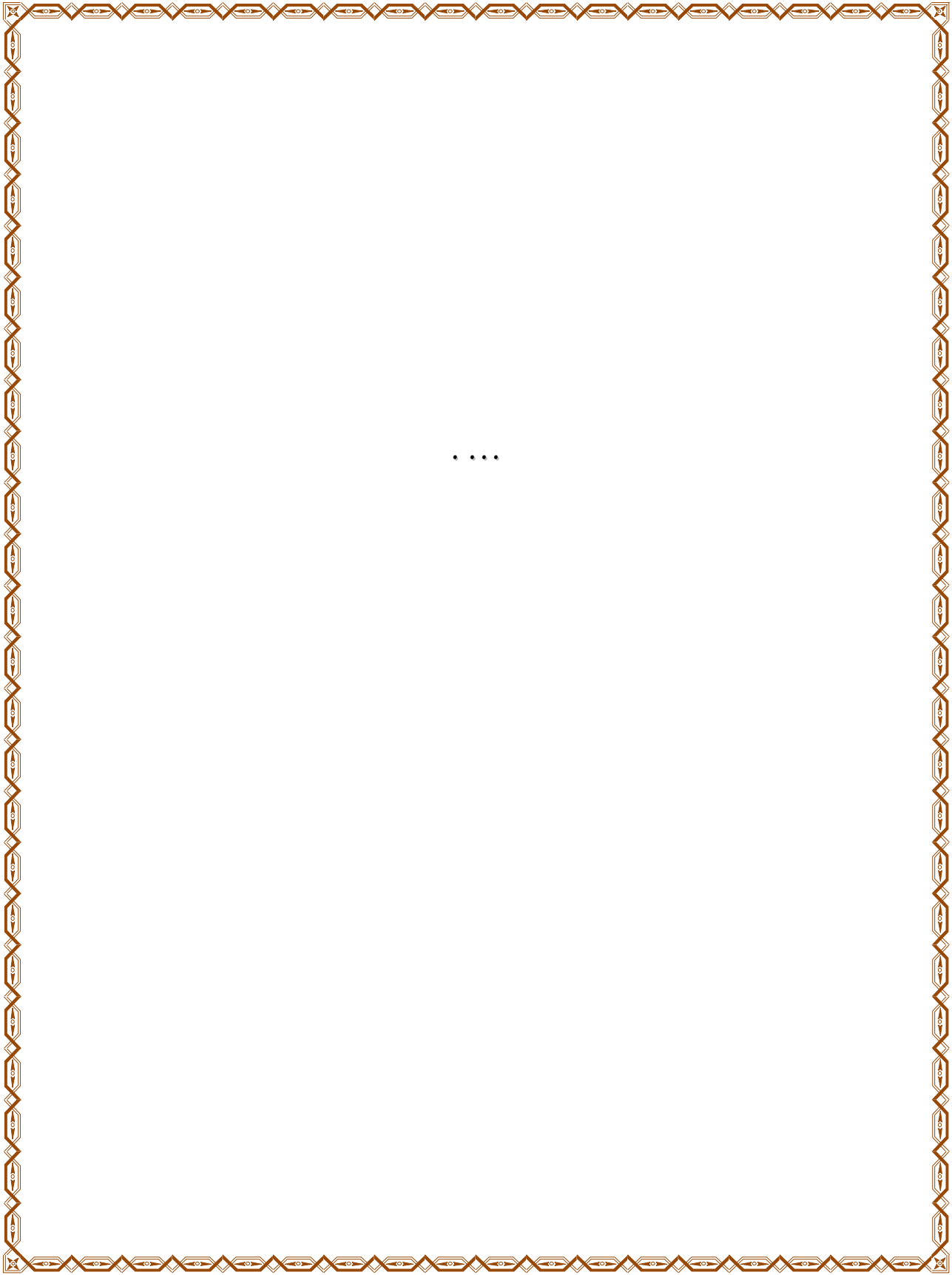
*Monsieur le Médecin Colonel AMEZIANE Taoufiq
Professeur de médecine interne
Directeur de l'E.R.S.S.M.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

À

*Monsieur le Médecin Colonel OUAM
Commandant du groupement formation et instruction ERSSM*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*





Remerciements

Ce travail marque la fin d'une époque, et le début d'une nouvelle ère qui, espérons-le, sera meilleure et plus radieuse.

Je tiens à remercier les membres de ma petite famille ; ma mère Naima qu'Allah lui gratifie une santé de fer, merci pour l'éducation et l'amour que tu nous as apporté, je te dois tout. Mon père Mohammed, c'est grâce à toi que je me surpasse à chaque fois, merci de nous avoir transmis la rage de réussir. Toi et maman, êtes un exemple de réussite sur tous les plans.

À Reda, Soufian et Narjissa, on ne peut pas rêver d'une meilleure fratrie, je suis fière de vous chaque jour un peu plus, merci pour votre soutien indéfectible.

À Sofia, ma fiancée et futur femme. Merci pour ton soutien quotidiens et ton amour inconditionnel. Tu es la femme de ma vie, je t'aime.

Je tiens également à remercier mes amis Marouane, Yassine et Narjiss, sans oublier Hamza, Amine Junior et tous les EOM de la promotion 2012 de l'ERSSM.

A Soufian Zairi mon meilleur ami de toujours, que ton âme repose en paix frero.

Je tiens également à remercier tous mes professeurs et spécialement Pr Jihane Smaili et Pr Jamal Fatihi pour leurs soutiens et leur disponibilité, vous représentez pour moi tout ce que j'aspire à être en temps que médecin. Je tiens à faire part de ma profonde appréciation et de ma gratitude, pour m'avoir encouragé et pour m'avoir soutenu afin de rendre possible cet humble travail.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des malades selon les tranches d'âge	8
Figure 2 : Répartition des signes cliniques cardinaux chez nos patients	9
Figure 3 : Répartition des traitements reçus par les patients	12
Figure 4 : Le profil évolutif des malades.....	13
Figure 5 : Physiopathologie de la MSA et ses conséquences cliniques et biologiques.	35
Figure 6 : Physiopathologie simplifiée de la MSA	37
Figure 7 : Courbe de fièvre type lors d'une MSA.....	40
Figure 8 : Ankylose carpienne avec pincements des interphalangiennes distales de façon bilatérale associée à une déminéralisation diffuse et une déformation des doigts. (Patient 24)	41
Figure 9 : Déformation des mains avec gonflement en fuseau des interphalangiennes distales (patient 24).....	42
Figure 10 : Macules rosées siégeant à la racine du tronc au cours d'une MSA .	44
Figure 11 : Images scannographiques montrant une inflammation périchondrale du cartilage thyroïde et cricoïde au cours d'une MSA.....	45
Figure 12 : Coupes coronales d'un PETscan du corps entier montrant une atteinte hétérogène des ganglions lymphatiques.....	46
Figure 13 : Images scannographiques montrant l'atteinte multiviscérale dans la MSA, Pneumonie (A), splénomégalie et hépatomégalie (B).....	48
Figure 14: Représentation schématique des os du carpe.....	67

Figure 15 : Trois clichés radiographiques montrant l'évolution de la carpite dans la MSA. Cliché pris respectivement au moment du diagnostic (A), 15 mois (B) puis 5 ans après (C)	68
Figure 16 : Formes évolutives de la MSA.	78
Figure 17 : Représentation des différents schémas d'évolution de la maladie de still.	80
Figure 18 : Formes évolutives des malades de notre série comparées à celles d'autres observations.....	81
Figure 19 : Amylose AA découverte sur une ponction biopsie rénale pour syndrome néphrotique chez une patiente avec MSA.	88
Figure 20: Images montrant une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'introduction de l'anakinra chez une patiente atteinte de MSA.....	91
Figure 21 : Schéma thérapeutique de MSA.	104
Figure 22: Stratégie thérapeutique de la MSA.....	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :Tableau résumant les signes cliniques	15
Tableau II :Tableau résumant les signes biologiques.....	19
Tableau III :Tableau des thérapeutiques reçus.....	23
Tableau IV :Tableau résumant les profils évolutifs	25
Tableau V: Cytokines intervenants dans la physiopathologie de la MSA.	38
Tableau VI: Tableau récapitulatif comparant les signes cliniques de différentes études.....	52
Tableau VIII : Etude de la sensibilité et spécificité de la ferritinémie et de la feritinémie glycosylée.....	58
Tableau IX : Les troubles de l'hémostase observés au cours de la MSA	63
Tableau X : Principaux bio-marqueurs proposés pour le diagnostic la MSA...	65
Tableau XI : Tableau récapitulatif comparant les signes biologiques de différentes études.....	66
Tableau XII : Critères diagnostiques de MSA selon Yamaguchi et al, Fautrel et al	72
Tableau XIII : Performances des critères de classification de la maladie de Still de l'adulte.....	73
Tableau XIV : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte.....	75
Tableau XV : Tableau comparant les phénotypes évolutifs de la MSA.	79
Tableau XVI : Hemaphagocytose Score pour le diagnostic du SAM chez l'adulte.	84

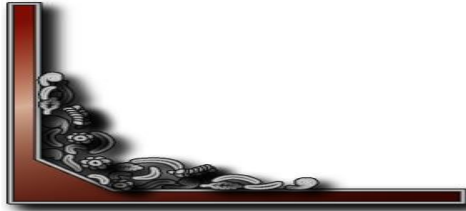
LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	:	Anticorps antinucléaires
ADP	:	Adénopathie
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI	:	Arthrite juvénile idiopathique
ALAT	:	Alanine aminotransférase
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
CIVD	:	Coagulation intra vasculaire disséminée
CPK	:	Créatinine phosphokinase
CO	:	Corticotherapie orale
CRP	:	Protéine C-réactive
CTC	:	Corticoïdes
DMARD	:	Disease-modifying antirheumatic drug
EBV	:	Epstein Barr virus
ECBU	:	Examen cyto bactériologique des urines
EMG	:	Electromyographie
FG	:	Ferritine glycosylée
GB	:	Globules blancs
HAD	:	Hémorragie alvéolaire diffuse
HTAP	:	Hypertension artérielle pulmonaire
HSV1	:	Herpès simplex virus de type 1
Ig G	:	Immunoglobuline type G
Ig M	:	Immunoglobuline type M
IgE	:	Immunoglobuline E

IL	:	Interleukine
MSA	:	Maladie de Still de l'adulte
M-CSF	:	Macrophage-colony stimulating factor
MTX	:	Méthotrexate
NK	:	Natural killer
NFS	:	Numération de la formule sanguine
PR	:	Polyarthrite rhumatoïde
PTT	:	Purpura thrombotique thrombocytopénique
TLR	:	Toll-like receptor
TNF-α	:	Tumor necrosis factor-alpha.
TP	:	Taux de prothrombine
SAM	:	Syndrome d'activation macrophagique
TGF	:	Transforming growth factor.
VS	:	Vitesse de sédimentation.
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aigue



Sommaire



Dédicaces

Remerciements

Introduction..... 1

Patients et Méthodes 3

I-Description de l'étude : 4

1.Type et durée de l'étude : 4

2.Cadre de l'étude : 4

II-Population de l'étude : 4

1.Critères d'inclusion : 4

2.Critères d'exclusion : 4

III-La Méthode d'étude : 5

1.Données recueillies : 5

2.Outil de recueil : 6

3.Etude statistique des données : 6

Résultats 7

I-Caractéristiques des patients..... 8

1- Age 8

2- Sexe 8

II- Données cliniques (Tableau. I) 8

2.Les signes cardinaux : 9

3. Les autres signes cliniques : 10

4. Les formes cliniques : 10

III-Données biologiques (Tableau. II) 10

IV-Traitement (Tableau. III) 12

V-Profil évolutif (Tableau. IV) 13

VI-Effets indésirables des médicaments employés..... 14

Discussion..... 27

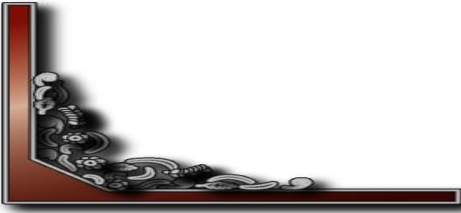
I-Définition.....	28
II-Epidémiologie	29
III-Physiopathologie.....	30
1- Les facteurs génétiques prédisposants :.....	30
2- Facteurs déclenchants :	31
3- L'immunité innée, une étape majeure dans la physiopathologie	32
4- Immunité acquise :	34
5- Conséquences, synthèse et traduction clinico-biologique :	36
IV-Signes cliniques.....	39
1-Fièvre.....	39
2- Atteinte articulaire	40
3- Eruption cutanée.....	42
4-Myalgies.....	44
5. Douleurs pharyngées	44
6-Adénopathie et splénomégalie	45
7-Hépatomégalie	47
8-Douleurs abdominales.....	47
9-Symptômes pulmonaires	48
10- Symptômes cardiaques	49
11- Symptômes rénales.....	50
12- Symptômes ophtalmiques.....	50
13- Symptômes neurologiques	50
V-Données paracliniques :.....	54
1-Données biologiques.....	54
1-1-Hyperleucocytose	54
1-2-Syndrome inflammatoire.....	55
1-3-L'hyperferritinémie.....	56
1-4- Apport de la ferritine glycosylée.....	56
1-5-Perturbations du bilan hépatique	58
1-6- Bilan d'auto-immunité	59

1.6.1- Cytokines	59
1.6.2- Protéines S100 A8/A9 et A12	61
1.6.3- Autres biomarqueurs potentiels	62
1-7-Troubles de l'hémostase	63
1-8- Enquête infectieuse :	64
2-Données radiologiques	67
3- Données histologiques.....	69
VI-Diagnostic.....	70
1-Diagnostic positif :	70
2-Diagnostic différentiel :	73
VII-Formes cliniques	76
1-MSA et grossesse	76
2-MSA chez le sujet âgé	76
VIII-Evolution	77
IX-Complications	81
A-Complications hématologiques.....	82
1-Syndrome d'activation macrophagique	82
2- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).....	85
3-Microangiopathie thrombotique (MAT)	85
4-Etat de choc	87
B- Complications articulaires.....	87
C- L'amylose AA.....	88
D-Complications hépatiques.....	88
E-Complications pulmonaires.....	89
1-Hémorragie intra-alvéolaire (HIA) :	89
2- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :	89
F-Complications iatrogènes	90
X- Pronostic :	91
XI- Traitement	94
1-Objectifs thérapeutiques	94
2- Traitements symptomatiques.....	95

3-Traitements de fond.....	96
a- Glucocorticoïdes	97
b- Méthotrexate	98
c- Inhibiteur de l'IL-1	99
d- Inhibiteur du récepteur de l'IL-6	100
e- Autres thérapeutiques.....	101
4- Thérapeutiques en développement.....	102
5-Stratégies thérapeutiques.....	103
<i>Conclusion</i>	107
<i>Annexes</i>	107
<i>Résumé</i>	107
<i>Bibliographie</i>	107



Introduction



La description princeps de la maladie de Still de l'adulte (MSA) fut par E.G Bywaters en 1971 qui rapportait, chez 14 sujets adultes, une entité clinique avec un tableau similaire à l'arthrite juvénile idiopathique décrite initialement par Sir George F. Still en 1897 chez les enfants [1,2]. Depuis ce temps, beaucoup d'autre cas sont venues réaffirmer l'existence de cette affection comme étant une entité à part entière et, d'autre part, montrer sa diversité sémiologique [3].

Actuellement elle est reconnue comme une cause bien connue d'état inflammatoire, algique et fébrile, qui partage plusieurs particularités avec les maladies auto-immunes, à savoir : la physiopathologie complexe et mal identifiée, les hypothèses multifactorielles, les manifestations cliniques, l'absence d'auto-Ac et/ou d'auto-Ag spécifiques des LT et surtout la réponse clinique aux stratégies de blocage de l'interleukine 1 et plus récemment le blocage de l'interleukine 6.

Plus de quarante ans après la découverte de la MSA, son diagnostic reste difficile avec une étiopathogénie encore mal élucidé. Le terme de syndrome de Still est vraisemblablement mieux adéquat tant le champs clinique de cette affection est étendu. Néanmoins, les renseignements cliniques et paraclinique actuelles permettent de discriminer des phénotypes distincts de cette maladie et, donc, d'envisager une prise en charge plus adéquate des malades.

Notre étude a pour but d'évaluer par le biais d'une étude de cas rétrospective, les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques de cette affection, les difficultés que rencontre le clinicien, les principes thérapeutiques et le mode évolutif et enfin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.



Patients et Méthodes



I-DESCRIPTION DE L'ETUDE :

1.Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude de cas rétrospective descriptive du profil épidémiologique, clinique, thérapeutique, pronostique et évolutif de la MSA chez 24 patients, sur une période de 31 ans s'étalant du début de 1988 à 2019.

2. Cadre de l'étude :

Ce travail était effectué à partir de l'exploitation d'observations colligées au service de médecine interne de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV).

II-POPULATION DE L'ETUDE :

Vingt-quatre patients étaient inclus dans ce travail. Le diagnostic de la maladie de Still était retenu selon les critères de Yamaguchi et de Fautrel [4,5].

1.Conditions d'admission de l'étude :

Notre étude concernait les malades hospitalisés entre 1988 et 2019 et qui répondaient aux critères suivants :

- Malades âgés de plus de seize ans.
- Malades répondant aux critères diagnostics de la MSA.

2. Conditions d'exclusion de l'étude:

Tout les malades avec des observations incomplets ou ne répondants pas aux critères suscités étaient exclus de ce travail.

III- METHODE D'ETUDE :

1. Données recueillies :

Cette étude était réalisée à partir de l'exploitation du registre des archives du service de médecine B de l'HMIM V.

Chaque cas de MSA les variables étudiées étaient :

- ***Les renseignements épidémiologiques :***

- ☐ Le genre.

- ☐ L'âge.

- ***Les renseignements cliniques :***

- ☐ L'HDM/ Motif de consultation

- ☐ La fièvre était prise en considérations quand la température excédait 39°C en plateau ou en pik irréguliers.

- ☐ La Douleur pharyngée

- ☐ L'arthralgie inflammatoire et/ou arthrite avec atteinte des grosses et petites articulations.

- ☐ La présence de rash cutanée typique ou non.

- ☐ L'hépatomégalie et splénomégalie étaient évaluées cliniquement et confirmées par imagerie.

- ☐ La présence d'une pleurésie ou d'une péricardite, qui étaient le plus souvent établies par imagerie.

- ***Les données para cliniques :***

Les données biologiques recueillies étaient celles utiles pour le diagnostic selon les critères diagnostiques et l'élimination des diagnostics alternatifs.

• ***Les renseignements Thérapeutiques :***

Chaque médicament utilisé dans la prise en charge du malade était analysée :

- ☐ L'initiation en 1ere ou 2nd
- ☐ Le mode d'administration
- ☐ La durée
- ☐ L'efficience
- ☐ Les effets secondaires.

2.Outil de recueil :

Une fiche d'exploitation dénombrant les éléments épidémiologiques, sémiologique, paracliniques, thérapeutik et évolutifs était conçue (Annexe 1).

3.Etude statistique des données :

La description des variables était faite par moyenne écart-type pour les variables quantitatives et effectifs fréquences relatives pour les variables qualitatives. L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel Excel 2007.

Enfin, nous avons réalisé une prospection bibliographique et nous avons confronté nos résultats avec les données de la littérature.



Résultats



I-CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

1. Age

Cette étude recensait 24 patients. L'âge median était de 27 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 51 ans.

2. Sexe

Dans notre série, il y avait 12 hommes et 12 femmes, soit un sexe ratio de 1.

II- DONNEES CLINIQUES (TABLEAU. I)

1.Age de début :

Vingt-quatre cas étaient évalués. Trois patients (12.5%) présentaient un épisode similaire avant l'âge de 16 ans, dix-huit patients (75%) avaient débuté la maladie entre 16 et 35 ans et trois patientes (12.5%) avaient commencé la maladie après 35 ans.

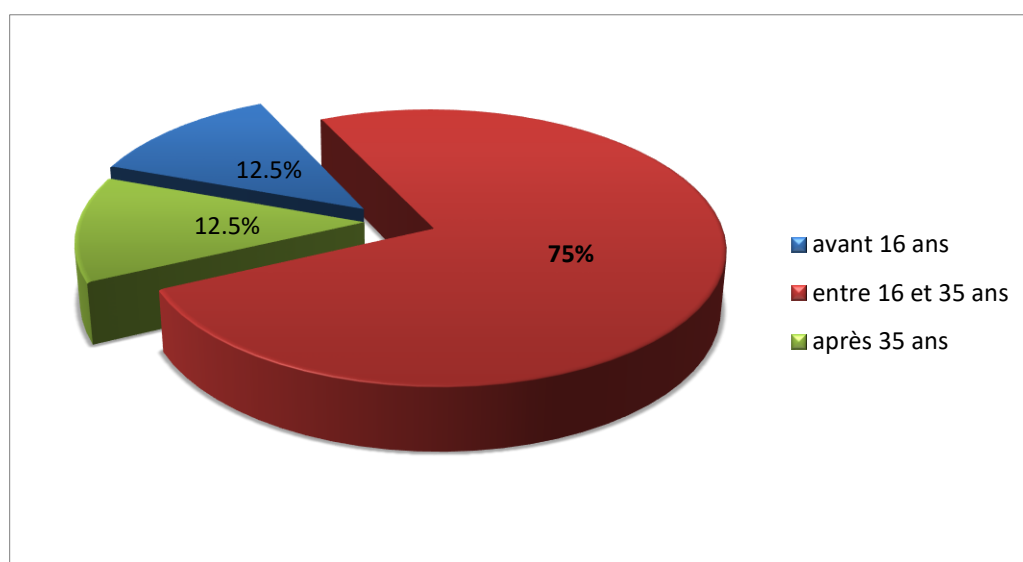


Figure 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge

2.Les signes cardinaux :

La fièvre était constamment présente (100%).

Des arthralgies de type inflammatoires étaient retrouvées chez 20 patients (83%) et une véritable polyarthrite chez 15 patients (62.5%).

L'éruption cutanée était constatée chez 16 patients (66.6%) et était le plus souvent typique.

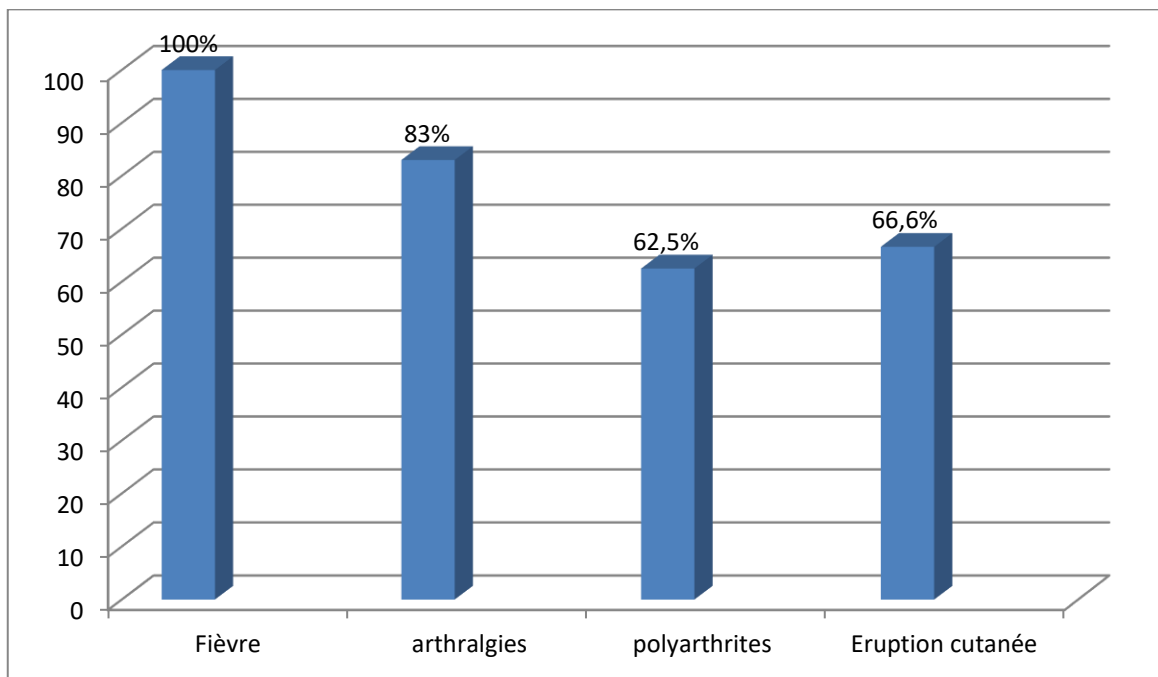


Figure 2 : Répartition des signes cliniques cardinaux chez nos patients

3. Les autres signes cliniques :

Les myalgies étaient retrouvées chez 10 patients (42%) et les pharyngodynies chez 17 patients (71%).

Les symptômes digestifs n'étaient pas assez courant, une hépatomégalie était constatée chez deux malades (8%), une splénomégalie chez 4 malades (17%) et des douleurs abdominales chez 2 sujets (8%).

Quant aux séreuses une pleurésie était retrouvé chez 9 patients (37,5%) et une péricardite chez 8 patients (33%). Une myocardite était décrite chez un patient (4%).

4. Les formes cliniques :

Selon l'expression clinique de la MSA, nous avons distingué deux sous-ensembles distincts. D'une part, les malades ayant présenté une forme systémique prédominante et qui étaient au nombre de 9 (38%), et d'autre part, les malades ayant présenté une forme articulaire chronique sévère et qui étaient au nombre de 15 (62%).

Aucun cas de MSA chez la femme enceinte ou du sujet âgé n'était décrit dans notre étude.

III-DONNEES BIOLOGIQUES (TABLEAU. II)

Le syndrome inflammatoire était représenté par une vitesse de sédimentation (VS) > 40 mm à la première heure chez 19 patients (79%) et une protéine-C-réactive (CRP) augmenté chez tous les sujets de notre série. Une

hyperleucocytose $> 10000/\text{mm}^3$ était enregistrée chez tous nos malades dont 15 (62%) qui avaient un taux de Polynucléaires neutrophiles $> 80\%$.

Six patients dans cette série (25%) présentaient une anémie avec une hémoglobine $< 10\text{g/dl}$.

Une hyperplaquettose $\text{sup } 400000/\text{mm}^3$ et une hypoalbuminémie $\text{inf } 35\text{g/l}$ étaient observées dans 8 cas (33%).

Une hépatite cytolytique était constatée chez 8 malades (33%) et une cholestase chez un seul malade (4%).

Tous les malades de notre série présentait une hyperferritinémie, avec une ferritine glyquée $< 20\%$ qui était constatée chez 21 malades (87%) et normale chez 3 malades (15%). Cet examen était pratiqué à l'admission chez 10 patients et à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation, généralement en raison d'une poussée, pour les autres.

Le facteur rhumatoïde était systématiquement négatif chez tous nos patients, de même que pour les anticorps anti nucléaires sauf pour une patiente (4%).

Le bilan infectieux était effectué chez tous nos malades et s'est révélé positif chez une patiente révélant ainsi une infection urinaire à germe banal.

Les marqueurs tumoraux étaient recherchés chez tous nos malades et nous avons noté une discrète élévation du CA-125 chez une patiente âgée de 42 ans sans traduction clinico-radiologique.

IV-TRAITEMENT (TABLEAU. III)

Cinq malades (21%) avaient perçu en 1ère intention des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dix-neuf patients (79%) avaient perçu d'emblée des CTC. Neuf malades (37%) recevaient en plus du MTX.

Trois malades (12%) résistants aux AINS étaient mis sous corticoïdes, portant à 22 (91%) le nombre de malades traités par les CTC.

Neufs malades sous corticothérapie recevaient un traitement par mtx a cause d'une corticorésistance dont sept qui recevaient plusieurs lignes de traitement avec l'association de tocilizumab.

Sept patients réfractaires (29%) étaient soignés par un inhibiteur de l'interleukine-6 (Tocilizumab). Douze malades (50%) recevaient au moins deux lignes de traitement.

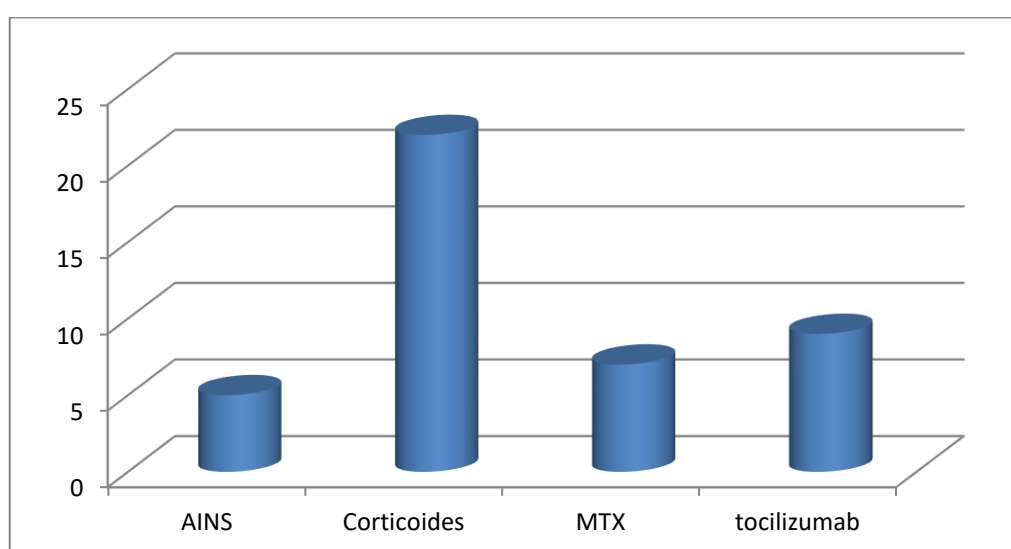


Figure 3 : Répartition des traitements reçus par les patients

V-PROFIL EVOLUTIF (TABLEAU. IV)

La forme monocyclique systémique était constatée chez treize malades (54%), elle s'était révélée inlassablement corticosensible.

Sept malades (30%) dans cette étude présentaient une forme polycyclique systémique.

La forme chronique systémique était constatée chez quatre patients (17%).

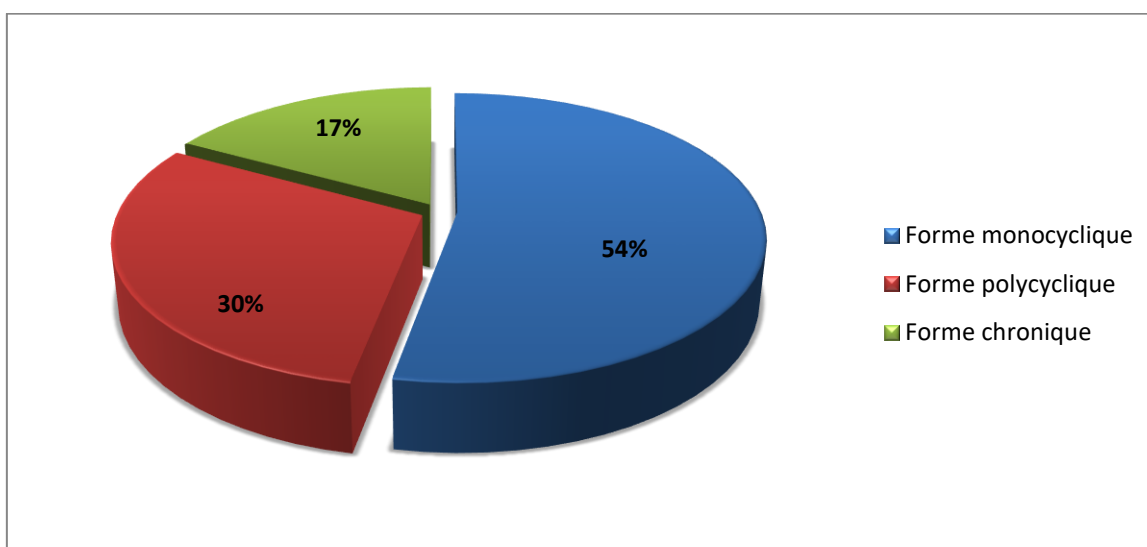


Figure 4 : Le profil évolutif des malades

VI-EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS EMPLOYES

Les CTC, médicaments les plus utilisés, étaient responsables de la survenue de plusieurs cas de diabète cortisonique, de syndromes cushingoïdes et d'un cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

Le méthotrexate était à l'origine d'une toxicité hépatique importante chez une patiente justifiant le changement de son traitement. Cette même patiente a fait une réaction allergique grave à l'introduction de l'IL-1.

Tableau I : Tableaux résumant les signes cliniques

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7
Episode similaire avant 16 ans	+	-	-	-	-	-	-
Début de 16 à 35 ans	+	-	+	+	+	+	-
Fièvre> 39°	+	+	+	+	+	+	+
Rash typique	+	+	+	+	-	-	+
Arthralgie	+	+	+	+	+	-	+
Arthrite	+	+	+	+	+	-	+
Myalgie	-	-	-	+	-	-	-
Mal de gorge	+	-	+	-	+	-	+
Perte de poids >10%	-	-	+	-	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	+	-	-	-
Splénomégalie	-	-	-	+	-	-	-
Lymphadénopathie	+	-	-	-	-	-	-
Pleurésie	+	-	+	+	-	+	-
Infiltrat pulmonaire	-	-	-	-	-	-	-
Péricardite	+	-	+	+	-	+	-
Myocardite	-	-	-	+	-	-	-
Douleurs	-	-	-	-	-	-	-

abdominales							
	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14
Episode similaire avant 16 ans	-	-	-	+	-	-	-
Début de 16 à 35 ans	+	+	+	+	+	+	+
Fièvre > 39°	+	+	+	+	+	+	+
Rash typique	-	+	-	+	+	+	+
Arthralgie	+	+	+	+	-	+	+
Arthrite	-	+	+	+	+	-	-
Myalgie	-	+	-	+	+	+	-
Mal de gorge	+	+	+	+	+	+	+
Perte de poids >10%	-	+	+	-	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	-	-	-	-
Splénomégalie	-	-	-	-	-	-	-
Lymphadénopathie	-	+	+	-	-	-	-
Peurésie	-	+	+	-	-	-	+
Infiltrat pulmonaire	-	-	-	-	-	-	-
Péricardite	-	+	+	-	-	-	-
Myocardite	-	-	-	-	-	-	-
Douleurs abdominales	-	+	-	-	-	-	-

	P15	P16	P17	P18	P19
Episode similaire avant 16 ans	-	-	-	-	+
Début de 16 à 35 ans	+	+	+	+	+
Fièvre> 39°	+	+	+	+	+
Rash typique	+	-	+	-	+
Arthralgie	-	+	+	-	+
Arthrite	-	-	-	+	-
Myalgie	+	-	-	-	+
Mal de gorge	+	+	+	+	+
Perte de poids >10%	+	+	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	-	-
Splénomégalie	-	-	+	-	-
Lymphadénopathie	-	-	-	-	-
Pleurésie	-	+	-	-	+
Infiltrat pulmonaire	-	-	-	-	-
Péricardite	-	+	-	-	+
Myocardite	-	-	-	-	-
Douleurs abdominales	-	-	-	-	-

	P20	P21	P22	P23	P24
Episode similaire avant 16 ans	-	-	-	-	-
Début de 16 à 35 ans	-	+	+	+	+
Fièvre > 39°	+	+	+	+	+
Rash typique	-	+	+	+	-
Arthralgie	+	+	+	+	+
Arthrite	+	+	+	+	+
Myalgie	+	+	-	+	-
Mal de gorge	-	-	+	-	-
Perte de poids >10%	+	+	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	-	+
Splénomégalie	+	-	-	+	-
Lymphadénopathie	-	+	+	-	+
Pleurésie	-	-	-	-	-
Infiltrat pulmonaire	-	-	-	-	-
Péricardite	-	-	-	-	-
Myocardite	-	-	-	-	-
Douleurs abdominales	-	-	-	-	-

Tableau II : Tableaux résumant les signes biologiques

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7
VS> 40nn/h	+	+	+	+	+	+	+
CRP élevée	+	+	+	+	+	+	+
Fibrinogène élevée	+	+	+	+	+	+	+
Leucocytose> 10000/mm ³	+	+	+	+	+	+	+
PNN> 8000/mm ³	+	+	+	-	-	+	+
Hémoglobine< 10 g/dl	-	-	-	-	-	+	+
Plaquettes> 400000/mm ³	-	-	+	-	+	-	+
Hypoalbuminémie< 35 g/l	-	+	+	-	+	-	-
Anomalie du bilan hépatique	-	-	+	-	-	-	+
Hyperferritinémie	+	+	+	+	+	+	+
Ferritine glyquée< 20%	+	+	+	+	-	+	+
Enz musculaires élevées	-	-	-	-	-	-	-
Elévation des Ig	-	-	-	-	-	-	-
Anomalie du bilan immunologique	-	-	-	-	-	-	-
FR	-	-	-	-	-	-	-
Bilan infectieux	-	-	-	-	+	-	-
Maq tum	-	-	-	-	-	-	-
	Pt8	Pt9	Pt10	Pt11	Pt12	Pt13	Pt14

	+	+	+	+	+	+	-
VS> 40nn/h	+	+	+	+	+	+	+
CRP élevée	+	+	+	+	+	+	-
Fibrinogène élevée	+	+	+	+	+	+	+
Leucocytose> 10000/mm ³	+	+	+	+	+	+	-
PNN> 8000/mm ³	-	+	-	+	-	-	-
Hémoglobine< 10 g/dl	-	+	-	+	-	-	-
Plaquettes> 400000/mm ³	+	+	-	-	-	-	-
Hypoalbuminémie< 35 g/l	+	-	-	-	+	+	+
Anomalie du bilan hépatique	+	+	+	+	+	+	+
Hyperferritinémie	+	-	-	+	+	+	+
Ferritine glyquée< 20%	-	-	-	-	-	+	-
Enz musculaires élevées	-	-	-	-	-	-	-
Elévation des Ig	-	-	-	-	-	-	-
Anomalie du bilan immunologique	-	-	-	-	-	-	-
FR	-	-	-	-	-	-	-
Bilan infectieux	-	-	-	-	-	-	-

	P15	P16	P17	P18	P19
	-	+	-	-	-
	+	+	+	+	+

VS> 40nn/h	-	+	-	-	-
CRP élevée	+	+	+	+	+
Fibrinogène élevée	-	-	-	-	-
Leucocytose> 10000/mm ³	-	-	-	-	-
PNN> 8000/mm ³	-	-	-	-	-
Hémoglobine< 10 g/dl	-	-	-	-	-
Plaquettes> 400000/mm ³	-	-	-	-	+
Hypoalbuminémie< 35 g/l	+	+	+	+	+
Anomalie du bilan hépatique	+	+	+	+	+
Hyperferritinémie	-	-	-	-	-
Ferritine glyquée< 20%	-	-	-	-	-
Enz musculaires élevées	-	-	-	-	-
Elévation des Ig	-	-	-	-	-
Anomalie du bilan immunologique	-	-	-	-	-
FR	-	-	-	-	-

	P20	P21	P22	P23	P24
	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+

VS> 40mm/h	-	-	-	-	-
CRP élevée	+	+	+	+	+
Fibrinogène élevée	+	+	+	+	+
Leucocytose> 10000/mm ³	+	-	-	-	+
PNN> 8000/mm ³	+	+	+	-	+
Hémoglobine< 10 g/dl	-	-	-	-	-
Plaquettes> 400000/mm ³	-	+	-	+	-
Hypoalbuminémie< 35 g/l	+	+	+	+	+
Anomalie du bilan hépatique	+	+	+	+	+
Hyperferritinémie	-	-	-	-	-
Ferritine glyquée< 20%	-	-	-	-	-
Enz musculaires élevées	-	-	-	-	-
Elévation des Ig	-	-	-	-	-
Anomalie du bilan immunologique	-	-	-	-	-
FR	+	-	-	-	-

Tableau III : Tableaux des traitements reçus

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7
AINS	-	-	-	-	-	-	+
C.O	+	+	+	+	+	+	-
MTX	+	-	-	-	+	+	-
Sels d'or	-	-	-	-	-	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	-	-	-
Sulfasalazine	-	-	-	-	-	-	-
Cyclophosphamide	-	-	-	-	-	-	-
Ig I.V	-	-	-	-	-	-	-
Anti TNF alpha	-	-	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-1	-	-	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-6	+	-	-	-	-	+	-

	Pt8	Pt9	Pt10	Pt11	Pt12	Pt13	Pt14
AINS	-	-	-	+	-	+	-
C.O	+	+	+	+	+	-	+
MTX	-	-	-	-	-	-	-
Sels d'or	-	+	+	-	-	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	-	-	-
Sulfasalazine	-	+	-	-	-	-	+
Cyclophosphamide	-	+	-	+-	+	-	-
Ig I.V	-	-	-	-	-	-	-
Anti TNF alpha	-	-	-	+	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-1	-	-	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-6	-	-	-	-	-	-	-

	P15	P16	P17	P18	P19
AINS	-	+	-	+	-
C.O	+	+	+	+	+
MTX	-	-	+	-	-
Sels d'or	-	-	-	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	-
Sulfasalazine	-	-	-	-	-
Cyclophosphamide	-	-	-	-	-
Ig I.V	-	-	-	-	-
Anti TNF alpha	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-1	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-6	-	-	-	-	-

	P20	P21	P22	P23	P24
AINS	-	-	-	-	-
C.O	+	+	+	+	+
MTX	+	+	+	+	+
Sels d'or	-	-	-	-	-
Hydroxychloroquine	-	-	-	-	-
Sulfasalazine	-	-	-	-	-
Cyclophosphamide	-	-	-	-	-
Ig I.V	-	-	-	-	-
Anti TNF alpha	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-1	-	-	-	-	-
Inhibiteur de l'IL-6	+	+	+	+	-

Tableau IV : Tableau résumant les profils évolutifs

	Pt1	Pt2	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7
Forme monocyclique	-	+	+	-	-	-	+
Forme polycyclique	-	-	-	+	+	-	-
Forme chronique	+	-	-	-	-	+	-

	Pt8	Pt9	Pt10	Pt11	Pt12	Pt13	Pt14
Forme monocyclique	-	-	-	-	-	-	+
Forme polycyclique	-	+	+	+	+	-	-
Forme chronique	-	-	-	-	-	+	-

	Pt15	Pt16	Pt17	Pt18	Pt19
Forme monocyclique	+	+	-	+	+
Forme polycyclique	-	-	+	-	-
Forme chronique	-	-	-	-	-

	P20	P21	P22	P23	P24
Forme monocyclique	-	-	-	-	-
Forme polycyclique	+	-	+	+	-
Forme chronique	-	+	-	-	+



Discussion



I- DEFINITION

La MSA est considérée comme une maladie auto-inflammatoire rare. Elle survient chez des malades âgés de plus de 16 ans, soit de novo, soit faisant suite à un antécédent de forme juvénile de la maladie de Still avec un intervalle libre de plusieurs années [6].

L'expression clinique de la maladie comporte quatre signes cardinaux qui sont : une fièvre élevée, une éruption cutanée évanescence, des arthralgies ou arthrites et une hyperleucocytose à prépondérance de polynucléaires neutrophiles, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (sans la présence de FR, d'ac antinucléaires ou d'une hémopathie ou d'un cancer) [6]. A ces signes cardinaux peuvent s'adjoindre d'autres symptômes et manifestations biologiques que nous étudierons plus tard. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'expression clinique ou biologique pathogomonique de la MSA, son diagnostic est donc un diagnostic d'élimination.

L'objet de notre étude est une maladie potentiellement sévère dont l'en jeu est double: vital (principalement lié aux complications hématologiques et/ou viscérales) et fonctionnel (avec les potentielles ankyloses articulaires ainsi que les complications iatrogènes).

II- EPIDEMIOLOGIE

Les données épidémiologiques sont imprécises et faussées par la rareté de la maladie, son hétérogénéité et la difficulté du diagnostic.

Néanmoins, la MSA est présente tout autour du globe sans véritable prédilection ethnique et avec une incidence estimée entre 0,16 et 0,4 pour 100 000 habitants et une prévalence entre 1 et 34 par 1 million d'habitants [6,7].

En France, une seule étude rétrospective portant sur les régions de Bretagne et de Loire, estime à 0,16 pour 100 000 habitants l'incidence de cette maladie [8]. Au Pays-Bas, la prévalence est d'environ 1 pour 100 000 habitants [9]. Au Japon, une étude évalue la prévalence de la MSA de l'adulte entre 0,73 et 1,47 pour 100 000 habitants et son incidence entre 0,22 et 0,34 pour 100 000 habitants [10]. Au Maroc, on ne dispose pas de données épidémiologiques sur la MSA, seuls des cas sporadiques et des séries limitées étaient rapportés.

La MSA affecterait généralement les jeunes avec un pic bimodal entre 15-25 ans et 36-46 ans [7]. Dans plus de 70 % des cas, la maladie débute avant 35 ans [9]. L'âge moyen du diagnostic serait de 36 ans, certains diagnostics étant posés après l'âge de 75 ans. Dans 10 % des cas, il s'agit d'une résurgence, à l'âge adulte, de la maladie ayant débuté à l'âge pédiatrique [6].

Il était longtemps observé qu'il subsistait une supériorité féminine de la maladie avec un sex-ratio évalué à 7/3 [9]. Cependant, ce chiffre provenait de séries rhumatologiques et les séries actuelles indiquent un sexe ratio plus équilibré avec 45 à 53 % de femmes atteintes [11].

Il n'existe pas de variation saisonnière dans l'apparition de la maladie, ni de phénotype familiales. La MSA est une maladie bénigne et la mortalité amputable à la maladie est de 2,75 % (0–9,8 %) [12].

Dans notre série, l'âge de début des symptômes était situé entre 16 ans et 35 ans dans 75% des cas avec une moyenne d'âge des patients estimée à 27ans et un sexe ratio de 1. Cependant, il faut noter que nous avons rapporté 24 observations sur 32 patients atteints de MSA recensées dans notre formation et ce à cause du changement du lieu d'archivage conduisant à la perte de dossiers entre 2011 et 2015.

III- PHYSIOPATHOLOGIE

Actuellement, la MSA est considérée comme une maladie auto-inflammatoire polygénique et complexe. Il n'existe pas d'hypothèse étiologique univoque et, bien qu'elle soit de mieux en mieux décryptée, sa physiopathologie demeure méconnue. La MSA s'apparenterait à une association syndromique résultant d'une hyperexcitabilité de l'immunité innée, possiblement déclenchée par un ou plusieurs facteurs environnementaux non encore identifiés. Son évolution, imprévisible, semble dépendre du profil cytokinique et de son caractère prolongé ou non.

1- Les facteurs génétiques prédisposants :

Comme nous l'avons déjà évoqué, aucune forme familiale de la MSA n'était mise en évidence à ce jour. Cependant, sur le plan génétique diverses associations étaient rapportées avec les antigènes du système HLA [12]. Par

ailleurs, des polymorphismes génétiques étaient également évoqués dans la physiopathologie de la MSA : gènes codant pour l'IL-18, le macrophage *migration inhibitory factor* (MIF) et l'IL-6 [12,13].

De plus, des maladies ayant un substrat génétique et un phénotype auto-inflammatoire proche de la MSA étaient également décrites : forme mosaïque de cryopyrinopathie (NLRP3) [14] et mutation germinale de *LACC1* [15]. Toutefois, le phénotype des rares malades mutés sur le gène *LACC1*, est hautement hétérogène [15]. Finalement, toutes ces associations génétiques n'étaient rapportées qu'exceptionnellement et/ou n'étaient pas confirmées dans des études plus larges, laissant supposer que la maladie reposerait plus vraisemblablement sur une prédisposition polygénique.

2- Facteurs déclenchants :

L'intense réaction inflammatoire initiale, les différents modes évolutifs, la plus forte prévalence chez l'enfant, l'odynophagie initiale et le caractère saisonnier faisait suspecter une origine infectieuse à la MSA et de nombreux études étaient menées afin d'identifier un agent étiologique microbiologique. Plusieurs virus et bactéries étaient isolés chez des patients atteints de MSA mais leur imputabilité étiologique n'avait jamais pu être confirmée [12,16].

Plus récemment, des cancers solides et des hémopathies malignes étaient proposés comme déclencheurs possibles de la MSA, via les mêmes voies pathogènes que celles rapportées pour le développement du syndrome d'activation macrophagique (MAS), une complication grave de la MSA [16].

Enfin, il convient de souligner qu'aucun déclencheur pathogène unique n'était clairement défini, ce qui suggère la possibilité que de multiples déclencheurs environnementaux puissent jouer un rôle dans cette maladie.

Dans notre série, une patiente présentait un lymphome non hodgkinien 4 ans avant le début de sa symptomatologie.

3- L'immunité innée, une étape majeure dans la physiopathologie

L'étiopathogénie de la MSA ne peut se concevoir sans l'implication du macrophage. Les teneurs sériques des médiateurs de l'activation macrophagique (macrophage-colony stimulating factor [M-CSF], interféron [IFN]-gamma, calprotectine, MIF et ICAM-1) étaient élevées au cours de la Maladie de still et associées aux poussées [18]. Par ailleurs, il était démontré chez les patients porteurs de MSA active compliquée de SAM, complication la plus fréquente de cette maladie, un dysfonctionnement de la cytotoxicité des cellules NK et NKT comme chez les patients présentant un SAM héréditaire [19]. Cette défaillance de cytotoxicité serait entre autres à l'origine de l'hyperactivation macrophagique dont l'hyperferitinémie est un marqueur fiable [19]. La présence d'activation macrophagique infraclinique au cours de la MSA est en faveur d'une continuité physiopathologique entre la Maladie de still et le SAM qui en serait l'expression la plus grave.

Le polynucléaire neutrophile était lui aussi pressé dans la MSA, comme en témoignent l'hyperleucocytose neutrophilique, l'expression du marqueur d'activation CD64 et l'hyperplasie granulocytaire médullaire retrouvées au cours des poussées de la maladie [20].

Il était démontré que la CXCL-8, anciennement IL-8, une chimiokine produite par les macrophages et les neutrophiles, qui recrute et active les neutrophiles, était présente à des concentrations importantes dans la MSA, notamment dans sa forme articulaire chronique [21].

Au cours de la MSA, des niveaux d'ARNm significativement plus élevés de signalisation de l'inflammasome NLRP3 étaient observés chez les patients par rapport aux témoins sains. L'expression de NLRP3 était également corrélée avec l'activité de la maladie chez les malades atteints de MSA [18,19].

En outre, une surexpression de la voie Toll-like receptor 7 TLR7-MiD78 était mise en évidence dans les cellules dendritiques de malades atteints d'une MSA par rapport aux malades sains [23]. L'expression de TLR-7 était associée aux poussées de la MSA. Cette voie d'activation permettrait d'entretenir le recrutement et l'activation des Polynucléaires neutrophiles via la sécrétion d'IL-17. Ces avancées scientifique ont permis de mieux comprendre les formes articulaires chroniques [23].

Les inflammasomes sont des complexes multiprotéiques cytosoliques activés après la reconnaissance de divers stimuli, PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) ou DAMPs (damage associateddd- molecular patterns) et responsables de l'activation de pro-IL-1 β et pro-IL-18 [14].

L'implication importante de l'IL-1 β dans la physiopathologie de la MSA a nouvellement été réaffirmé par l'efficacité de l'inhibition de la voie de l'IL-1 par l'anakinra [24,25]. En outre, l'IL-18 inciterait la polarisation Th1 des cellules

lymphoïdes T CD4 et la production d'IFN- β par les lymphocytes Th1 et les cellules NK, et in fine l'hémophagocytose [26,27].

4- L'immunité acquise :

Différents travaux suggéraient l'implication du système immunitaire adaptatif dans la physiopathologie de la MSA [16,28–30].

Des concentrations accrues du récepteur alpha de l'IL-2 (CD25) soluble pourraient suggérer une activation et une prolifération des lymphocytes T chez les malades atteints de MSA [31,32]. Ces mêmes cellules T produisant de l'IL-4 dans le sérum, la peau et les tissus synoviaux de patients atteints de MSA étaient signalées, ce qui reflète une polarisation Th1 des cellules T CD4+ [33]. De plus, l'IFN-gamma et les cellules Th productrices d'IL-4 étaient augmentées dans la forme active de la maladie et étaient corrélées à sa gravité [21].

La différenciation des cellules T naïves en cellules Th17 est soutenue par le milieu pro-inflammatoire de la maladie. L'IL-18 avec l'IL-23 favoriserait la production d'IL-17 par les cellules T CD4+ amorcées par l'IL-23 [34,35] .

En ce qui concerne le rôle des cellules T régulatrices élevées (Treg) CD4+ CD25 circulantes, des niveaux significativement plus faibles de ces cellules et de TGF- β sérique étaient retrouvés chez les patients atteints de la MSA et étaient inversement corrélés avec la gravité de la maladie. Il est intéressant de noter que les patients atteints de MSA présentant une évolution monocyclique présentaient une fréquence significativement plus élevée de cellules Treg circulantes et de TGF- β par rapport aux schémas chroniques, ce qui suggère l'association entre les cellules Treg et un meilleur pronostic [36].

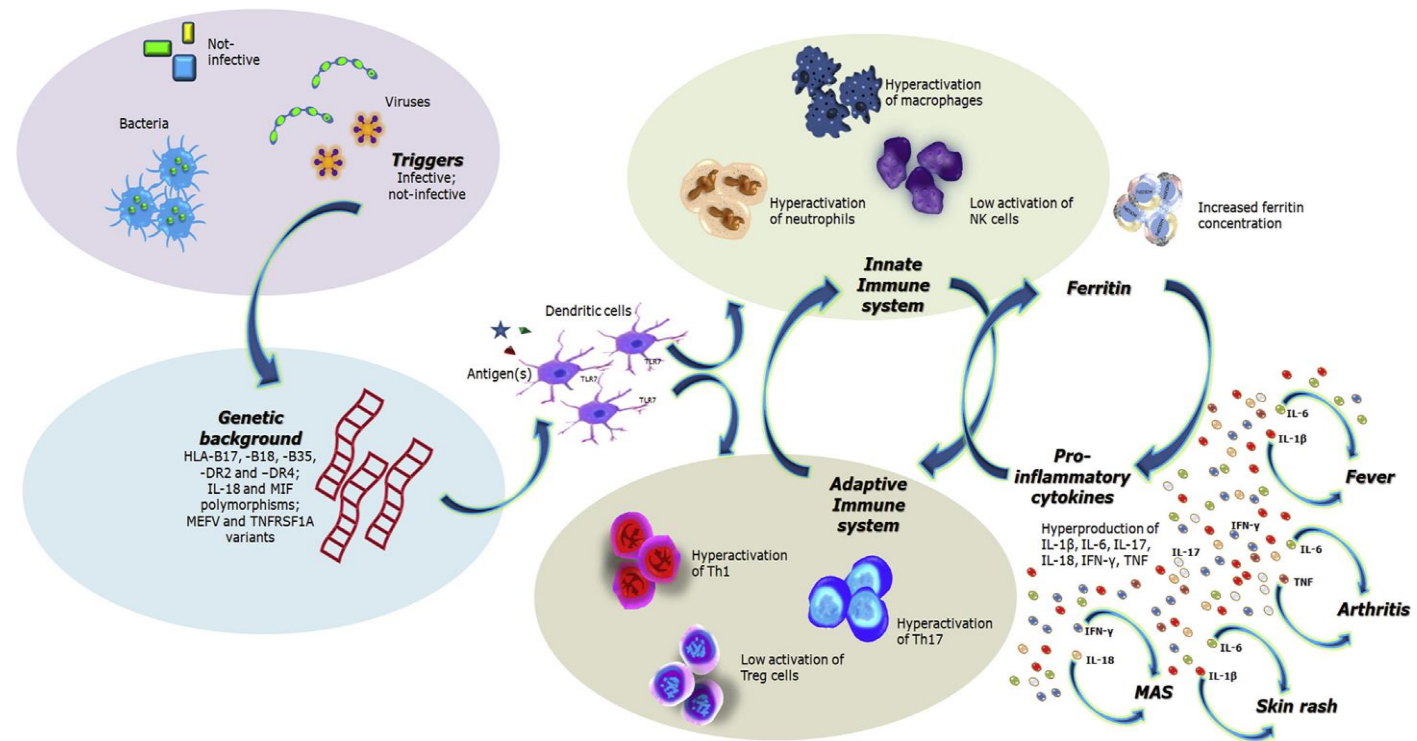


Figure 5 : Physiopathologie de la MSA et ses conséquences cliniques et biologiques.

5- Conséquences, synthèse et traduction clinico-biologique :

La production aberrante et excessive de quelque médiateurs soluble appelé cytokine est en grande partie la cause des manifestations clinico-biologiques rencontré dans la maladie de still de l'adulte.

Effectivement, la fièvre résulte de l'action cumulée de l'IL-1 β , IL-6 et du TNF-alpha. La synthèse augmenté d'IL-6, IL-17, IL-18 et du TNF-alpha est à l'origine des arthrites. Le taux de production de l'IL-6 et de l'IL-1beta est corrélé au lesion du derme. La neutrophilie découle de l'activation de l'IL8 responsable du recrutement et de l'activation des polynucleaire neutrophiles. L'augmentation de la CRP et de la VS est proportionnelle au niveaux d'IL-6. L'hyperferritinémie est la conséquence de l'action synergique de l'IL-6 et de l'IL-18.

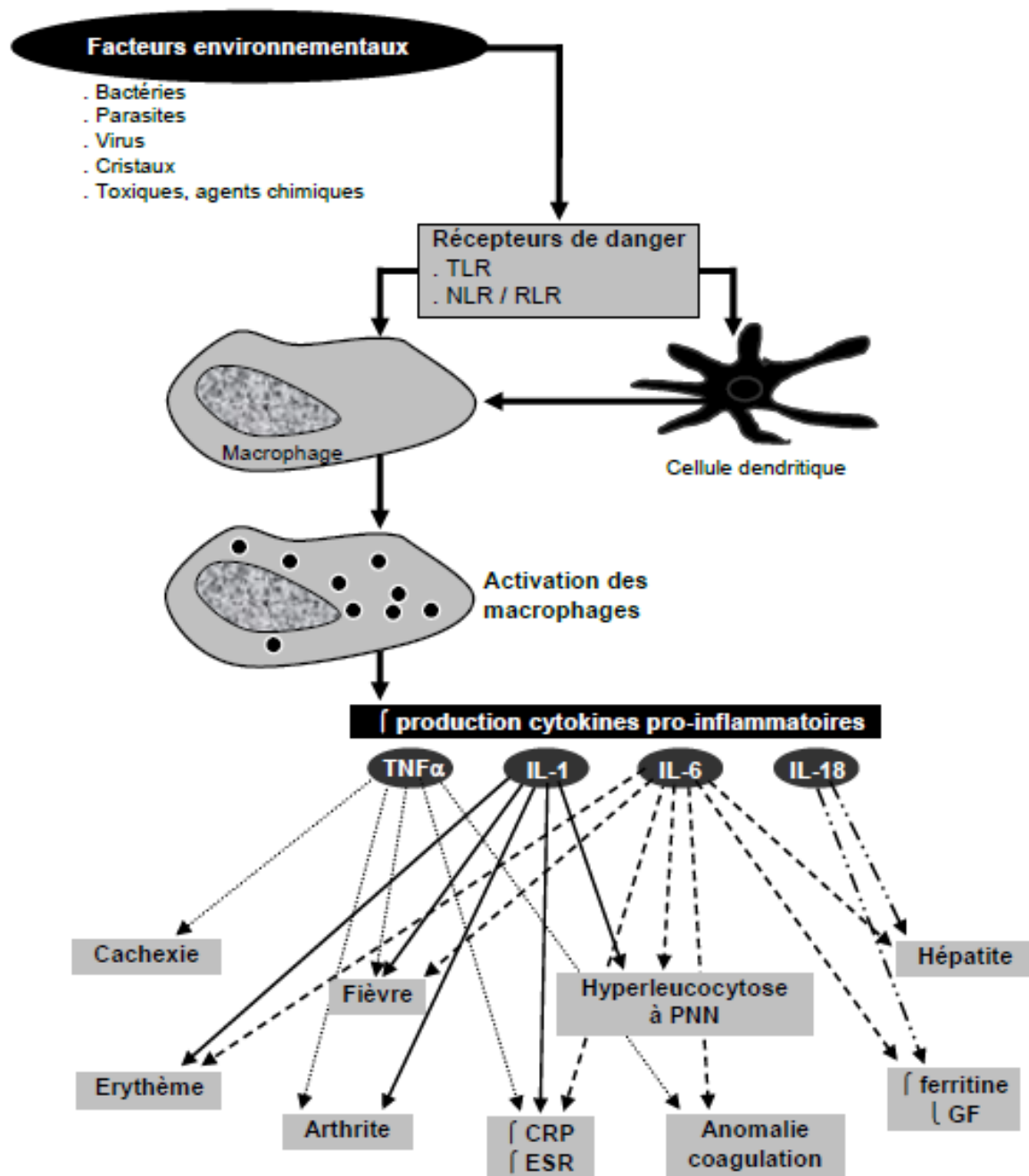


Figure 6 : physiopathologie simplifiée de la maladie de Still de l'adulte

Tableau V: Cytokines intervenant dans la physiopathologie de la MSA.

Cytokines	Source	Action	Variations dans la MSA
IL-6	Monocytes-macrophages B fibroblastes, cellules endothéliaves, kératinocytes	Elévation de la CRP Fièvre, Hyperferritinémie, hypoferrémie, Hépatomégave	Taux élevés. Corrélation avec l'activité de la maladie.
IL-8	Monocytes-macrophages, fibroblastes, cellules endothéliale	Activité chimiotactique Organomégalie	Taux élevés, non corrélés à l'activité de la maladie
IL-18	Macrophages activés, cellules de küppfer, cellules dendritiques, kératinocytes	Cytolyse hépatique, lésions articulaires Activation des lymphocytes T CD4 et augmente la production d'INF γ Activation des macrophages, Augmentation des IgE	Taux extrêmement élevés. Possible valeur diagnostique. Corrélation aux taux de ferritine lors des poussées. Corrélation à l'activité de la maladie et à sa sévérité.
TNF α	Macrophages, lymphocytes T (Th1) et NK	Fièvre, Cachexie, Synovites, destruction articulaire, Troubles de l'hémostase	Taux élevés, non corrélés à l'activité de la maladie
INF γ	Lymphocytes T (Th1) et NK	Activation et prolifération des macrophages, Troubles de l'hémostase Cytolyse hépatique (avec IL-8)	Taux élevés, non corrélés le plus souvent à l'activité de la maladie
sIL-2R	Lymphocytes T activés	-	Taux élevés lors des poussées de la maladie. Corrélation à l'activité de la maladie
M-CSF	Macrophages, lymphocytes T activés, fibroblastes, cellules endothéliale	Prolifération et des différenciation des macrophages. Hémophagocytose ?	Taux élevés lors des poussées de la maladie

NB : sIL-2R= récepteur soluble à l'IL-2, M-CSF= macrophage-colony stimulating factor

IV-SIGNES CLINIQUES

1-Fièvre

La MSA représente jusqu'à 20 % des fièvres d'origine inconnue. Elle est présente chez presque tous les patients atteints de cette maladie [37–39].

La fièvre est le principal symptôme des formes monocycliques et polycycliques précoces; dans les formes chroniques, elle survient généralement au début de la maladie avant de disparaître au fil du temps et des poussées.

Il s'agit le plus souvent d'une fièvre > 39 °C et peut atteindre 42 °C. Elle s'inscrit généralement dans un schéma quotidien ou biquotidien, généralement vespérale, précédée de frissons et entrecoupée d'apyrexie matinale. Cette fièvre est généralement intermittente, mais peut être rémittente voire totalement désarticulée. La courbe thermique, non spécifique, suggère le diagnostic (Figure 7). Cette fièvre, qui dure quelques jours à plusieurs semaines, s'accompagne souvent d'une détérioration de l'état général avec une perte de poids parfois très importante [6].

Ces pics fébriles présentent généralement un début brutal ressemblant à un syndrome infectieux alors que les tests infectieux sont négatifs et les antibiotiques inefficaces.

La fièvre était retrouvée chez tous les patients de notre série, le plus souvent intermittente, elle s'accompagnait volontiers d'une altération de l'état général avec perte de poids plus ou moins importante.

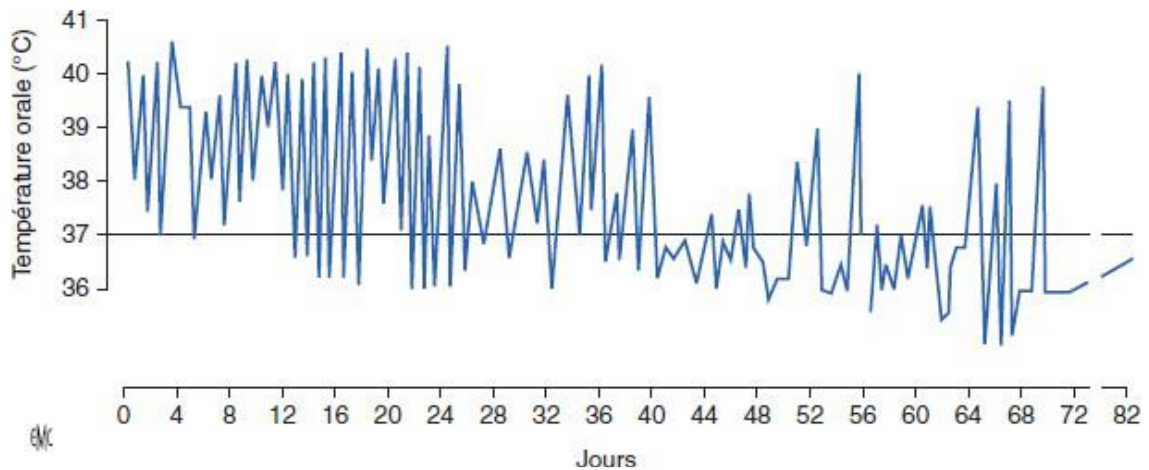


Figure 7 : Courbe fièvre type lors d'une maladie de still de l'adulte. Fièvre intermittente avec retour à l'apyrexie entre les pics.

2- Atteinte articulaire

Les manifestations articulaires sont constantes mais peuvent apparaître de façon retardée, ainsi 60 à 100% des patients atteints de MSA présentent des arthralgies. Le plus souvent contemporaines aux pics fébriles, elles affectent principalement les grosses articulations à savoir les genoux les chevilles et les poignets mais aussi les interphalangiennes proximales, bien que toutes les articulations peuvent être affectées [40,41].

Initialement, la symptomatologie articulaire est mobile, mais se fixe rapidement, et prend la forme d'une polyarthrite bilatérale grossièrement symétrique et séronégative [42].

L'atteinte des deux mains sans touchée les petites articulations est courante avec la possibilité d'une progression, après 2 ans d'évolution, vers une ankylose intracarpienne évoquant le diagnostic [42] (Figure 8).

Dans notre série, des arthralgies de type inflammatoire étaient retrouvées chez 20 patients (83%) avec une véritable polyarthrite chez 15 patients (62.5%), ce qui concorde avec la littérature. En outre, un de nos patients présentait une polyarthrite diffuse, déformante et inaugurale plus prononcée au niveau des IPD (figure 9), dénotant de la gravité de sa maladie.



Figure 8 : Ankylose carpienne avec pincements des interphalangiennes distales de façon bilatérale associée à une déminéralisation diffuse et une déformation des doigts. (Patient 24)

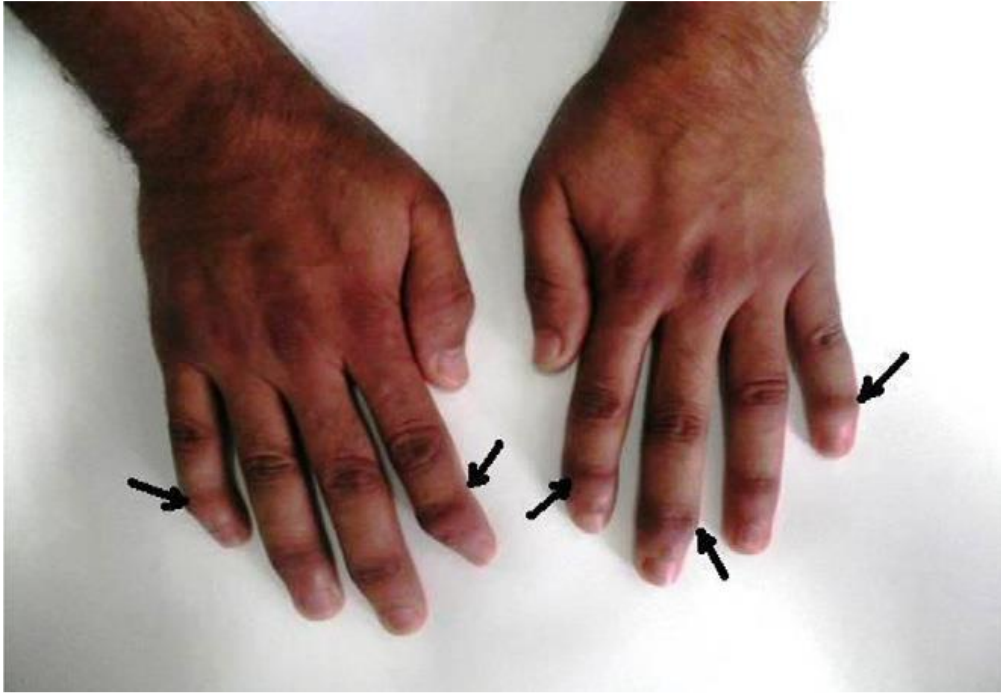


Figure 9 : Déformation des mains avec gonflement en fuseau des interphalangiennes distales (patient 24).

3- Eruption cutanée

Présente chez 60 à 80% des patients, l'éruption cutanée est un signe fréquent de la MSA. Elle est identique à celle observée dans la forme systémique des arthrites juvéniles. Lorsqu'elle est caractéristique, l'éruption cutanée de la maladie de still se manifeste sous la forme de petites macules rosées non prurigineuses, de quelques millimètres de diamètre, avec une limite périphérique légèrement irrégulière (figure 10). Les lésions sont entourées d'une auréole de peau saine pâle, et les éléments dont la taille est supérieures à 5 millimètres peuvent avoir un centre décoloré [43]. La racine des membres, le tronc et les zones d'appui sont les sièges de prédilection des lésions cutanées rencontré dans la MSA. Les manifestation dermiques sont volontiers excacerbés

par une exposition à la chaleur, et un dermographisme peut être noté. L'une des caractéristiques principales de cette éruption est d'être évanescence, exacerbée lors des pics fébriles, et disparaît totalement pendant les périodes d'apyrexie [6].

L'éruption cutanée est parfois moins typique lorsqu'il s'agit de papules ou d'urticaire, lorsqu'elle est diffuse, prurigineuse, ou fixe. Un purpura vient parfois révéler une coagulation intravasculaire disséminée ou un purpura thrombopénique et thrombotique.

L'aspect histologique des lésions cutanées de la MSA n'est pas spécifique. Un œdème du derme superficiel et moyen et une infiltration hétérogène et diffuse ou à prédominance péri-vasculaire était mis en évidence. L'immunofluorescence peut exposer des agrégats d'Ig et de complément [43].

Dans notre série, les lésions cutanées étaient présentes dans 67% des cas, le plus souvent sous leurs formes typiques. La biopsie cutanée était réalisée une seule fois, chez une patiente qui présentait des macules typiques au début de sa maladie mais ayant évolué vers des lésions hyperpigmentées faisant penser à une mélanodermie. Elle a mis en évidence un remaniement inflammatoire du derme non spécifique.



Figure 10 : Macules rosées siégeant à la racine du tronc au cours d'une MSA

4-Myalgies

Elles concernent 45% des patients atteints de MSA [44]. Les myalgies prévalent à la origine des membres, la région lombaire et cervicale. Elles peuvent être intenses et invalidantes, volontiers exacerbées lors des pics fébriles [44].

Le plus souvent, les enzymes musculaires, l'EMG et la biopsie musculaire sont sans anomalies. Cependant de véritables polymyosites ont été décrites en association avec la MSA [45,46].

En effet, 10 de nos patients soit 42% présentaient des myalgies diffuses.

5. Douleurs pharyngées

Souvent inaugurales, parfois annonciatrices d'une rechute ou d'une poussée, les douleurs pharyngées sont présentes dans 70% des cas et elles sont caractéristiques de la forme adulte de la maladie de Still [6]. Bien qu'elles

puissent égarer le diagnostic en contexte fébrile, elles sont importantes en termes de diagnostic différentiel car non présentes dans les syndromes systémiques paranéoplasiques. Elles sont toujours stériles et résultent d'une pharyngite non exsudative aspécifique avec vraisemblablement une atteinte inflammatoire du cartilage cricoïde.

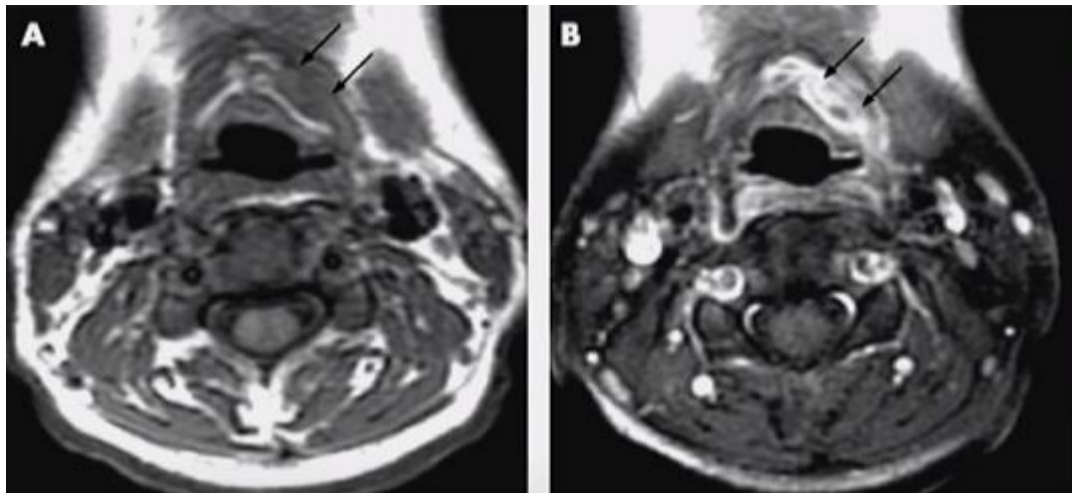


Figure 11 : Images scannographiques montrant une inflammation périchondrale du cartilage thyroïde et cricoïde au cours d'une MSA.

Dans notre série, 17 patients présentaient une pharyngodynies qui s'avérait toujours stérile et concomitante aux poussées.

6-Adénopathie et splénomégalie

Près de la moitié des patients atteints de MSA présentent des adénopathies [47]. Elles sont superficielles, de volume modéré, indolores ou discrètement sensibles et mobiles par rapport aux plans profonds [47]. Elles siègent le plus souvent au niveau cervical mais également axillaire ou inguinal. Le caractère atypique des adénopathies doit conduire à la biopsie ganglionnaire car un

tableau mimant une MSA peut révéler un lymphome malin, notamment un lymphome T angio-immunoblastique.

L'aspect histologique récupéré lors de prélèvement biopsique est le plus souvent celui d'une hyperplasie réactionnelle non spécifique avec histiocytose [40,41]. Quelle que fois, on trouve une allure d'hyperplasie immunoblastique étendue [41]. Enfin, de rares cas de syndrome de Kikuchi ou lymphadénite nécrosante étaient retracés dans la littérature [47,48] . L'étude immunohistologique retrouve au seins de ces ADP une congrégation de cellules polyclonales T et B [47].

Six de nos patients présentaient des adénopathies, le plus souvent superficielles et découvertes cliniquement, dont une qui a bénéficié d'une biopsie revenue en faveur d'une lymphadénite réactionnelle dermatopathique.

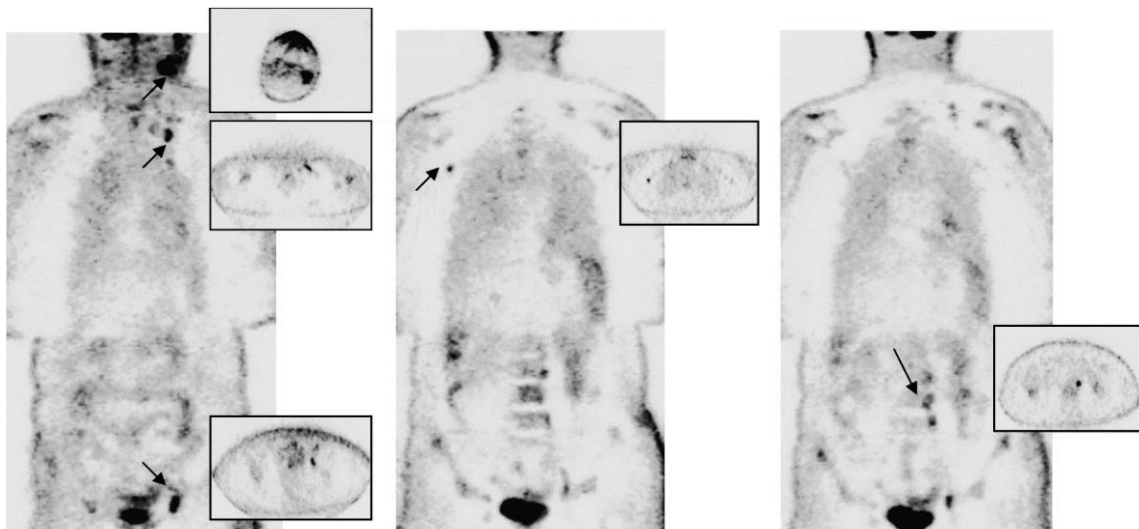


Figure 12 : Coupes coronales d'un PETscan du corps entier montrant une atteinte hétérogène des ganglions lymphatiques, y compris les régions sous-mandibulaires bilatérales ainsi que la région cervicale droite, supra et infraclaviculaire gauche, l'axillaire droit.

Une SPM est présente dans quarante pourcent des cas [6]. Habituellement modérée et infraclinique, elle est souvent décelée par le biais d'imagerie. L'histologie retrouve un aspect normal ou une hyperplasie sinusale avec histiocytose [41]. Cette dernière était retrouvée chez 4 de nos patients.

7-Hépatomégalie

Retrouvée dans un tiers des cas, généralement modérée, diffuse, indolore et anictérique, elle est le plus souvent infraclinique et constatée grâce à l'imagerie abdominale. Elle peut être spontanée, survenant en l'absence de tous traitement hépatotoxique et témoigne d'une hépatopathie propre à la MSA [7].

Dans notre série, seulement deux patients avaient présenté une hépatomégalie découverte à l'imagerie et accompagnée d'une cytolysé biologique.

8-Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont enregistrés dans 30% des cas [6]. Elles sont généralement modérées, diffuses et peu spécifiques. Elles peuvent s'accompagner de nausées et vomissements. D'exceptionnels tableaux d'abdomen pseudochirurgical, en rapport avec une péritonite sine materia, ont été rapportés [40,49].

Dans notre série deux patientes rapportaient des douleurs abdominales, dont une était en rapport avec une gastrite congestive confirmé par endoscopie.

9-Manifestations pulmonaires

Le plus souvent, il s'agit d'une sérite se manifestant par un épanchement pleural uni ou bilatéral de faible abondance [43]. L'analyse du liquide pleural met en évidence un exsudat inflammatoire aspécifique et stérile.

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire est présente chez 14 % des malades [43]. Dans la moitié des cas, il s'agit d'une pneumonie interstitielle, atteignant volontiers les lobes inférieurs, associée à un syndrome restrictif secondaire à une fibrose pulmonaire. Dans l'autre moitié, il s'agit SDRA mettant en jeu le pronostic vital [43]. Le traitement par corticoïde est généralement efficace pour traiter ces complications.

Dans notre série, nous avons retrouvé 9 cas de pleurésie (47%) et aucune n'a été ponctionnée.

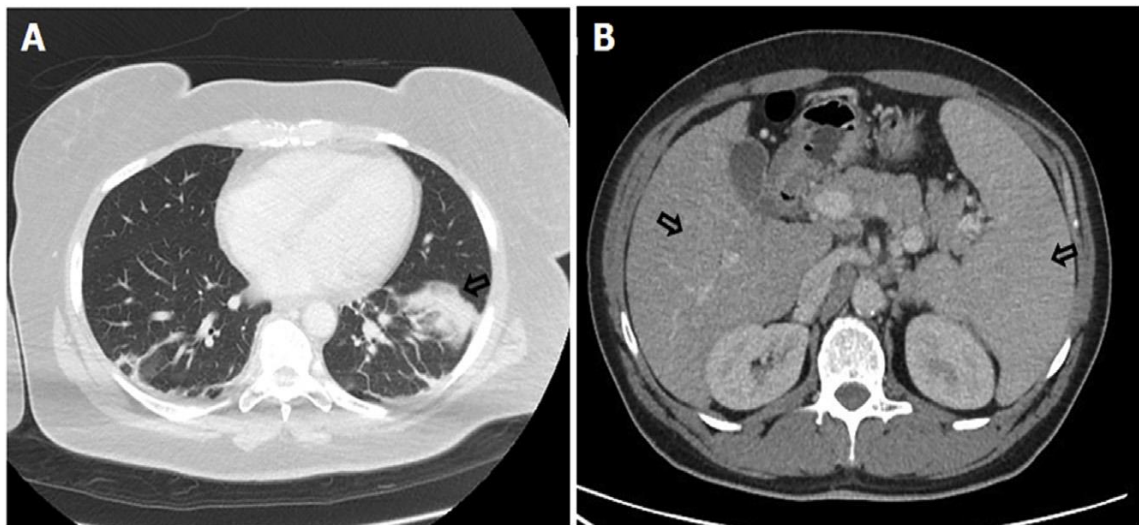


Figure 13 : Images scannographiques montrant l'atteinte multiviscérale dans la MSA, Pneumonie (A), splénomégalie et hépatomégalie (B).

10-Manifestations cardiaques

La péricardite est la manifestation cardiaque la plus fréquente chez les malades atteints de la MSA. Elle survient chez près de 20 % des patients et, dans 60 à 80 % des cas, elle est associée à une pleurésie [50]. Souvent paucisymptomatique, son issue est le plus souvent favorable. Cependant, l'évolution vers une tamponnade est possible et parfois révélatrice de la maladie [40,50]. Le liquide péricardique est typiquement exsudatif, parfois séro-hématique. L'examen histologique du péricarde ne montre que des lésions inflammatoires non spécifiques [51].

Dans cette étude, huit de nos malades présentait une péricardite ayant bien évolué sous traitement.

La myocardite semble atteindre 7% des patients et plus volontiers les hommes [50]. Elle reste généralement asymptomatique, mais peut se traduire par des troubles du rythme ou de conduction. L'atteinte myocardique s'accompagne habituellement d'une inflammation du péricarde qui complique le diagnostic lésionnel.

Notre série, comportait un cas exceptionnel d'une atteinte myocardique, qui se révélait par un tableau d'insuffisance cardiaque et qui avait bien évolué sous traitement.

L'atteinte valvulaire est exceptionnelle dans la MSA. L'HTAP n'est rapportée que dans 12 cas et concerne quasi exclusivement des femmes jeunes [52]. L'âge moyen de survenue est de $28,5 \pm 8,2$ ans [52].

11-Manifestations rénales

Une protéinurie transitoire et modérée est souvent observée lors des épisodes fébriles de la MSA, correspondant alors à une néfropathie tubulo-interstitielle ou bien une glomérulonéphrite atypique [41].

Les manifestations rénales sévères étaient exceptionnelles. On peut citer comme exemple, l'amylose, des glomérulonéphrites mésangiocapillaires ou des néfropathies glomérulaires à résidus mésangiaux d'Ig A [53,54].

Aucun malades dans cette série ne présentait d'atteinte rénale.

12-Manifestations ophtalmiques

Des syndromes secs en rapport avec un G.S, des épisclérites et des uveïtes étaient décrits au cours de la maladie de Still [40]. Ces manifestations ophtalmiques sont exceptionnelles, on les observe surtout dans les cas de réapparition à l'âge adulte de la forme juvénile de la maladie [40].

13-Manifestations neurologiques

L'atteinte du SNC est rare et très différente : méningite aseptique [55], hématomes intracérébraux [56], un SD de Miller Fisher était décrit [57]. Leurs sémiologies sont également cosmopolites : trouble de la conscience, crise comitiale, paralysie, surdité, paralysie faciale, atteinte de la PC III avec diplopie transitoire, SD pyramidal transitoire. Une étude rapporte une neuropathie des MI avec anomalies neurogènes à l'EMG et l'existence au prélèvement biopsique du nerf musculo-cutané d'une microvascularite épineurale sauf anomalie

musculaire [58]. Ils décrivent aussi des anomalies du liquide cephalo rachidien sans effet clinique [58].

Tableau VI: Tableau récapitulatif comparant les signes cliniques de différentes études [22,57–60].

	Masson (65cas)	Japon (228 cas)	Canada (62cas)	italie (76cas)	chine (104cas)	Marrakech (24 cas)	Casablanca (8 cas)	Notre série (24 cas)
% de femmes	52,3	52,2	45	58	75	62,5	62,5	50
Episode similaire avant 16 ans	9,2	18,9	6	-	-	-	-	12,5
Début de 16 à 35 ans	50,8	75,8	81	-	-	70	50	96
Fièvre sup à 39°C	93,8	95,7	100	100	100	100	100	100
Rash typique	84,6	88,5	87	58	95	66.6	75	66,6
Arthralgie	100	99,6	100	94	NC	91.6	62,5	88
Arthrite	69,2	94,3	94	70	90	-	75	66,6
Myalgies	61,5	NC	84	68	NC	66.6	62,5	41,6
Mal de gorge	67,7	57,9	92	62	78	29.1	50	71
Perte de poids sup à 10%	92	38,3	84	-	-	-	62,5	30
Hépatomégalie	9,2	40,6	44	-	44	29.1	-	8

Splénomégalie	21,5	51,7	55	30	44	12.5	37,5	16,6
Lymphadénopathie	47,7	60,3	74	-	66	16.6	37,5	25
Pleurésie	15,4	24,6	53	24	-	0	25	37,5
Infiltrat pulmonaire	9,2	12,8	27	-	-	-	-	0
Péricardite	23	27,8	37	24	-	8.33	50	33
Myocardite	4,6	-	-	-	-	-	-	4
Douleurs abdominales	6,1	13,2	48	-	-	20.8	-	4

* NC=non communiqué

V .DONNEES PARACLINIQUES :

Aucun examen biologique n'est spécifique de la maladie de Still de l'adulte. Il n'y a, à l'heure actuelle, aucun biomarqueur validé pour le diagnostic ou le pronostic de la maladie. Certains examens, témoignant de l'activation de l'immunité innée, sont néanmoins évocateur du diagnostic: le dosage des polynucléaires neutrophiles et de la ferritine, notamment de sa fraction glycosylée.

1-Données biologiques

1-1-Hyperleucocytose

Une hyperleucocytose $>$ à 10000 globule blancs/mm³ est mise en évidence dans approximativement 92 % des malades selon les données de la littérature [40,49]. Elle s'accompagne d'une polynucléose neutrophile supérieure à 80% chez plus de 80% des malades [3,40]. Son caractère franc et aigu, en contexte fébrile et en l'absence d'argument pour une origine infectieuse, renforce la présomption diagnostique. C'est d'ailleurs le seul critère biologique majeur de Yamaguchi alors que Fautrel ne retient qu'une polynucléose $\geq$ 80% comme critère majeur [4,5]. La présence d'une myélémie voire même d'une réaction leuco-érythroblastique est possible.

D'autres désordres hématologiques peuvent être observés dans la MSA : notamment l'existence absolument constante d'au moins une cytopénie (anémie, thrombopénie ou leucopénie), thrombocytose, hyperéosinophilie ou encore la positivité du test de Coombs [5,59,60].

Le myélogramme, quand il est fait, met en évidence une moelle polymorphe avec une hyperplasie myéloïde granuleuse ou une moelle normale.

Tous nos patients avaient présenté une hyperleucocytose supérieure à 10000 GB/mm³ dont 16 patients (67%) avec une polynucléose >80%.

1-2-Syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire est constant au cours des poussées, souvent très marqué et non spécifique. Ses principaux témoins sont la CRP et la vitesse de sédimentation érythrocytaire, souvent supérieure à 40 mm à la première heure. A noter que la CRP et la VS ne sont pas discriminatoires pour le diagnostic de MSA mais peuvent s'avérer utile lorsqu'il s'agit d'évaluer l'activité de la maladie, le pronostic et l'efficacité du traitement [65,66].

Il n'existe, à notre connaissance, aucune publication récente ayant étudié la Sérum amyloïde A protéine (SAA) en tant que biomarqueur diagnostique ou pronostique. La SAA a toutefois été corrélée à l'activité de la maladie et doit être régulièrement mesurée dans certaines formes intermittentes ou chroniques, le processus inflammatoire incontrôlé pouvant être à l'origine de dépôts amyloïdes dans les tissus et donc d'une amylose AA [67].

D'autres protéines de l'inflammation peuvent être augmentées comme le fibrinogène et il est fréquemment constaté une hypoalbuminémie associée [67].

Dans notre série tous nos patients avaient présenté une CRP élevée alors que 19 d'entre eux avaient une VS accélérée.

1-3-L'hyperferritinémie

Dans un contexte clinique évocateur, une hyperferritinémie très élevée peut être un élément orientant le diagnostic. Ainsi, un taux de ferritine $>$ à cinq fois la normale ou sup à 1000 $\mu\text{g/l}$ est un élément d'orientation sensible mais non spécifique (spécificité : 41 à 46 %) puisque d'autres affections peuvent engendrer cette anomalie (Infections, néoplasies, maladie de surcharge etc). Une valeur seuil de 4000 $\mu\text{g/l}$ a été proposée [6].

Le taux sérique de ferritine est non seulement un marqueur d'activité de la MSA mais également de sévérité, indépendamment du phénotype de la maladie [29,68,69]. L'intérêt de la ferritinémie comme élément prédictif de l'évolution de la MSA doit cependant être clarifié. Alors qu'Ichida et al. ont retrouvé une association entre l'hyperferritinémie et les formes systémiques de la MSA [70], Colina et al. ont rapporté une forte corrélation entre la ferritinémie et les formes articulaires de la maladie, en démontrant que la persistance d'une ferritinémie élevée après un traitement approprié pouvait être prédictive d'une évolution articulaire chronique [71].

1-4- Apport de la ferritine glycosylée

Outre la ferritine totale sérique, la ferritine glycosylée (FG, iso-forme de la ferritine) était proposée plus récemment comme un des critères majeurs pour le diagnostic de la MSA [68,72,73]. La FG représente normalement plus de 50 % de la ferritine totale sérique. Au cours de l'inflammation, cette fraction diminue pour atteindre généralement 20 à 50 % ; cet effondrement est lié à la saturation des mécanismes de glycosylation provoquée par l'hyperferritinémie et un relargage massif de la ferritine par le foie, bien que ce processus ne soit pas pleinement compris [67,68].

Cependant, au cours de la MSA, la FG est assez faible, $\leq 20\%$, ce qui témoigne d'un phénomène plus spécifique. Une étude plus approfondie a révélé que le dosage de la FG permettait d'obtenir une sensibilité et une spécificité de respectivement 79,5 % et 66,4 % pour le diagnostic de la MSA (tableau VIII) [72]. Lorsque l'hyperferritinémie est associée à une FG $\leq 20\%$, elle affiche une sensibilité et une spécificité de respectivement 70,5 % et 83,2 %. Cette spécificité augmente à 92,9 % lorsque les taux de ferritinémie sont cinq fois supérieurs à la normale [72]. À noter que les taux sériques de ferritine fluctuent en fonction de l'inflammation systémique et peuvent ainsi servir de marqueur d'activité de la MSA [29,68]. Il a été démontré, dans une étude portant sur 14 patients, que l'effondrement de la FG pouvait persister plusieurs semaines à plusieurs mois après la rémission [73]. Cette donnée n'a toutefois pas été confirmée. Comme mentionné précédemment, les faibles taux de FG ne sont pas totalement spécifiques de la MSA puisqu'ils ont aussi été mis en évidence à l'occasion d'autres processus inflammatoires tels que les infections systémiques sévères (sepsis ou hépatites virales) [32]. Par ailleurs, on retrouve également un taux de FG $\leq 20\%$ au cours des syndromes hémophagocytaires, qu'ils soient d'origine infectieuse, néoplasique ou inflammatoire [68].

C'est la raison pour laquelle la FG peut être considérée comme un biomarqueur intéressant pour le diagnostic ainsi que pour l'évaluation de l'activité et la sévérité de la maladie.

Tableau VII : Etude de la sensibilité et spécificité de ferritinémie et ferritine glycosylée [72]

	Sensibilité %	Spécificité %
Feritine sup à N	67,4	35,7
Feritine sup à 5N	40,9	80
FGin à 20%	79,4	66,5
Feritine sup à N et FG inf à 20%	70,5	83,2
Feritine sup à 5N et FG inf à 20%	43,3	92,9

Dans cette étude, la totalité de nos malades avaient une ferritinémie élevée et 21 sur 24 avaient une ferritine glycosylée avoisinant les 0% dont 15 en poussée de la maladie.

1-5-Perturbations du bilan hépatique

Les perturbations hépatiques biologiques étaient mises en évidence chez 30% des patients d'étude. Elles consistaient le plus souvent en une cytolyse avec augmentation modérée des aminotransférases et des LDH. Elles régressaient lorsque la maladie est contrôlée.

Si l'atteinte hépatique est le plus souvent discrète, il faut insister sur le risque de survenue d'hépatites cytolytiques majeures [74]. Un rôle des médicaments (antalgiques, AINS) est possible, justifiant une vigilance accrue lors de leur prescription. La fréquence des perturbations biologiques hépatiques

et la sévérité potentielle de certaines observations justifient une surveillance particulièrement impérative du bilan biologique hépatique dans la MSA [74]. Il faut retenir que des chiffres de transaminases supérieurs à 10 N doivent faire évoquer un SAM.

La biopsie hépatique n'est pas d'un grand apport diagnostique car son résultat est non spécifique [75]. Elle met en évidence, si réalisé, un infiltrat inflammatoire des espaces portes formé de cellules mononucléées et quelque fois de polynucléaires neutrophiles. L'hyperplasie des cellules de Kupfer est courante [76]. Deux cas de malades avec des granulomes épithélioïdes étaient décrits [58].

1-6- Bilan d'auto-immunité

On distingue une inflation polyclonale des immunoglobulines entrant dans le cadre du syndrome inflammatoire dans 58% des cas [58]. En plus d'une hypercomplementémie faite de C3 et C4 dans environ 60% des cas dans la même étude française.

Le bilan auto-immun est généralement négatif et notamment pas de taux significatif de facteur rhumatoïde. Néanmoins, dans 6 % des cas, il est mis en évidence des anticorps antinucléaires non spécifique ni caractère pathogène [77].

1.6.1- Cytokines

Outre les marqueurs de l'inflammation classiques sus-cité, il existe des marqueurs « mécanistiques » qui sont directement impliqués dans le mécanisme physiopathologique [77]. Ainsi, la mesure d'un biomarqueur «mécanistique » tel

que les cytokines permet de quantifier le processus pathologique par la mise en place de seuils [78].

- ***IL-18***

La cytokine la plus intéressante est l'IL-18, dont les taux sériques sont particulièrement augmentés au cours de la MSA [79], comparativement à d'autres pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR) et le sepsis [21,33,79]. D'après Priori et al., un seuil de 148,9 pg/mL permet de distinguer une MSA active d'un sepsis avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 78 % [27], tandis que Kim et al. retrouvent une sensibilité et une spécificité supérieures pour le diagnostic de la MSA lorsque le seuil est fixé à 366,1 pg/mL [80]. La teneur sérique d'IL-18 est augmentée au cours de la maladie de Still, ainsi que sa production au niveau de certains tissus cibles de la maladie comme la synoviale [81], les ganglions lymphatiques [82] et le foie [26].

Outre son rôle de biomarqueur diagnostique, l'IL-18 pourrait également être un indicateur de sévérité de la maladie [83], son taux ayant été corrélé à l'activité de la maladie, l'hépatite, la ferritinémie et la corticodépendance . De plus, une association entre la MSA et le polymorphisme du gène de l'IL-18 étaient décrites, soulignant le rôle spécifique de cette cytokine dans la maladie [84].

Les concentrations sériques d'IL-18 issue de l'activation macrophagique semblent plus élevées dans les formes systémiques de la maladie (comparativement aux formes articulaires chroniques) [70,85]. Cette cytokine

est également caractéristique du SAM et son rôle spécifique dans la pathogénie de ces deux maladies semble incontestable [86]. Il reste à déterminer si l'IL-18 constitue un marqueur efficace de rémission et de suivi, des résultats contradictoires sur la diminution de ses taux après le traitement ayant été rapportés [80,83].

C'est pourquoi, malgré l'absence de dosage réalisé en routine, l'IL-18 pourrait être un biomarqueur mécanistique d'intérêt pour le diagnostic, l'activité, la prédiction du phénotype et le pronostic de la maladie.

- ***IL-1 β***

L'IL-1 β est un biomarqueur mécanistique dont les taux sériques sont augmentés au cours de la MSA mais qui s'avère non spécifique pour le diagnostic de la maladie de still puisqu'il ne permet pas de la différencier d'un sepsis [32,33]. Les concentrations sériques d'IL-1 β sont corrélées à l'activité de la maladie [32].

- ***IL-6***

L'IL-6 est un biomarqueur mécanistique dont les taux sériques sont augmentés au cours de la MSA mais qui manque de spécificité pour le diagnostic de la MSA puisqu'il ne permet pas de la différencier d'un sepsis [32]. Les concentrations sériques d'IL-6, contrairement à celles du TNF- α , ont été corrélées à l'activité de la maladie [21,33].

1.6.2- Protéines S100 A8/A9 et A12

Les protéines S100 constituent la plus importante sous-famille des protéines liant le calcium. Les plus connues sont les « calgranulines » : les calgranulines A (S100A8), B (S100A9) et C(S100A12). Elles font partie des principaux médiateurs pro-inflammatoires de la réponse immunitaire via l'activation du récepteur toll-like (TLR)-4 [67].

Des concentrations sériques plus élevées des protéines S100A8/A9 (hétérodimère appelé aussi calprotectine) ont été retrouvées chez les patients porteurs d'une MSA comparativement aux patients atteints de PR ou les témoins sains mais avec une spécificité faible par rapport aux patients atteints de sepsis [80,87,88]. Leur concentration était corrélée aussi à l'activité et à la sévérité de la maladie [80,87,88]. On observe une diminution des concentrations de calprotectine chez les patients traités, après la rémission [87]. À noter que ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison de la petite taille de l'échantillon [32].

1.6.3- Autres biomarqueurs potentiels

L'intérêt de la procalcitonine (PCT) utilisée comme biomarqueur pour le diagnostic différentiel de la MSA chez les patients qui présentent un état fébrile n'a pas été démontré [67].

Les résultats d'un nombre croissant de travaux sont en faveur du rôle pathogène des produits de glycation avancée (« advanced glycation end products » [AGE]) et de leur récepteur (RAGE) dans l'inflammation. Les taux sériques d'AGE sont significativement plus élevés dans la MSA active et le lupus érythémateux systémique actif comparativement à ceux retrouvés chez les

témoins sains [89]. Des taux sériques d'AGE significativement plus élevés étaient observés dans les formes polycycliques ou articulaires chroniques de la MSA, par comparaison aux formes monocycliques de la MSA.

CXCL10 et CXCL13 ont été trouvées à des taux significativement plus élevés chez les malades atteints de la MSA en comparaison avec des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ou des témoins sains et sont corrélées avec l'activité de la maladie [90].

1-7-Troubles de l'hémostase

L'hépatite sévère et le syndrome d'activation macrophagique observés dans lors des poussées de MSA peuvent se compliquer et aboutir à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), engageant alors le pronostic vital [74,91].

Il a été enregistré plus rarement un purpura thrombotique thrombocytopénique ou sd de Moschcowitz, forme grave de microangiopathie thrombotique [92].

Tableau VIII : Les troubles de l'hémostase observés dans la MSA.

Coagulation intravasculaire disséminée	Microangiopathie thrombotique
• taux de plaquettes bas • Allongement du temps de Quick et du temps de céphaline activé • baisse du fibrinogène • Elévation du taux des D-Dimères	• Anémie hémolytique régénérative avec existence de schizocytes sur le frottis sanguin • Thrombocytopénie périphériques • Défaillance d'organe de gravité variable (néphropathie et atteinte neurologique)

1-8- Enquête infectieuse :

La négativité du bilan infectieux, souvent très large dans ce contexte de fièvre prolongée et inexpliquée, est nécessaire pour établir le diagnostic de MSA.

Il est recommandé de réaliser en première intention, en plus des examens bactériologiques usuels (hémocultures, ECBU, examen cytbactériologique des expectorations et prélèvements de gorge), les sérologies virales pour VIH, VHB, VHC, EBV, CMV et selon le contexte on peut ajouter les sérologies virales de la rubéole et des oreillons, virus Coxsackie, parvovirus B19, les sérologies bactérienne pour la brucellose, la syphilis, la yersiniose et le mycoplasma pneumoniae ou encore PCR *Tropheryma whippelii* dans la salive et les selles. La réalisation méthodique de la totalité ces sérologies ne semble toutefois guère réaliste en pratique quotidienne, c'est pour cela que les recherches doivent être adaptées aux situations rencontrées [43] (annexe 3). Le rôle déclenchant de certaines infections virales ou bactériennes a pu être évoqué dans certaines études [7].

Dans notre série, mis à part une infection urinaire à germe banal retrouvée chez une patiente, tous les prélèvements microbiologiques étaient négatifs.

Tableau IX : Principaux bio-marqueurs proposés pour le diagnostic la maladie de Still de l'adulte [67].

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.

Tableau X : TABLEAU RECAPITULATIF COMPARANT LES SIGNES BIOLOGIQUES DE DIFFERENTES ETUDES [61].

	Masson (65cas)	Etude Japonaise (228cas)	Etude Canadienne (62 cas)	Etude italienne (76cas)	Etude Chinoise (104cas)	Etude Casablanca (8 cas)	Etude Marrakech (24cas)	Notre série (24 cas)
VS sup à 40mm/H	95	96	100	96	96	75	83	79
CRP élevée	-	-	-	--	-	-	100	100
Leucocytose > 10 000/mm ³	95	91	94	90	98	75	58	100
Granulocytose >80%	90,1	35	88	-	-	75	100	67
Hémoglobine <10 g/dl	50	68	68	52	-	50	41,6	25
Plaquettes> 400000/mm ³	61,7	NC	62	-	-	0	16	37
Hypoalbuminémie < 35 g/l	78,5	80	85	-	-	87,5	-	41
Anomalies hépatiques	50,8	71	76	75	62	87,5	58,3	37
Enzymes Musculaires Elevées	13,6	-	-	-	-	100	NC	4
Elévations des Ig	58,3	--	-	-	-	12,5	❖	❖
Pas de D'AAN	98,4	93	89	90	100	87,5	100	100
Pas de FR	98,4	92	94	95	95	100	100	100
inflation des taux de C3et C4	60	40	-	-	-	25	-	-

* NC= non communiqué

2-Données radiologiques

Les radiographies articulaires n'ont guère d'intérêt au début de la maladie et les anomalies radiographiques que l'on peut observer aux poignets caractéristiques de la MSA n'apparaissent généralement qu'après un ou deux ans d'évolution [93].

Il s'agit de la carpite fusionnante non érosive, sans atteinte associée des petites articulations des doigts, aboutissant à une ankylose intracarpienne autour du grands os [93]. Sans oublier que l'on peut observer des séquelles radiographiques liées à une poussée initiale de la maladie dans l'enfance avec une ankylose des articulaires postérieures au rachis cervical ou une atteinte des articulations temporo-mandibulaires avec micro et rétrognathisme [93].

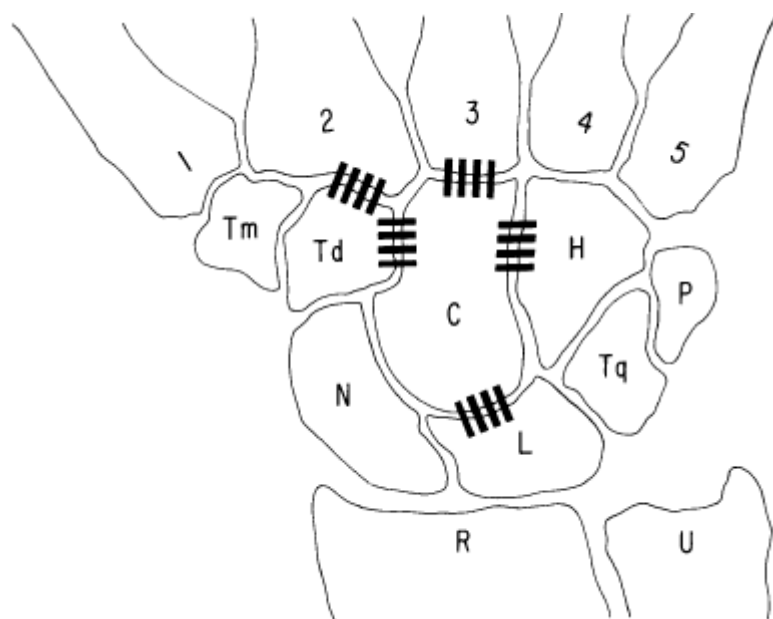


Figure 14: Représentation schématique des os du carpe.

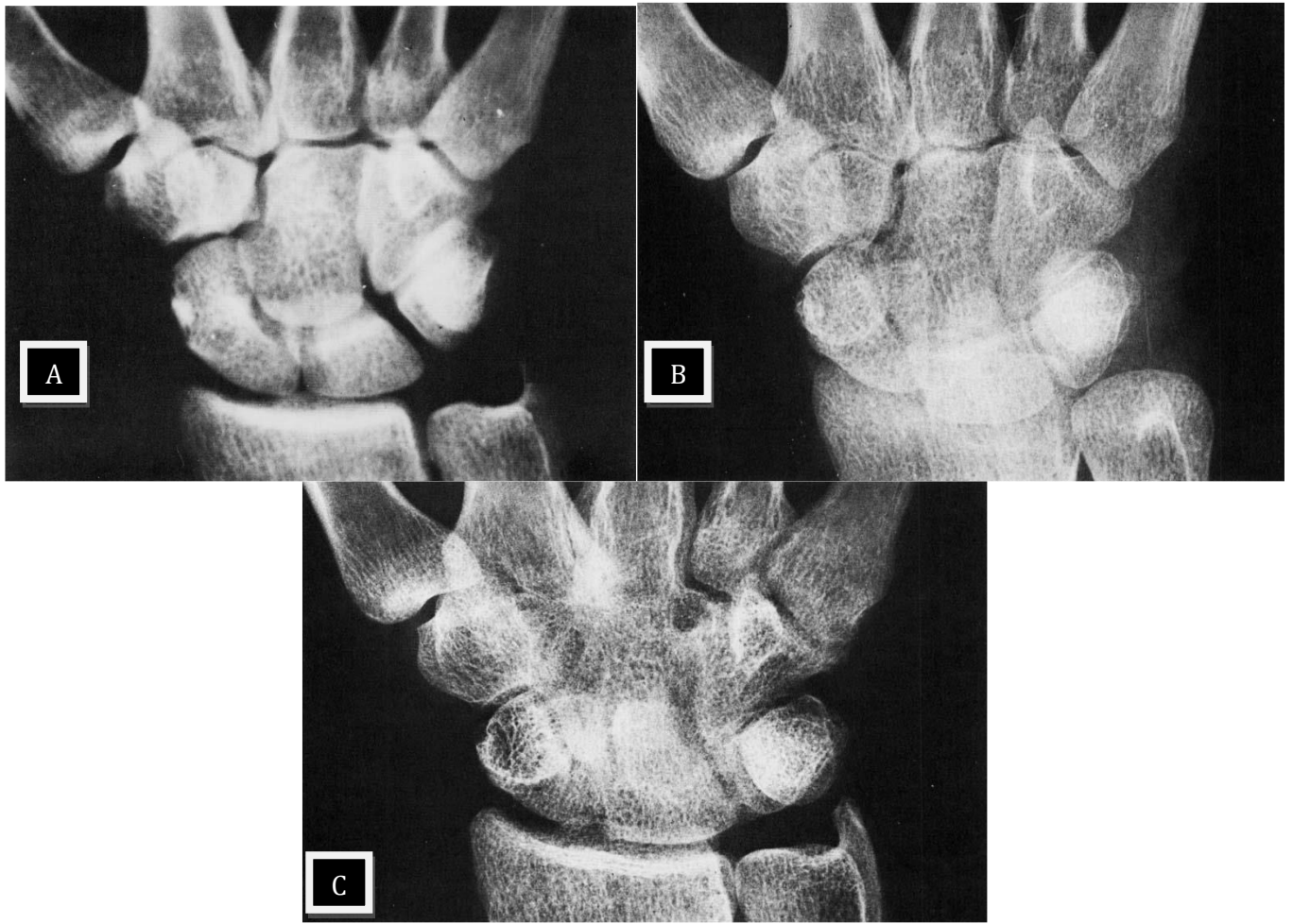


Figure 15 : trois clichés radiographiques montrant l'évolution de la carpite dans la MSA. Clichés pris respectivement au moment du diagnostic (A), 15 mois (B) puis 5 ans après (C) [94].

Dans un but de simplification, le chevauchement des os qui apparaîtrait sur les radiographies standards n'est pas indiqué. Les métacarpiens sont marqués de 1 à 5 : Tm-trapèze, Td-trapézoïde, C- l'os capitale, H-hamate, N-nauculaire. L-hate. Tq-triquetrum. P-pisiforme, R-radius, U-ulna. Les sites d'ankylose osseuse les plus fréquents dans la maladie de Still à déclenchement tardif sont illustrés par des barres solides qui relient les espaces articulaires. [93]

Dans notre série, des radiographies standards des articulations douloureuses étaient réalisées systématiquement et étaient le plus souvent normales sauf chez quelques patients. En effet, chez les patients ayant présenté la forme articulaire de la maladie, prédominante au niveau des poignets et des mains, nous avons noté un pincement des espaces interarticulaires au niveau carpien et des interphalangiennes distales avec une déminéralisation diffuse.

3- Données histologiques

Bien que non nécessaire au diagnostic, quand elles sont réalisées, les biopsies permettent d'écarter des diagnostics alternatifs. Aucune lésion histologique n'est évocatrice de MSA. Les lésions observées dans la littérature sont un infiltrat inflammatoire vasculaire ou périvasculaire au niveau de la peau, une hyperplasie réactionnelle au niveau des adénopathies [3]. L'hyperplasie réactionnelle est formée d'infiltrats de macrophages, de polynucléaire neutrophile et de lymphocytes T. Ces infiltrats sont par ailleurs polyclonaux, pouvant ainsi alors éliminer un lymphome [47].

Dans notre série, une seule patiente avait bénéficié de biopsies. Il s'agissait d'une biopsie cutanée et synoviale montrant respectivement un discret remaniement inflammatoire du derme et un revêtement synovial de morphologie normale parcouru de rares éléments inflammatoires mononucléés. En plus de deux biopsies ganglionnaires (axillaires), la première était revenue, à tort, en faveur d'un lymphome angio-immunoblastique. Tandis que la deuxième, réalisée suite à la remise en question du diagnostic, montrait une lymphadénite réactionnelle dermatopathique.

VI-DIAGNOSTIC

La grande hétérogénéité clinique et l'absence de signe clinico-biologique réellement pathognomonique, sont les principales caractéristiques de la MSA. Le diagnostic de cette pathologie est donc un diagnostic d'élimination, nécessitant l'exclusion de plusieurs maladies avant de la retenir comme diagnostic. Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte reste un problème pour beaucoup de cliniciens.

1-Diagnostic positif :

La MSA se définit par une association de signes cliniques et biologiques évocateurs :

- Fièvre supérieure à 39°C, intermittente et/ou fluctuant au cours de la journée
- Arthralgie ou arthrite
- Eruption cutanée sur le tronc et les membres, fugace, apparaissant lors des pics fébriles
- Douleurs musculaires
- Odynophagie en rapport avec une pharyngite
- Adénopathie superficielle
- Hyperleucocytose avec PNN>80%
- Hépatite biologique.

Aucun de ces signes ne permet de certifier la maladie. Il n'existe pas non plus d'aspect histologique caractéristique lorsqu'on réalise des biopsies (hépatique, synoviale, cutanée etc..). En l'absence de signes pathognomoniques, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : combinaison de signes

évocateurs de la maladie, élimination d'autres diagnostics possibles et l'expérience de l'équipe médicale.

Grâce à une meilleure connaissance de la sémiologie propre à la MSA, les délais diagnostiques parfois très longs dans les premières observations publiées sont vraisemblablement plus courts actuellement [40,93,94].

Parmi les nombreux critères de classifications ou diagnostiques proposés, ceux de Yamaguchi publiés en 1992 appliqués aux japonais atteints de MSA et doués d'une sensibilité comprise entre 93 et 97 % et d'une spécificité de 93 % restent les plus utilisés [4] (Tableau XII). Toutefois, ils se heurtent à la validation difficile des critères d'exclusion tels que les néoplasies, les infections et les pathologies auto-immunes qui peuvent se confondre avec la maladie de Still de l'adulte.

Plus récemment Fautrel a proposé de nouveaux critères, plus simples d'utilisation, prenant en compte la baisse de la ferritine glycosylée. Une nouvelle étude a validé ces 2 critères, et a en plus recommandé des critères de Yamaguchi modifiés qui admettent une sensibilité et une spécificité > 90 % [72] (Tableau XIII).

En 1987, Cusch a proposé des critères, qui n'ont jamais été validés en raison de leur manque de spécificité [95].

Tous les malades étudiés dans cette étude remplissaient les critères de Yamaguchi et de Fautrel.

Tableau XI : Critères diagnostiques de MSA selon Yamaguchi, Fautrel [4,5].

Yamaguchi	Fautrel
<i>Critères maj</i>	
1. Fièvre sup à 39°C, depuis 1 semaine ou plus 2. Arthralgies depuis 2 semaines ou plus 3. Lésion cutanée typique : maculo-papuleux, non urticarienne, rose saumon, contoporaient aux pics fébriles 4. Hyperleucocytose $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$	1. Episodes fébriles sup à 39°C 2. Arthralgies ou arthrites 3. Rash temporaire ou franc 4. Pharyngite 5. Polynucléaires neutrophiles sup à 80% 6. Fraction glycosylée de la ferritine sérique (ferritine glycosylée) inf à 20%
<i>Critères mineurs</i>	
<u>1.</u> Pharyngite aseptique ou odynophagie <u>2.</u> ADP ou splénomégalie <u>3.</u> Perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases) <u>4.</u> Pas de FR ou d'AAN	1. Rash typique 2. Hyperleucocytose sup à $10\,000/\text{mm}^3$
<i>Critères d'exclusion</i>	
1. Pas d'épisode infectieux, spécialement sepsis grave et infection liée à l'EBV 2. Pas de néoplasie, notamment de lymphome 3. Pas de maladie inflammatoire, spécialement de périartérite noueuse	-
Au moins 5 critères dont 2 critères majeurs et pas de critère d'exclusion	4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs

Tableau XII : Performances des critères de classification de la MSA [72].

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

2-Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de maladie de still reste un diagnostic d'exclusion, étant donné sa grande hétérogénéité. Pour aboutir à un diagnostic quasi-certain, le clinicien se doit de réaliser d'abord un interrogatoire minutieux et un examen clinique exhaustifs en plus d'une batterie d'examens complémentaires parfois systématique, ou en 2^{ème} intention (Annexe 2). On peut regrouper ces diagnostics alternatifs en trois grands cadres nosologiques (Tableau XIV).

- ***Infections:***

Sachant la portée de la fièvre dans les manifestations clinique initiale de la maladie des still, il est nécessaire d'éliminer la totalité des infection avant d'affirmer le diagnostic. Sur le plan infectieux, on insistera sur l'exclusion des endocardites infectieuses et autres foyers profonds, de certaines bactéries à croissance lente.

Ohta et Yamaguchi ont ainsi préconisé de réaliser, en plus de l'enquête bactériologique usuelle comportant un ECBU, hémocultures, voire ECBC, des sérologies pour Mycoplasma, Yersinose et Borrelia, et pour différents virus: la rubéole et les oreillons, le VHB, virus Coxsackie, CMV, EBV, virus influenza ou parainfluenza, adénovirus et, si nécessaire VIH et HTLV I [96]. Cette liste n'est vraisemblablement pas complète et on pourrait assurément y ajouter la

sérologie parvovirus B19 [3,97] . La réalisation méthodique de la totalité de ces sérologies ne paraît toutefois guère réaliste en pratique courante, et les investigations biologiques se doivent d'être adaptées aux situations cliniques rencontrées.

Le rôle déclenchant éventuel que pourraient jouer certaines infections chez des sujets atteints d'authentique maladie de Still complique encore le diagnostic [98,99].

- ***Néoplasies et cancer hématologique malin:***

Les lymphomes malins (LH et LNH) doivent être obligatoirement évoqués, particulièrement en cas d'ADP fixe, dure ou hétérogène et conduire à une prélèvement biopsique. D'autres hémopathies malignes étaient décrites avec un tableau systémique [3]. De même, plusieurs observations relatant la présence de carcinomes épidermoïdes ou d'adénocarcinome mammaires, bronchiques ou ORL révélés par des manifestations systémiques étaient publiés [3,68]. Il est rare que l'on puisse se passer au minimum d'une TDM TAP, voire d'un TEP-scanner.

- ***Pathologies inflammatoires ou auto-immunes:***

Il faut évoquer en premiers lieux les vascularites et les polymyosites [49]. Énormément d'autres étiologies d'épisodes fébriles récurrents ou de rhumatismes intermittents peuvent être viter, notamment le déficit partiel en mévalonate kinase (sd hyper IgD) et TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) [95].

Outre l'interrogatoire et un examen clinique attentif, il est recommandé de réaliser un bilan d'auto-immunité minimal comportant la recherche d'anticorps

antinucléaires, anti-peptides cycliques citrullinés, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et la recherche d'un facteur rhumatoïde [43].

Tableau XIII : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte.[42]

<i>Episode infectieux</i>
☐ Septis à pyogènes ☐ Endocardite infectieuse ☐ Sepsis occulte ou profond : biliaire, colique ou urologique ☐ Brucellose, tuberculose, yersinia ☐ Hépatites virales, infection par le VIH, abcès parasité ☐ Maladie de Whipple
<i>Néoplasies</i>
☐ Lymphome hodgginien et non-hodgginien ☐ ADP angio-immunoblastique ☐ neoplasie solides : rein, colon, poumon ☐ Sd myéloprolifératifs ☐ Sd paranéoplasiques
<i>Maladies systémiques</i>
☐ Vascularite à ANCA ou autre vascularite ☐ Arthrite réactionnelle ou post-streptococcique ☐ Myopathies inflammatoires, lupus érythémateux disséminé systémique ☐ Polyarthrite rhumatoïde séronégative ☐ Syndrome de Sweet ☐ Syndromes auto-inflammatoires héréditaires (fièvre méditerranéenne familiale, déficit partiel en mévalonate kinase,) ☐ Sarcoïdose ☐ Réaction d'hypersensibilité iatrogène, pseudo-lymphome iatrogène ☐ Syndrome de Schnitzler

VII-FORMES CLINIQUES

1-MSA et grossesse

La physiopathologie exacte de la maladie de Still de l'adulte (MSA) au cours de la grossesse relève de facteurs variables et, puisqu'elle est rare, les renseignements disponibles sont insuffisant pour comprendre son origine. Néanmoins, les symptômes cliniques de la maladie de Still ne sont pas changés pendant la gestation [100,101].

D'une manière générale, la grossesse ne semble pas être une condition aggravante de la maladie [101]. Il convient de discriminer deux situations :

- Une MSA qui commence au cours d'une gestation peut être responsable de complications obstétricales, notamment de prématurité ; la MSA ne semble pas avoir de retentissement sur le développement du fœtus.
- Une MSA est connue avant la gestation, le deuxième trimestre et le post-partum semblent être des périodes favorables aux poussées.

Certaines thérapeutiques (notamment la corticothérapie) sont autorisées au cours de la grossesse, mais un suivi pluridisciplinaire est nécessaire.

2-MSA en gériatrie

L'apparition de la MSA est exceptionnel au delà de 45 ans, et encore plus au delà 60ans. Plusieurs articles font état de maladie de Still chez en gériatrie [102,103]. Les caractéristiques cliniques des malades de plus de 60 ans présentant une MSA sont similaires à celles des malades plus jeunes. Cette similitude n'exclut pas une possibles explications physiopathologiques initiales

différentes, menant à une voie finale commune, impliquant l'hémophagocytose, et la production d'IL-6 et d'IL-18.

Cependant, le diagnostic est généralement posé trop tard du fait de la rareté de cette maladie en gériatrie.

La thérapeutique est basée sur les mêmes thérapeutiques que chez un jeune adulte.

VIII-EVOLUTION

On distingue classiquement trois grandes formes évolutives de la MSA (Figure 16), individualisées en fonction de l'évolution des symptômes dans le temps : la forme monocyclique, la forme polycyclique (intermittente) et la forme chronique.

- La forme monocyclique : la maladie se résume en une seule poussée systémique. Ce phénotype intéresse 19 à 44 % des malades. Cette poussée unique peut se prolonger plusieurs semaines, la plupart des malades se trouvant en rémission en moins d'une année [3,44]. Toutefois, avant d'avoir la possibilité parler de forme monocyclique, il est fondamental d'avoir un recul évolutif important car une nouvelle poussée de la maladie peut se manifester des mois, voire des années après une rémission initiale.
- La forme intermittente : la maladie se déclare alors par poussées consécutives, avec alternance de phases de rémission plus ou moins longues. La sémiologie dominante peut être soit articulaires soit systémiques. Ce phénotype concerne 10 à 41 % des malades. Les

phases peuvent être variables en intensité, ils deviendraient volontiers au fil du temps à être moins importants que l'épisode initial [3,44].

- La forme permanente ou maladie chronique : Les symptômes sont sommés, dans ce cas là, par les manifestations articulaires avec quelque fois un accroissement des manifestations systémiques. C'est lors de cette évolution que se rencontrent les atteintes articulaires destructrices. Cette maladie de Still chronique concerne 35 à 67 % des malades [3,44].

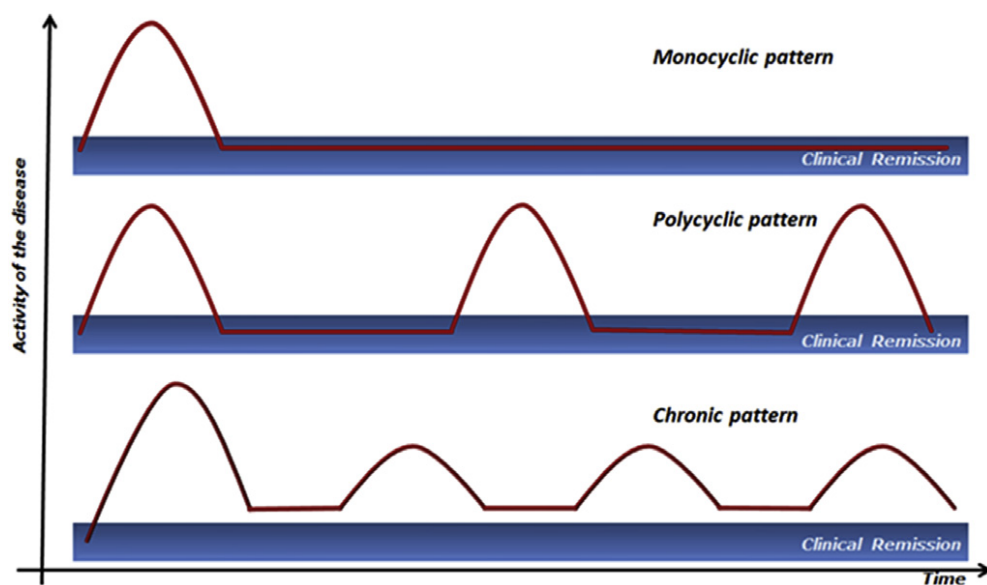


Figure 16 : Formes évolutives de la MSA.

À la lumière des données récentes concernant la physiopathologie de la MSA, plusieurs auteurs ont adopté une nouvelle classification dichotomique qui distingue deux phénotypes évolutifs de la MSA en fonction de l'évolution clinique prédominante et du profil immunologique (Fig. 3) [67] :

- Un phénotype systémique incluant les malades avec signes systémiques au premier plan (fièvre élevée et éruption cutanée) et plus à risque de développer les complications graves de la MSA (défaillance multiviscérale et SAM).
- une forme articulaire intéressant les patients ayant une atteinte articulaire prédominante.

Tableau XIV : Tableau comparant les phénotypes évolutifs de la maladie de still de l'adulte [104].

	Forme systémique	Forme articulaire
Profil immunologique	• Concentration élevés de l'IL1beta ainsi que l'IL18. • Autoinflammation maj. • hyperactivation majeure des cellules Natural Killer.	• Autoinflammation modérée. • Dysfonction modérée des cellules Natural Killer. • Taux sériques élevés de l'IL17, l'IL18, IL 6 et TNFalpha.
Profil clinique	• Fièvre élevée. • Sèrites. • Cytolyse hépatique. • Risque majeur de SAM	• Arthralgies. Arthrites. • Peu de sp systémiques. • Menace maj de destructions articulaires.

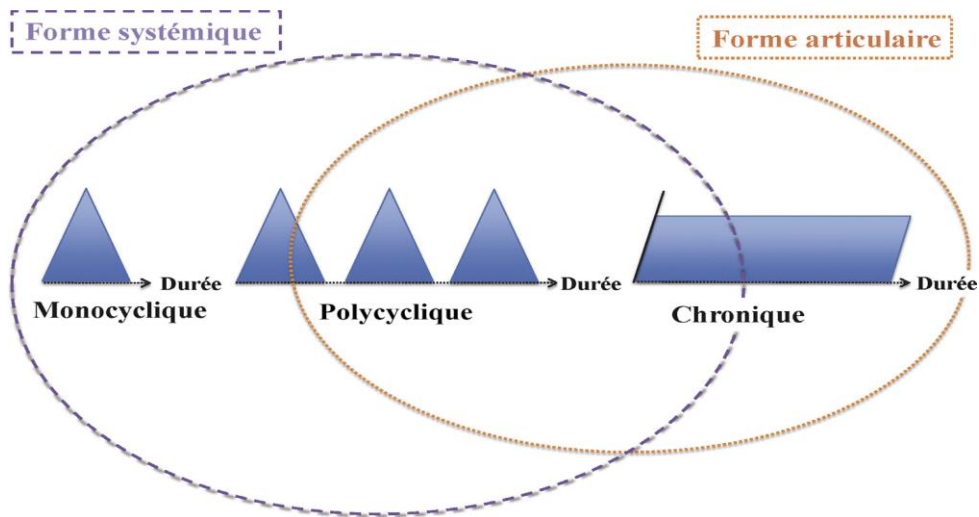


Figure 17 : Représentation des différents schémas d'évolution de la MSA.

Les facteurs prédictifs de l'évolution vers une forme ou une autre de la maladie ont été identifiés : la fièvre élevée ($> 39^{\circ}\text{C}$), l'atteinte hépatique, la thrombopénie, l'élévation de la CRP et l'hyperferritinémie semblent associées à la forme systémique, tandis que le sexe féminin, l'arthrite proximale au début de la maladie et la corticodépendance sont des facteurs prédictifs de l'évolution articulaire chronique de la maladie [16,69,70,85,105,106].

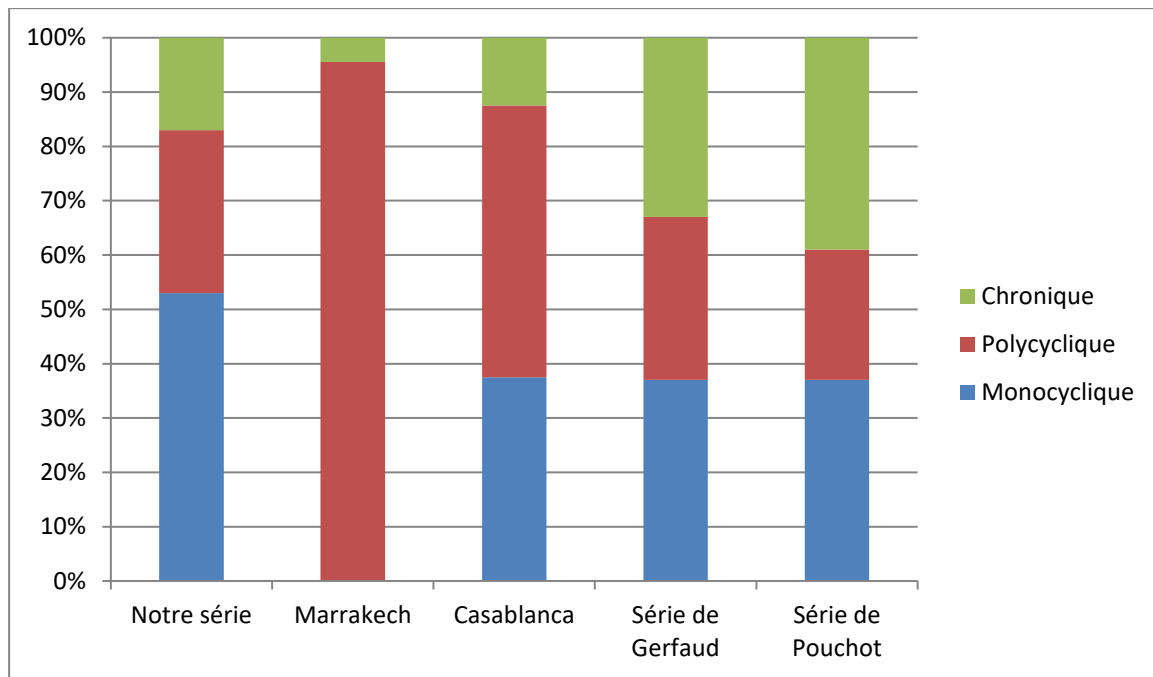


Figure 18 : profils évolutives des patients de notre série confrontées à celles d'autres études [8,11,39,108].

Dans notre série, 54% de nos patients avaient présenté une forme monocyclique contrastant avec les données de la littérature qui admet un pourcentage entre 19 et 34% pour ce type d'évolution. Cela peut s'expliquer par le manque de recul évolutif nécessaire, en effet plusieurs patients étaient perdus de vue surtout ceux compris entre 1988 et 2011. 30% de nos patients avaient présenté une forme polycyclique. Enfin, la forme chronique était constatée chez 17% de nos malades.

IX-COMPLICATIONS

Les patients atteints de la MSA peuvent présenter différentes complications modifiant leur tableau clinique, leur prise en charge et leur pronostic. Environ 1/3 des sujets atteints de MSA présente des complications liées à la maladie [91,107,108]. La plus courante est le sd d'activation macrophagique ou

lymphohistiocytaire (SAM), qu'il convient désormais d'appeler hémophagocytose lymphohistiocytaire réactionnelle (reHLH). Par ailleurs, la CIVD, la MAT (plus rare) et l'hépatite fulminante engage le pronostic vital.

A-Complications hématologiques

Des formes systémiques sévère de la MSA peuvent engager le pronostic vital. Il s'agit exceptionnellement de :

1-Syndrome d'activation macrophagique

Moins fréquent dans la forme adulte que dans la forme juvénile, le SAM est caractérisé par l'association d'une fièvre, d'une hépatosplénomégalie et d'une cytopénie [107]. Il correspond à une hyperactivation incontrôlable du système réticulo-endothélial dans la moelle osseuse, du système réticulo-endothélial et du système nerveux central, suivie d'une phagocytose des cellules hématopoétiques par les macrophages tissulaires (histiocytes). Bien qu'il n'en soit pas spécifique, il survient au cours de 12 à 14 % des MSA, fréquence vraisemblablement sous-estimée, avec un taux de mortalité compris entre 10 et 20 % [109]. Les signes biologique permettant de suspecter une activation macrophagique chez un patient atteint de MSA sont : la présence d'une ou plusieurs cytopénies, notamment la neutropénie qui doit prévenir le clinicien car elle contraste avec l'hyperleucocytose habituellement constatée au cours des poussées de MSA. Il en va de même pour la thrombopénie et l'hypofibrinémie qui sont contraires à ce qui est normalement observé en cas de poussée. Comme pour les SAM d'autres origines, l'élévation non spécifique des triglycérides plasmatiques constitue un argument fort pour le diagnostic.

Le myélogramme est l'examen clé du diagnostic s'il met en évidence des images d'hémophagocytose, c'est-à-dire l'existence de cellules matures, bien différenciées et sans anomalie cytosolique, phagocytant les cellules sanguines et ce dans une moelle normo ou hypercellulaire [6]. Ces macrophages sont difficiles à localiser et se situent généralement en marge des étalements. Ils constituent approximativement 5% des éléments médullaires [110]. Cependant, il peut être pris en défaut en cas de localisation de l'hémophagocytose hépatique/splénique ou tout simplement absente au point de ponction.

Les agents déclenchants accusés restent variés : l'aspirine, l'indométacine, les sels d'or, les viroses (EBV, virus varicelle, zona, herpès, coxsackie B) ou la maladie de Still elle-même [108].

Ainsi, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. La thrombopénie, l'anémie, l'hépatomégalie et, dans une moindre mesure, la cytolyse hépatique sont des marqueurs significatifs de l'existence d'un SAM.

Il n'existe actuellement pas d'ensemble de critères validés pour le diagnostic du SAM dans la MSA. Récemment, un ensemble de 9 critères pondérés, appelé H score, était validé pour le diagnostic du SAM tout venant chez l'adulte [109] (Tableau XVII). Cependant, ce dernier score était basé sur une cohorte de patients ayant principalement une maladie hématologique ou infectieuse. Or, la présentation clinico-biologique et le pronostic d'un SAM dépendent en grande partie de sa cause.

Le pronostic du SAM est péjoratif : entre 30 et 45% de décès [6]. D'après Masson et al. [58], son apparition serait maximale dans les premiers mois de la maladie.

Tableau XV : HScore pour le diagnostic du SAM chez l'adulte.

Caractéristiques	Choix
Immunodépression sous-jacente connue	Oui / Non
Température maximale (°C)	< 38,4 38,4–39,4 > 39,4
Hépatomégalie	Oui / Non
Splénomégalie	Oui / Non
Taux minimum d'hémoglobine	≤ 9,2 g/dl > 9,2 g/dl
Taux minimum de leucocytes	≤ 5000/ml > 5000/ml
Nombre minimum de plaquettes	≤ 110 000/ml > 110 000/ml
Taux maximal de ferritine	< 2000 ng/ml 2000–6000 ng/ml > 6000 ng/ml
Taux maximal de triglycérides	< 1,5 mmol/l 1,5–4 mmol/l > 4 mmol/l
Taux minimal de fibrinogène (g/l)	≤ 2,5 g/l > 2,5 g/l
Taux maximal d'ASAT (UI/l)	< 30 UI/l ≥ 30 UI/l
Hémophagocytose sur le myélogramme	Oui / Non

Le calcul du score est réalisé en ligne : <http://saintantoine.aphp.fr/score/>.

La probabilité d'avoir un syndrome d'activation lymphohistiocytaire varie de moins de 1 % (si le H score est inférieur à 90) à plus 99 % (si le H score est supérieur à 250).

2- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)

Chez un patient atteint de la MSA, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut survenir de manière isolée ou, plus fréquemment, compliquer une hépatite aiguë cytolytique ou un SALH. Son incidence au cours de la MSA était rapportée récemment à 4,9 % mais les études précédentes rapportaient une incidence plus faible, admise entre 1 et 3 %. Dans une série récente, la mortalité imputable à la CIVD était de 16 % [108].

La CIVD est une urgence médicale extrême ; elle correspond à une activation systémique et excessive de la coagulation, définie par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques, témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

Outre les mesures de réanimation habituelles des CIVD (transfusion de plaquettes, fibrinogène ou plasma frais décongelé), le traitement spécifique repose, là-encore, sur la corticothérapie à forte dose par voie intraveineuse, associée aux inhibiteurs de l'IL-1, de l'IL-6 ou à la cyclosporine A. L'intérêt des biothérapies est encore en cours de définition mais la majorité des experts en conseillent l'utilisation précoce dans la stratégie thérapeutique.

3-Microangiopathie thrombotique (MAT)

Une MAT, définie par l'association d'une thrombopénie de consommation et d'une anémie hémolytique mécanique avec présence de schizocytes, était exceptionnellement décrite au cours de la MSA [111]. La MAT atteint de façon préférentielle le cerveau, le cœur, le tractus digestif et les reins, et engage le

pronostic vital. La mortalité de la MAT non traitée est de 90 %, mais peut atteindre 20 % malgré un traitement adapté [112]. Une atteinte rétinienne semble ressortir dans plusieurs observations, pouvant être une particularité à connaître dans le cadre de la MSA [113]. Dans la plupart des cas, cette complication était concomitante à une poussée de MSA et le traitement de cette dernière permet sa résolution.

Le mécanisme de la MAT est encore mal connu. Certains auteurs pensent qu'une déficience de la protéase clivante du facteur de Willebrand, ADAMTS 13, entraînant une agrégation plaquettaire excessive et une l'occlusion [92,114].

La prise en charge en unité de soins intensifs est centrale et le traitement de référence reste la combinaison d'échanges plasmatiques initialement quotidiens, voire biquotidiens, et de corticostéroïdes à forte dose pour une durée relativement courte. En cas de MAT réfractaires, les choix thérapeutiques habituelles sont les immunoglobulines intraveineuses, le cyclophosphamide, l'azathioprine, la cyclosporine A ou le rituximab. Les cas de MAT associées à la MSA traitées avec des biothérapies sont rares et leur position dans la prise en charge thérapeutique n'est pas certaine. El Karaoui et al. avaient rapporté l'efficacité de l'anakinra dans le traitement d'une MAT liée à une MSA résistante aux échanges plasmatiques et aux corticoïdes [115], tandis que Sumida et al. avaient présenté le cas d'un patient réfractaire à de multiples lignes thérapeutiques, traité avec succès par tocilizumab [116].

4-Etat de choc

3 articles relatent la survenue d'un EDC chez des patients porteurs de MSA dont un à l'issue fatale [117]. Dans les 2 deux autres cas, un bolus de corticoïdes a permis une amélioration.

B- Complications articulaires

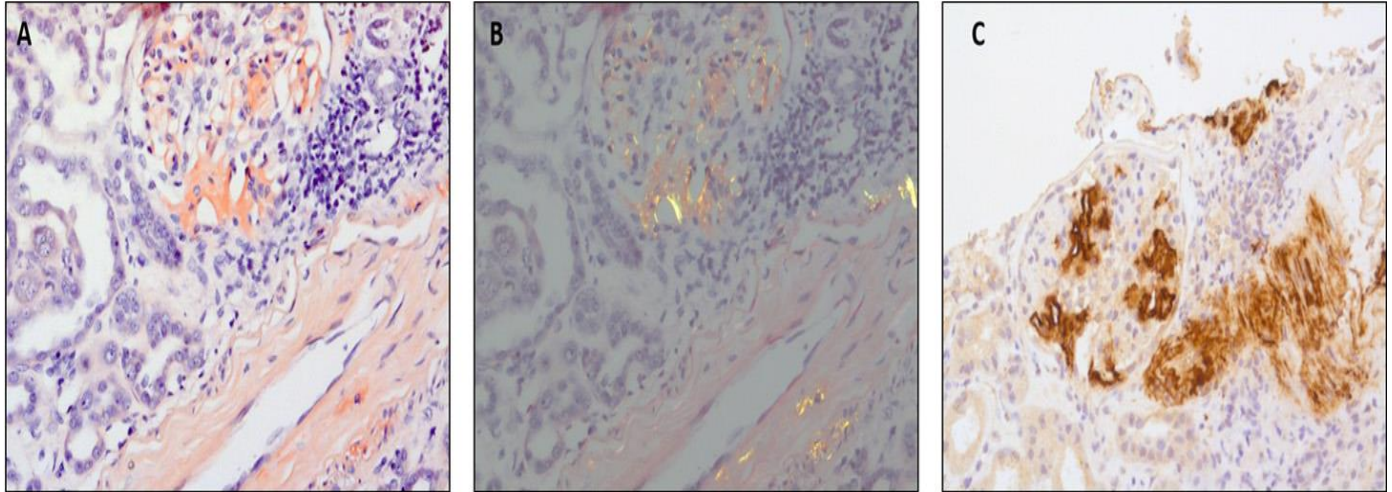
Contrairement aux observations princeps, il est connu maintenant que la MSA peut mettre en jeu le pc fonctionnel articulaire. Effectivementt, plusieurs études montrait que 1/3 des malades évoluent pejorativement pour aboutir a la destruction articulaires [118]. Dans l'étude de Cabane les 18 patients suvit 9 avaient des destructions articulaires [119]. Comme nous l'avions vu précédementt, la totalité les articulations peuvent être touchées mais pour certains cliniciens l'atteinte des os de la mains (et particulièrement du grand os) et des articulations carpométacarpiennes était plus spécifike de la MSA [120].

L'atteinte articulaire peut donc évoluer vers l'ankylose chose qui engendre une gene fonctionnel et psychologique. Il semble néanmoins que les lésions soient moins grave que lors du LEDS ou de la PR [121]. Selon Cush, ce sont surtout les formes articulaire chronique qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel [95]. Selon Masson et al, la survenue dans les six premiers mois d'une polyarthrite ou d'une atteinte rhizomélisque est un élément prédictif d'une évolution chronique articulaire [67].

Dans notre série, un seul cas de destruction articulaire était décrit. Chez ce même patient, l'atteinte articulaire était inaugurale et sévère.

C- L'amylose AA

Figure 19 : Amylose AA découverte sur une ponction biopsie rénale pour syndrome néphrotique chez une patiente avec MSA [125].



Panel A : la coloration par le rouge Congo montre des dépôts amyloïdes vasculaires et glomérulaires.

Panel B : confirmation de la nature amyloïde des dépôts qui sont biréfringents en lumière polarisée.

Panel C : confirmation de la nature des dépôts en immunohistochimie par l'anticorps anti SAA.

L'amylose est une complication rare de la maladie de still [122]. Elle survient de 18 mois à 35 ans après le début de l'affection. Le diagnostic de certitude est histologique et se fait via une ponction biopsie rénale, rectale ou de la graisse sous-cutanée abdominale [123]. L'atteinte néphrologique se manifeste par un sdd néphrotique et évolue souvent vers l'insuffisance rénale terminale. La forme collique se manifeste par des diarrhées motrices, un sd de malabsorption et peut se compliquer de perforation collique [122].

D-Complications hépatiques

Des observations exceptionnelles d'insuffisance hépato-cellulaire sont décrites dans la littérature. Reginato et al relatent un cas après un traitement par

indométasine [41]. Dino et al décrivent deux atteintes hépatiques graves ayant entraîné une insuffisance rénale et un SDRA [74]. Une greffe hépatique était indispensable chez un malades [124].

L'insuffisance hépatique peut également être concomitante d'une CIVD [124].

E-Complications pulmonaires

1-Hémorragie intra-alvéolaire (HIA) :

Complication exceptionnelle, l'HIA est définie par l'irruption de sang dans l'alvéole pulmonaire. Elle fait suite à une agression de la barrière alvéolocapillaire résultant d'un mécanisme immun quand elle est associée à la MSA. Une hémoptysie, une toux et une dyspnée progressive qui évoluent vers une insuffisance respiratoire aiguë doivent alarmer le clinicien [125].

C'est urgence de réanimation, les modalités thérapeutiques admettent les corticoïdes données en bolus, les échanges plasmatiques et le cyclophosphamide en IV [126].

2- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Les manifestations cardiopulmonaire était exposée chez 30 à 40% des malades [127]. Les patients concernés peuvent se plaindre de toux, de douleurs thoraciques et de dyspnée. En l'année 1990 que le premier cas était signalé chez une dame âgée 29 ans qui avait développé une hypertension sévère progressive précapillaire, 2,5 ans après l'établissement du diagnostic de MSA [127]. Un autre cas signalé aux États-Unis concernait une femme âgée de 29 ans qui présentait des antécédents de MSA depuis neuf ans et qui avait développé les signes

cliniques et hémodynamiques spécifiques de l'HTAP avec une issue fatal apres 2 mois.

L'hypertension artérielle pulmonaire est confirmé lorsque la pression artérielle pulmonaire medianne au repos (PAPm) était sup à 25 mmHg, avec une pression capillaire pulmonaire inf à 15 mmHg, sur la base du cathétérisme cardiaque droit et avec exclusion d'un cœur pulmonaire gauche et de la maladie thromboembolique [129].

Le manque de données disponibles sur cette complication ont conduit à la gestion de cette maladie avec un traitement empirique basé sur l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en association avec un traitement vasodilatateur. Les agents biologiques était explorés comme une importante avancée chez les malades, en particulier dans les cas résistant aux corticoïdes [130].

F-Complications iatrogènes

Les corticoïdes au long cours sont connus pour être pourvoyeurs de nombreuses complications. Le diabète cortico-induit, notamment, est souvent décrit dans les données de la littérature, sans oublier l'ostéoporose et l'ostéoncrose de la tête fémorale [91].

En outre, le traitement par methotrédiate, comme les corticoïdes, employés dans la MSA peuvent engendrer des complications infectieuses. Michel et al relatent deux formes infectieuses graves : une légionellose et une nocardioze cérébrale [91]. Enfin, quelques cas d'hypersensibilités immédiates à l'inhibiteur de l'IL-1 et de l'IL-6 étaient rapportés dans la littérature [131].

Dans notre série, six de nos patients présentaient un diabète cortico-induit, dont un qui avait en plus une ostéonécrose de la tête fémorale ayant abouti à la réalisation d'une prothèse totale de la hanche. Une patiente âgée de 27 ans avait présenté une réaction allergique, immédiatement après l'introduction de l'anakinra. Cette hypersensibilité s'était illustrée par l'apparition de plaques érythémateuses indurées et bien circonscrites au niveau du site d'injection, du cou et du ventre sans autre signe de gravité (figure 18). Cet incident avait justifié l'arrêt de son traitement avec l'initiation d'une dose de charge de corticoïde.



Figure 20: Images montrant une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'introduction de l'anakinra chez une patiente atteinte de MSA.

X- PRONOSTIC :

Plusieurs études réalisées en se basant sur des cohortes rétrospectives ont tenté de reconnaître les facteurs qui, présents au moment du diagnostic, sauraient supposer l'évolution de la maladie de Still de l'adulte, la survenue de complications ou la compliance aux thérapeutiques. Le caractère hétérogène et rétrospectif des différentes études réalisées en limitent néanmoins l'interprétation. Les résultats majeurs de ces études sont :

- ❖ Une polyarthrite ou des érosions articulaires initiales étaient adjointes à une évolution articulaire chronique [63,132]. Le pc est la avant tout fonctionnel, mais il est en général meilleur que celui de maladies auto-immunes telles que le lupus ou la PR.
- ❖ Une fièvre supérieure à 39,5°C était adjointe à une évolution systémique monocyclique [63].
- ❖ Une hyperleucocytose supérieure à 30 000/mm³, des valeurs de VS, de CRP et de ferritinémie augmentées étaient associées à un plus grand risque de rechutes [66,95].
- ❖ L'utilisation de la mesure de la ferritine glycosylée dans la démarche diagnostique pourrait écourter le délai diagnostique et promouvoir une évolution monocyclique de bon pronostic [66].
- ❖ La présence d'ADP, d'une SPM et d'une thrombopénie étaient corrélées à la survenue d'un SAM [91] et la thrombopénie à une mortalité plus importante au cours des MSA compliquées de SAM [91]. Les autres causes de décès sont les infections liées à un traitement par MTX prolongé, une cytotoxicité médicamenteuse aiguë ou une amylose.

- ❖ La SPM, le diagnostic chez le sujet jeune, des taux très diminués de feritine glycosylée, et une accélération majeure de la VS étaient associés à la corticodépendance [107].

Devant la nécessité d'un outil objectif pour évaluer la maladie, Pouchot et al avaient publié un score d'activité systémique avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 93% pour distinguer la MSA active et non active [40]. Les facteurs clinico-biologiques étaient : la fièvre, les éruptions cutanées évanescents, la pharyngite, la myalgie, la pleurésie, la péricardite, la pneumonie, les douleurs abdominales, la lymphadénopathie, la splénomégalie, l'hépatomégalie ou l'élévation des enzymes hépatiques et le nombre de leucocytes > 15 000 /ul. Chacun de ces facteurs est noté 1 point. Un score > 4 est considéré comme indiquant une maladie active. Rau et al ont utilisé le même score de Pouchot dans une version modifiée, en ajoutant l'arthrite et la ferritine sérique > 3000 ug / l comme nouveaux facteurs à la place des douleurs abdominales et de la splénomégalie [32].

Outre ce score d'activité qui évalue la maladie sur le plan systémique, certains auteurs s'accordent à utiliser le score d'activité de la maladie dans 28 articulations (DAS 28) adopté dans la polyarthrite rhumatoïde en y ajoutant la fièvre [133]. Cependant, il est bien reconnu que la MSA est une maladie différente de la PR, compte tenu des mécanismes pathogènes, des caractéristiques cliniques et des stratégies thérapeutiques.

Cela dit, jusqu'à présent aucun score n'a été validé pour l'activité de la MSA. L'absence de cet outil clinique est également documentée par les essais cliniques disponibles sur la MSA.

Enfin, l'urgence d'un score d'activité de la maladie validé est suggérée, car la stratégie thérapeutique, y compris la définition des patients réfractaires et le choix des classes thérapeutiques à utiliser, est principalement liée au jugement clinique qui combine la théorie scientifique, mais aussi que l'expérience clinique personnelle, les perspectives des patients.

XI- TRAITEMENT

L'hétérogénéité clinico-biologique 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 cliniques contrôlés. Les indications thérapeutiques restent donc largement empiriques, basées sur l'analyse des cas rapportées et sur les analogies avec le ttt des grands rhumatismes inflammatoires [3,75].

1-Objectifs thérapeutiques

La prise en charge a plusieurs buts :

- Le contrôle des signes cliniques de la maladie de Still et l'obtention d'une rémission clinique et biologique.
- La prévention des lésions articulaires érosives : présentes chez 30% des malades, elles peuvent aboutir à des déformations articulaires irréversibles avec luxation ou ankylose.

- La prévention des complications systématiques de l'inflammation chronique : accroissement du risque cardiovasculaire (IDM, AVC) par athéromatose précoce liée à l'inflammation chronique ou à la CTC prolongée, amylose AA avec manifestations rénale et colique.
- La prévention des effets indésirables des traitements : complications des corticoïdes au long cours, accroissement de l'infection sous CTC ou biothérapie.

2- Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques comprennent :

- **Les antalgiques** de palier 1 (paracétamol) ou 2 (paracétamol+ codéine ou tramadol) : ces traitements sont utilisés à la demande par les patients pour gérer les douleurs. Le paracétamol a un effet antiprétique qui peut réduire (rarement masquer) les pics fébriles vespéraux.

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : alors qu'ils peuvent avoir une efficacité importante et prolongée dans la maladie de Still de l'enfant (forme systémique des arthrites juvéniles idiopathiques), ces médicaments ont une efficacité le plus souvent limitée chez l'adulte, et ne sont de ce fait utilisés que dans les étapes initiales – principalement diagnostiques – de la MSA. En effet, selon les études, 7 à 15% des patients seraient soulagés par les AINS seuls [134].

Tous les AINS ont une efficacité globalement similaire, à l'exception de l'indométasine dont la faculté anti-inflammatoire semble légèrement supérieur aux autres AINS [11]. L'aspirine en dose antiinflammatoire (3 à 4 g/j) n'a plus

de place dans la prise en charge de la MSA, son rapport bénéfice – risque étant moins favorable que celui des autres AINS.

-L'infiltration de dérivés corticoïdes retard peut être une option thérapeutique intéressante chez les patients ayant une atteinte articulaire: betaméthasone (Diprostene®), prednisolone (Hydrocortancyl®) ou hexacétonamide de triamcinolone (Hexatrione®), ce dernier ne pouvant se faire qu'en intra articulaire strict sous contrôle radio- ou échographique (risque d'atrophie cutanée séquellaire).

- ***Les traitements non médicamenteux*** : apposition de glace sur les articulations ; relaxation, sophrologie ou l'hypnose pour la gestion des douleurs.

Cinq malades de notre série (21%) avaient reçu en première intention des AINS. Trois d'entre eux s'étaient avérés être résistants justifiant la mise en route d'un traitement à base de CTC. L'efficacité des AINS dans notre série était de 8% ce qui concorde avec les données de la littérature.

3-Traitements de fond

Contrairement aux traitements de fond de la forme systémique des arthrites juvéniles idiopathiques, les traitements de fond utilisés dans la MSA étaient sur la base de données observationnelles et non d'essais randomisés. La plupart des médicaments sont utilisés hors de leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les traitements de la MSA sont tous des immunomodulateurs, exposant à un risque accru d'infection. Leur initiation nécessite l'élimination au préalable de nombreux diagnostics différentiels, notamment les infections profondes.

a- Glucocorticoïdes

Les corticoïdes systémiques restent le traitement de référence et de première ligne dans la MSA, du fait de leur ancienneté et de l'expérience des cliniciens avec ces molécules. Leur efficacité est quasi constante, tant sur les symptômes cardinaux de la maladie que sur les complications viscérales, incluant le SAM. L'inefficacité de la corticothérapie à induire une rémission clinique, au moins partielle, doit faire remettre en cause le diagnostic. Cela dit, leur usage n'est pas un garrant de l'arrêt de l'érosion articulaire [42].

Leur utilisation se fait soit par voie orale sans dépasser 1 mg/kg d'équivalent prednisone. La voie intraveineuse à la dose de 15 mg/kg de méthylprednisolone durant 1 à 3 jours peut être utilisée en cas d'atteinte viscérale sévère, de CIVD ou de SAM, avec un relai par de la prednisolone orale (1 mg/kg/j) ultérieure. Cette dose sera maintenue jusqu'à normalisation des symptômes et de la CRP, puis la décroissance progressive et régulière (sans plateau) sera initiée sous couvert d'une surveillance clinique et biologique avant chaque palier de décroissance. Selon la proposition d'un groupe d'experts français [43], l'objectif est d'atteindre la dose de 0,1 mg/kg/jr à 6 sem et l'arrêt complet après 3 mois.

Si cet cible thérapeutique n'est pas atteinte, le malade est considéré comme ayant une réponse inadaptée et un autre traitement de fond doit être urgemment débuté.

Dans notre série, 22 patients (91%) ont bénéficié d'un traitement à base de corticoïdes, dont dix-neuf d'emblée. Neufs sujets sous CO recevaient un traitement par MTX à cause d'une corticodépendance ou d'une corticorésistance. Les corticostéroïdes étaient à l'origine de plusieurs cas de diabète cortico-induit et d'un cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale traité par la mise en place d'une PTH.

b- Méthotrexate

Le méthotrexate était longtemps considéré comme l'immunosupresseur de choix en cas de MSA réfractaire ou au titre de l'épargne cortisonique [135]. Il s'agit là d'un traitement immunomodulateur agissant principalement par inhibition de l'aminodéaminase. Il n'est cependant pas prouvé qu'il prévient la survenue ou l'évolution des lésions érosives [135].

Son utilisation dans la MSA est calquée sur le schéma posologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR), c'est à dire 0,2 à 0,3 mg/kg/sem, par voie orale (jusqu'à 15 mg/sem) ou sous-cutanée (SC) pour les doses supérieures (seringue préremplie ou stylo) en raison d'une saturation des mécanismes d'absorption.

Son efficacité semble meilleure dans les formes articulaires chroniques que dans les formes systémiques pures. Il est souvent associé aux corticoïdes mais peut être utilisé aussi avec les biothérapies ciblant l'IL-1 et l'IL-6.

Comme décrit plus haut, Neufs de nos patients étant sous corticoïdes avaient reçu en plus du méthotrexate. Parmi ces sujets, sept patients ce sont avérés être réfractaires après plusieurs lignes de traitements justifiant un recours à la biotérapie.

L'effet indésirable majeur décrit dans notre série était la toxicité hépatique.

c- Inhibiteur de l'IL-1

Initialement développés dans la PR (mais globalement moins utilisés dans cette indication en raison d'une efficacité décevante), les inhibiteurs de l'IL-1 sont actuellement principalement utilisés dans les maladies liées à une superactivation de la voie de l'inflammasome. Deux molécules sont disponibles : l'IL-1 récepteur antagoniste (IL1-Ra) de synthèse ou anakinra (Kineret®), prescrit à la dose de 100 mg/j en sous cutanée et un Ac monoclonal anti-IL-1 le canakinumab (Ilaris®), moins utilisé et donné à la dose de 150 mg/mois en SC.

Les inhibiteurs de l'IL-1 prouvent leur efficacité et leur sécurité pour l'induction d'une rémission (50 à 100 %) et l'épargne cortisonique dans plusieurs observations [136–138]. Cette efficacité est même souvent rapportée comme spectaculaire et pourrait être d'un grand apport diagnostique. Son action paraît purement suspensive avec un risque accru de rechute à l'arrêt du traitement.

Plusieurs auteurs suggèrent, comme au cours de la PR, qu'il existe une fenêtre d'opportunité thérapeutique et que le recours précoce aux biothérapies ciblant l'IL-1 permet d'améliorer le pronostic global de la MSA, en évitant les complications aiguës et/ou chroniques (destructions articulaires, amylose AA) et les effets secondaires de la corticothérapie [140].

La tolérance est globalement bonne mais il est important de signaler 2 risques fréquents :

- Les réactions au point d'injection avec l'anakinra, qui se gèrent par une application de betaméthasone en topique et finissent par s'estomper après quelques semaines.

- Le risque infectieux – principalement bactérien, à germe banal - comme avec les autres biothérapies immunomodulatrices

d- Inhibiteur du récepteur de l'IL-6

L'IL6 est l'une des cytokines centrales de l'inflammation systémique présente au cours de la MSA. Un anticorps monoclonal humanisé qui bloque les récepteurs de l'IL-6, tocilizumab (Actemra®), a été développé dans la PR et a montré son efficacité rapide dans la maladie de still pour avoir une rémission clinique et pour l'épargne cortisonique [140,141]. En effet, le score moyen d'activité de la maladie (DAS28), utilisé pour évaluer l'activité de la maladie dans le cas d'une atteinte articulaire chronique dans la MSA, a diminué au cours du suivi des études d'observation [7].

Le tocilizumab a un effet durable d'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement et donc semble plus intéressant que l'Anakinra dans le traitement des formes à prédominance articulaire.

Il peut être initié en IV à la dose 8 mg/kg/mois (ou 4 si neutropénie importante ou cytolyse hépatique) ou par voie SC à la dose de 162 mg/semaine. Il peut être utilisé en monothérapie ou avec le MTX.

La tolérance de ce médicament est également bonne avec principalement un risque infectieux, comme avec les autres biothérapies. Il existe cependant un risque de perforation digestive pauci-symptomatique (comme sous corticoïdes) avec une létalité de 50 % dans une récente étude [43]. Une réaction à la perfusion est possible et nécessite un ralentissement (et non un arrêt complet) de la perfusion. Ces réactions semblent moindres avec la forme sous-cutanée.

Dans notre série, sept patients étaient traité par le Tocilizumab permettant une rémission complète et durable.

e- Autres thérapeutiques

De nombreux autres traitements ont été testés dans la MSA, avec plus ou moins de succès. Parmi eux, il est pertinent de mentionner 2 options thérapeutiques potentiellement intéressantes pour certains patients.

- *Les anti-TNF-alpha* : 5 molécules sont actuellement disponibles. Ils étaient évalués dans la maladie de still hâtivement après leur mise sur le marché. Même s'ils semblent avoir une efficacité certaine, ils permettent rarement une mise en rémission complète et durable des patients. De ce fait, leur maintien thérapeutique est plus faible que celui des anti-IL-1 ou anti-IL-6, du fait de phénomène d'échappement ou d'effets indésirables. Certains auteurs les recommandent pour les formes articulaires chroniques de la MSA. Cependant, ces formes sont en général peu fébriles avec une inflammation systémique limitée et la question qui se pose est de savoir si ces malades doivent être considérés comme souffrants de MSA à part entière ou d'un autre rhumatisme inflammatoire puisque l'on connaît la possibilité d'avoir une association entre différentes maladies auto-inflammatoires.

- *La ciclosporine A* : elle était proposée avant l'ère des biotérapies dans les formes systémiques prépondérantes ou les SAM, avec une efficacité intéressante. La tolérance de ce médicament en limite l'intérêt mais peut néanmoins aider dans certaines situations complexes ou réfractaires.

La place des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses est désormais nulle étant donné l'efficacité des autres thérapeutiques disponibles.

4- Thérapeutiques en développement

- ❖ L'IL18 est une molécule impliquée dans les inflammasomopathies et une biothérapie anti-IL18 (*IL18 binding protein* ou Tadekinig alpha) a fait l'objet d'un essai thérapeutique ouvert dans la MSA, avec des premiers résultats encourageants avec 50% de rémission [142]. Les réactions au site d'injection étaient l'effet indésirable le plus constamment retrouvé.
- ❖ Récemment, de multiples éléments de preuve ont suggéré le rôle des inhibiteurs de Janus kinases (JAK) dans la gestion des maladies inflammatoires [143–145]. Il est intéressant de noter que l'efficacité du ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK avec une sélectivité pour les sous-types JAK1 et JAK2, a été signalée dans les modèles animaux de SAM, la complication la plus courante de la MSA [146–148]. Dans ces modèles expérimentaux, le ruxolitinib a induit une amélioration du taux de survie associé à une amélioration des cytopénies sanguines, la réduction des molécules pro-inflammatoires et une diminution des macrophages pro-inflammatoires [146–148]. Étant donné que le SAM est la complication la plus courante de la MSA, il pourrait être possible de spéculer sur

l'éventuelle utilité clinique future de ces nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les voies JAK.

5-Stratégies thérapeutiques

La MSA est une affection exceptionnelle pour que sa thérapeutiques puisse être approuvé par des essais cliniques contrôlés. Les stratégies thérapeutiques qui sont présentées sont donc empiriques.

L'ensemble des auteurs s'accordaient pour proposer, à la phase initiale de diagnostic de la maladie de Still, un ttt par AINS. Si on se trouvait devant un cas réfractaire, Pouchol et Fautrel proposent de remplacer les AINS par la prednisolone puis, en cas d'inefficacité de ce ttt ou d'effet de rebond, par le MTX [108].

En cas d'un échappement thérapeutique, on décidera alors d'initier un traitement par Anakinra ou par un anti-TNF- α . Avec l'émergence des biothérapies, la place des Ig en IV ainsi que celle des traitements conventionnels autres que le MTX tendra à diminuer dans le futur [108].

Voici représentée ci-après la stratégie thérapeutique qu'ils proposent et qui était longtemps utilisé [3] :

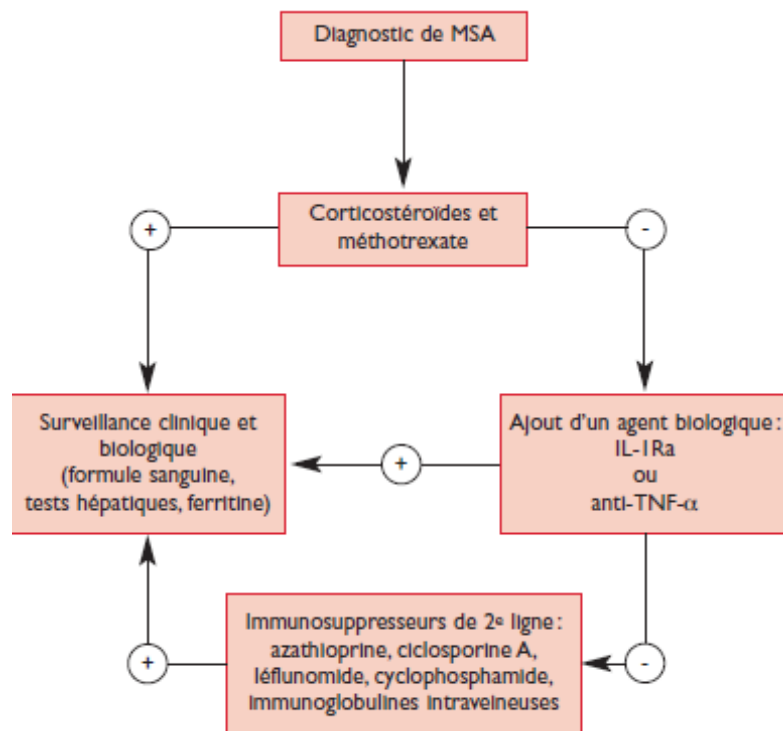


Figure 21 : Schéma démontrant l'ancienne stratégie thérapeutique de la MSA [154].

La stratégie thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte a été nouvellement redéfinie par un groupe d'experts français [6]. D'une manière générale, le recours aux biothérapies est dorénavant plus précoce et plus systématique. Les objectifs principaux sont l'induction précoce d'une rémission et l'atteinte d'une dose de 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisone à six semaines et/ou un sevrage complet de la cortisone à trois mois. Le méthotrexate, longtemps considéré comme le traitement de deuxième ligne de référence, a été relégué au traitement additionnel des formes articulaires ou paucisymptomatiques. La stratégie thérapeutique est illustrée dans l'arbre décisionnel de la Figure 22.

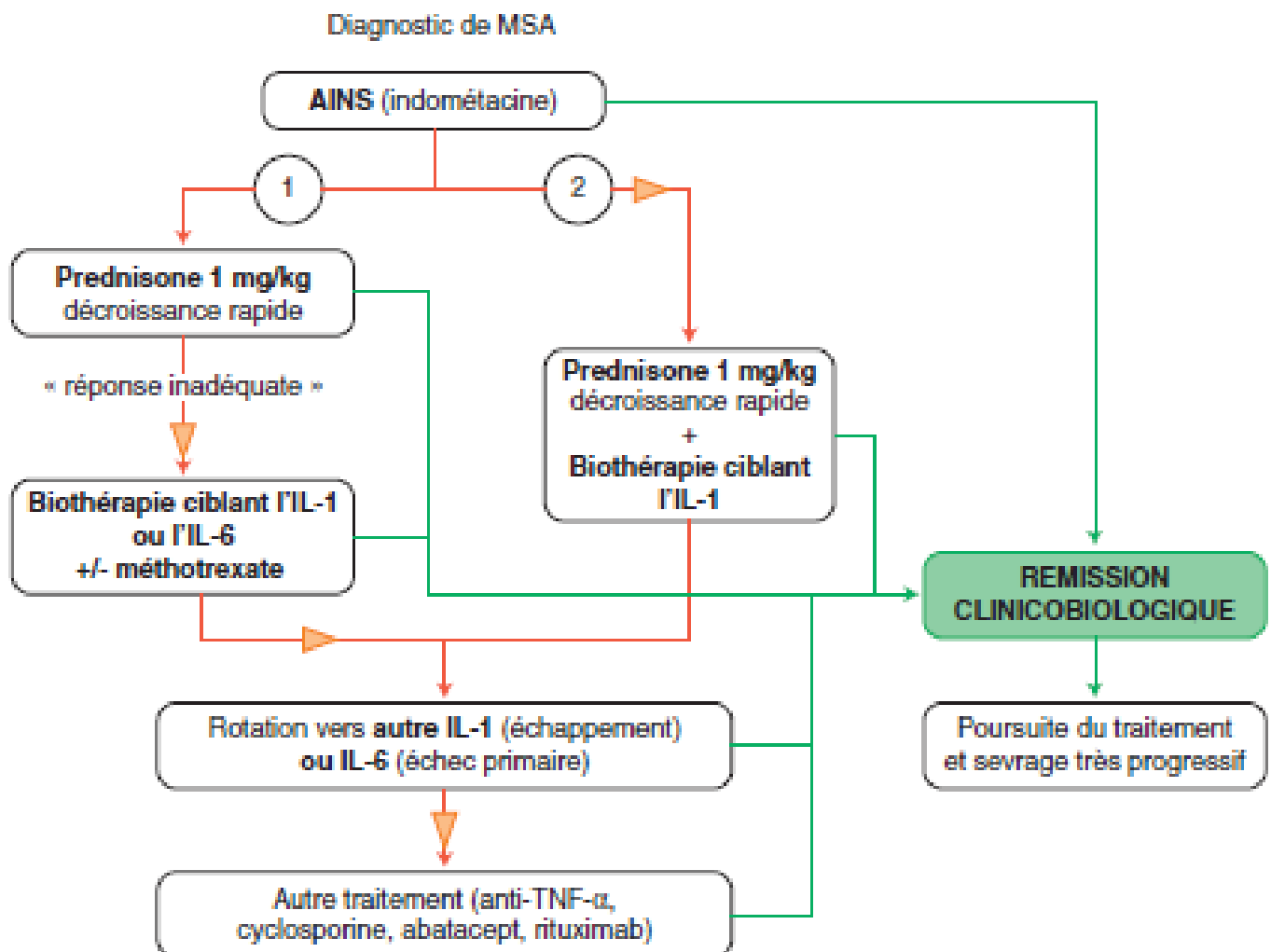
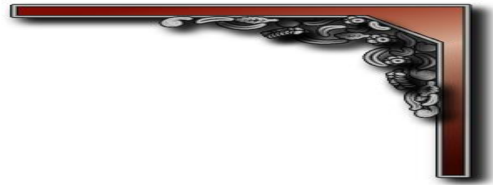


Figure 22: Stratégie thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte (MSA).

1-Formes simples à modérées de MSA ; 2-Formes sévères de maladie.

Les triangles oranges indiquent une décision soumise à l'approbation d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (locale ou nationale).

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; TNF : *tumor necrosis factor*. [6]



Conclusion



La maladie de Still de l'adulte est une maladie rare et extrêmement polymorphe, touchant surtout l'adulte jeune de 16 à 35 ans, elle pose un problème diagnostique et de prise en charge. Sa physiopathologie est complexe et malconnue toutefois l'identification de cytokines proinflammatoires impliquées dans l'éthiopatogénie de la maladie a permis une avancée thérapeutique importante.

Dans notre étude, les polyarthralgies fébriles étaient le signe clinique le plus courant, associés dans les deux tiers des cas à une éruption cutanée évanescence. Sur le plan biologique, nous avons retrouvé une hyperleucocytose à PNN, une ferritinémie très élevée avec fraction glycosylée effondrée et une perturbation des enzymes hépatiques.

L'hétérogénéité clinico-biologique et l'absence de signe pathognomonique fait de la MSA un diagnostic d'élimination, et ce malgré l'élaboration de divers critères diagnostiques.

Le profil évolutif était dominé par la forme monocyclique et ce à cause du manque de recul et de la perte de vue de beaucoup de patients. Son pronostic reste généralement favorable malgré ses nombreuses complications.

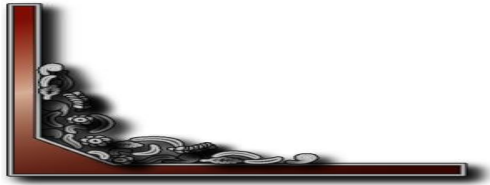
De 1988 à 2011, le traitement de première ligne consistait à donner les AINS ou les corticoïdes et dans les formes résistantes, le MTX était le traitement de choix. Mais depuis 2015, six de nos patients ont reçu, in fine, le tocilizumab. Cette biothérapie montrait une efficacité supérieure avec une excellente évolution clinique et biologique.

Cependant, comme les informations actuelles sur l'efficacité des traitements étaient principalement obtenus à partir de petites séries de cas

rétrospectifs et non de cas prospectifs des essais randomisés en double aveugle. Le traitement de la MSA reste empirique et d'autres essais contrôlés randomisés sont certainement nécessaires pour d'optimiser la stratégie thérapeutique. Enfin, les données récentes suggérait de nouvelles perspectives pour appréhender la physiopathologie de cette maladie, de nouvelles cibles thérapeutiques étaient mises en évidence, espérons ainsi l'amélioration possible de la gestion de la MSA, dans un avenir proche.



Annexes



Annexe 1

Fiche d'exploitation: La Maladie de Still de l'adulte

I. Identité :

*Nom de famille et prénom :

*Genre :

*N d'admission

*Ethnie

*debut des symptomes : <16 ans 16-35 >35 ans

*Profession :

* Statut social : Bas

Moyen Haut

II. Date d'hospitalisation :

III. Motif d'hospitalisation :

IV. ATCD :

*Délai d'admission

*épisodes similaires préalable l'âge de 16 ans : oui /non

*terrain attopique :

*Conssanguinité : oui/non

*Vaccinalion conlre : -la rougeole :

-la rubéole :

*thérapeutiques :

Antecedant médic-chir :

*Diabète :

*HTA :

*Maladies infectieuses :

ATCD personnel ou familial de Maladies de système :

*Polyarthrite rhumaloide : oui /non

*lupus (LEDS) : oui /non

*Psorilasis :oui /non

*Pathologies digestives :oui /non

* Behçel : oui /non

* Sarcoidose : oui /non

*EN : oui /non

*SEP : oui /non

*Sclérodémie : oui /non

*Antécédant de chirurgie : oui /non

Présence ou antécédent de :

*Toux tenace ou infection respiratoire : oui /non

*Brûlures mictionnelles: oui /non

*Raideur, douleur articulaire : oui /non

V. Clinique :

1. Ex clinique général :

TA : FC: FR : fièvre : oui /non si oui, Durée :

OMI : oui /non

Perle de pois : oui /non

Éruption cutanée: oui /non

Adénopathie: oui /non si oui : siège

Nombre

2. Ex ostéoArticulaire:

arthralgie : myalgie :

-arthrite :

* si oui : nombre : siège : symétrique : oui /non

3. Ex clinique ORL : signes d'infection d'ORL : oui /non

4. Ex clinique cardio-pulmonaire: normal/ anormal :

-péricardite : oui /non myocardite :oui /non

-Pleurésie : oui /non Infiltrat pulmonaire: oui /non

5. Ex clinique abdominal: Normal/anormal :

Douleur abdominale :oui /non

Hépatomégalie : oui /non

Splénomégalie : oui /non

5. Ex clinique ophtalmologique : Normal/anormal

7. Ex clinique neurologique : normal /anormal

8. Le reste de l'examen : Normal /anormal :

VI. Bilan :

1. Biologique :

*Numération formule sanguine : normale/anormal

Hb = GB= Plq=

*Vitesse de sédimentation : normale /accélérée *CRP : normale /élevée : mg/l *fibrinogène : normal/ élevée

* bilan hépatique : normal/anormal : cytolysé :

*taux de : Fer sérique à Une ferritine glyquée à

2. Bilan immunologique :

AAN : Positif / Négatif FR : Positif / Négatif

3. Bilan Génétique : Étude de groupe tissulaire HLA :

4. CPK : Positive/negative

5. Bilan infectieux :

*ECBU : négatif /infection urinaire *PL : normale /pathologique

*Sérologies : *TPHA/VDRL : négative /positive

*Hépatite virale C : positive /négative *Hépatite virale B : positive /négative

*HIV : positive /négative *CNV : IgG :IgM :

*Toxoplasmose : Ig G : IgM:

6. Marqueurs tumoraux : négatif/positif

7. Bilan Radiologique :

· Radio poumon : normale /pathologique

· Radio des mains et des pieds :

· Radio du sacro iliaque+rachis : normale SPA Autres ·IRM :

VII :Le traitement :

-**Antalgique** : Palier :.....

-**AINS** : Type :.....Dose :.....

-**Corticoïdes** : Mode d'administration : Local/Général Dose :.....

-**MTX** : Oui/non Dose :

-**Sels d'or** :

-Hydroxychloroquine:

-Sulfasalazine :

-Cyclophosphamides :

-Ig en IV:

-Anti TNF alpha:

-Inhibiteur de l'interleukine 6:

VIII. Evolution :

1. Forme monocyclique :
2. Forme polycyclique :
3. Forme permanente:

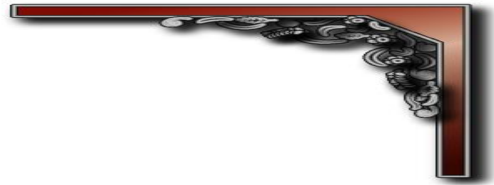
IX. Effets indésirables des thérapeutiques employés

Annexe 2

Paraclinique	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Examen Biologique		
Numeration, plaquettes, frotis	x	
Bilan de crase sanguine (TP, TCA)	x	
Fibrinogène, D-dimères, (PDF)		x selon contexte
Ionogramme sanguin, urée, créatininémie	x	
Transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, gamma glutamyl transférase, bilirubine	x	
Lactate déshydrogénase (LDH)	x	
Feritinémie, feritine glycosylée	x	
Créatin phospho kinaze (CK)	x	
Electrophorèse des proteines sanguines	x	
Proteine c reactive (CRP)	x	
Triglycéridémie		x selon contexte
Examens microbiologiques		
Hémocultures, ECBU	x	
Sérologies virales	x	
Sérologies virales : HSV, parvovirus-B19, coxsacie, rubéole, rougeole		x selon contexte
PCR EBV, CMV, HSV		x selon contexte
Sérologies bactérienne : brucellose, syphilis, yersinia, Mycoplasma pneumoniae		x selon contexte
Sérologies parasitaires : toxoplasmose		x selon contexte
tuberculose (BK crachats, tubages, ...), quantiféron		x selon contexte
maladie de Whipple (coloration PAS, salives, selles, duodénum)		x selon context

Examens auto immun		
AAN, Ac anti-ADN, Ac anti-ECT, complément C3 C4 CH50	x	
FR, Ac anti-peptides citrullinés (ACPA)	x	
Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)	x	
Immunofixation du sang et chaînes légères libres sanguines, beta2 microglobulinémie		x
Ponction articulaire	x selon contexte	
Cytologie – Biopsie		
Myélogramme		x selon context
Prelevement ostéo-médullaire (BOM)		x selon context
prelevement ganglionnaire		x selon context
Biopsie artère temporale (BAT)		x si céphalées
Biopsie glandes salivaires accessoires (BGSA)		x selon context
Examens radiologique		
tomodensitometrie thoraco-abdomino-pelvienne	x	
Echographie cardiaque trans-thoracique		X
Echographie cardiaque trans-oesophagienne		x selon context
TEP scanner		x selon context
Rx Mains + poignets Face / Avant-pieds Face /sacroiliaque	x si	

	polyarthrite	
Rxdes articulations atteintes	x si polyarthrite	
Echographie articulaire : mains + poignets, avant pieds, autres articulations atteintes	x si polyarthrite	
Rxsinus et panoramique dentaire		x si ep febrile prolongée



Résumé



RESUME

Titre : La maladie de still de l'adulte : Profils cliniques, thérapeutiques et évolutifs à propos d'une série de 24 cas.

Auteur : BENBRIK HAMZA

Mots clés : Maladie de Still de l'adulte, Atteinte articulaire, hyperferritinémie, ferritine glyquée, Tocilizumab.

La MSA est une pathologie rare, caractérisée par une triade clinique associant une fièvre hectique, une polyarthrite et une éruption cutanée évanescence. Biologiquement, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un sd inflammatoire biologique et une hyperferritinémie.

Nous rendons compte, à partir de 24 cas de maladie de still, l'expérience du service de médecine interne de l'H.M.I.M V dans la prise en charge de cette maladie.

PATIENTS ET METHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une durée de 31 ans, de 1988 à 2019.

Tous les malades répondant aux critères de Yamaguchi et de Fautrel étaient inclus.

RESULTATS:

24 observations sont retenues, on avait 12 femmes et 12 hommes avec une mediane d'age de 27 ans.

Cliniquement, la triade classique était retrouvée chez la majorité des malades. Nous avons rapporté un cas exceptionnel de cardiomyopathie. Sur le plan biologique, l'hyperferritinémie était enregistrée chez tous nos malades, la ferritine glycosylée était effondrée chez 21 patients. Sur le plan thérapeutique, entre la majorité des malades était mis sous corticoïdes seuls dans un premier temps puis associés au MTX en cas de résistance. Six cas réfractaires avaient répondu de façon précoce à un traitement par Tocilizumab. L'évolution était favorable dans tous les cas.

DISCUSSION:

Mis à part le profil évolutif dominé par la forme monocyclique, nous n'avons pas enregistré de distinction clinico-biologique en comparant avec la littérature. L'hyperferritinémie et la baisse de la ferritine glycosylée sont d'un grand apport pour le diagnostic devant l'absence d'éléments pathognomoniques.

SUMMARY

Title: Adult onset Still's Disease: Clinical, Therapeutic and Progressive Profiles on a Series of 24 Cases

Author: BENBRIK HAMZA

Key words: Adult onset Still's disease, Joint damage, hyperferricity, glycosylated ferritin, Tocilizumab.

Adult onset Still's Disease (AOSD) is a rare disease characterized by a clinical triad of hectic fever, polyarthritis and an evanescent rash. Biologically, there is neutrophil hyperleukocytosis, a biological inflammatory syndrome and hyperferritinemia.

Based on 24 MSA observations, we report on the experience of the Internal Medicine Department of HMIMV in the management of this condition.

PATIENTS AND METHODS:

This is a retrospective study spanning 31 years, from 1988 to 2019.

All patients fulfilling the Yamaguchi and Fautrel criteria were included.

RESULTS:

24 files were retained, involving 12 women and 12 men with an average age of 27 years.

Clinically, the classic triad was found in the majority of patients. We had reported an exceptional case of cardiomyopathy. Biologically, hyperferritinemia was found in all our patients, glycosylated ferritin was collapsed in 21 patients. Therapeutically, the majority of patients were initially treated with corticosteroids alone and then combined with MTX in case of resistance. Six refractory cases had an early response to Tocilizumab treatment. The outcome was favorable in all cases.

DISCUSSION:

Apart from the evolutionary profil dominated by the monocyclic form, we have found no clinico-biological difference in comparison with the literature. Hyperferritinemia and glycosylated ferritin decline are of great diagnostic value in the absence of pathogomonic elements.

المخلص

العنوان: مرض ستيل عند البالغين: الملامح السريرية والعلاجية والتطورية لسلسلة من 24 حالة

المؤلف: بن بريك حمزة

الكلمات المفتاحية: مرض ستيل للبالغين ، إصابة المفاصل ، فرط فيريتين ، الحديد المخزن في الدم ، Tocilizumab
داء ستيل لدى البالغين (MSA) هو حالة نادرة تتميز بوجود على مستوى الملاحظات السريرية الحمى والتهاب المفاصل والطفح الجلدي الزائل. بيولوجيا ، هناك ارتفاع عدد الكريات البيضاء أغلبها متعددة النواة ، ومتلازمة التهاب بيولوجي و ارتفاع نسبة فيريتين الدم.
قمنا بدراسة 24 حالات عن مرض ستيل للبالغين، وهي تجربة قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري لتدريب محمد الخامس في إدارة هذه الحالة.

مرضى والأساليب:

في هذا العمل، قمنا بدراسة رجعية حول مرض ستيل عند البالغين تمتد على 31 عامًا، من 1988 إلى 2019.

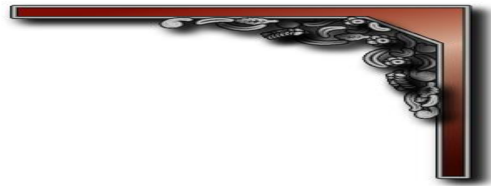
تم تضمين جميع المرضى الذين يستوفون معايير Yamaguchi وFautrel

النتائج:

تم اختيار 24 مريضاً ضمنهم 12 امرأة و 12 رجلاً بمتوسط عمر 27 عامًا. على مستوى الملاحظات السريرية ، تم العثور على الثالوث الكلاسيكي في غالبية المرضى. لقد أبلغنا عن حالة استثنائية من اعتلال عضلة القلب. على المستوى البيولوجي، تم العثور على فرط فيريتين الدم في جميع مرضانا ، وانحياز فيريتين الغليكوزيلاتي في 21 مريضاً. بالنسبة للعلاج ، تم وضع غالبية المرضى في البداية على الكورتيكوستيرويدات وحدها ، ثم دمجها مع الميثوتريكسات في حالة المقاومة. استجابت ست حالات حرارية في وقت مبكر للعلاج باستخدام Tocilizumab كان التطور مواتياً في جميع الحالات.

نقاش:

بصرف النظر عن المظهر التطوري الذي يهيمن عليه الشكل أحادي الحلقة ، لم نجد أي فرق سريري بيولوجي مقارنة بالأدبيات. يساعد ارتفاع نسبة الفيريتين وانخفاض فيريتين الغليكوزيلاتي بشكل كبير في التشخيص نظراً لغياب عناصر مرضية خاصة.



Bibliographie



1. EG Bywaters. Maladie de Still de l'adulte. Annales de la maladie rhumatismale. 1971.
2. George F. Still. Sur une maladie articulaire chronique chez les enfants. Archives de maladies infantiles. 1947.
3. GUILLEVIN Loïc et al. Traité des maladies et syndromes systémiques. 5ème édition. 2008.
4. M Yamaguchi, Un Ohta , T Tsunematsu , R Kasukawa , Y Mizushima , H Kashiwagi , S Kashiwazaki , K Tanimoto , Y Matsumoto. Critères préliminaires de classification de la maladie de Still de l'adulte. 1992.
5. Lebrun DELPHINE et al. Validation des critères de classification Fautrel pour la maladie de Still de l'adulte. Séminaires sur l'arthrite et les rhumatismes. 2018.
6. Jamilloux Y. Maladie de Still de l'adulte. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2019;14(3):1-10 [Article 5-0440].
7. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. Un examen complet de la maladie de Still de l'adulte. Journal de l'auto-immunité. 2018.
8. G. Magadur-oly, E. Billaud, J.H. Barrier et al. Epidémiologie de la maladie de Still de l'adulte: estimation de l'incidence par une étude rétrospective dans l'ouest de la France, 1995.
9. K. Wakai, A. Ohta et al. Prévalence et incidence estimées de la maladie de Still chez l'adulte: résultats d'une enquête épidémiologique nationale au Japon, 1997.
10. LB van de Putte et al. Maladie de Still de l'adulte. 1991.
11. Gerfaud-Valentin Mathieu et al. Physiopathologie, sous-types et traitements de la maladie de Still de l'adulte, 2015.
12. Gerfaud-Valentin Mathieu et al. Maladie de Still de l'adulte, 2014.
13. Tatsuhiko Hoshino et al. élévation des taux sériques d'interleukine 6, d'interféron-gamma et de facteur de nécrose tumorale alpha chez les patients atteints de la maladie de Still de l'adulte, 1998.
14. Chia-Wei Hsieh , Yi-Ming Chen, Chi-Chen Lin 1 2, Kuo-Tung Tang 1 2, Hsin-Hua Chen 1 2, Wei-Ting Hung , Kuo-Lung Lai , Der-Yuan Chen. Elevated Expression of the NLRP3 Inflammasome and Its Correlation with Disease Activity in Adult-onset Still Disease. J Rheumatol. 2017 Aug;44(8):1142-1150.
15. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, Al-Tassan N, Al-Dusery H, Naim EA, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol 2015;67:288–95.

16. Jamilloux Yvan et al. Pathogenèse de la maladie de Still de l'adulte: nouvelles connaissances de l'homologue juvénile. 2015.
17. Eric Liozon et al. Maladie de Still de l'adulte comme manifestation de malignité: rapport d'un patient atteint de mélanome et revue de la littérature, 2014.
18. Matsui Kanae et al. Taux sérique élevé de facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) dans la maladie de Still de l'adulte. 1999.
19. Michot Jean-Marie et al. Lymphohistiocytose hémophagocytaire. 2013.
20. Akinrinmade OA, Chetty S, Daramola AK, Islam M, Thepen T, Barth S. CD64: An Attractive Immunotherapeutic Target for M1-type Macrophage Mediated Chronic Inflammatory Diseases. *Biomedicine*. 2017 Sep 12;5(3):56.
21. D.Y. Chen et al. Profils de cytokines pro-inflammatoires dans les sérums et les tissus pathologiques de patients atteints de la maladie de Still de l'adulte active non traitée, 2004.
22. D.Y. Chen et al. La protéine NS1 non structurale du parvovirus B19 humain active la signalisation de l'inflammasome NLRP3 dans la maladie de Still de l'adulte, 2018.
23. Chen D-Y, Lin C-C, Chen Y-M, Lan J-L, Hung W-T, Chen H-H, et al. Implication de la voie de signalisation dépendante de TLR7 MyD88 dans la pathogenèse de la maladie de Still de l'adulte. 2013.
24. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 15 févr 2015;10(1):19.
25. Laskari Katerina et al. Moutsopoulos HM. Efficacité et suivi à long terme de l'inhibiteur de l'IL-1R anakinra chez les adultes atteints de la maladie de Still: une étude de série de cas. 2011.
26. Augmentation marquée de l'expression hépatique de l'IL-18 dans l'hépatite liée à la maladie de Still de l'adulte. 2011.
27. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Perricone C, Pendolino M, Picarelli G, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. *Int J Inflam*. 2012;2012:156890.
28. Kadavath Sabeeda et al. Pathogenèse de la maladie de Still de l'adulte, manifestations cliniques et nouvelles options de traitement. 2015.
29. Gerfaud-Valentin Mathieu et al. maladie de Still de l'adulte. 2014.
30. Cagatay Yet al. maladie de Still de l'adulte. 2009.

31. Fujii Tet al. Cytokine et profils immunogénétiques chez les patients japonais atteints de la maladie de Still de l'adulte. Association avec une maladie articulaire chronique. 2001.
32. Rau Monika et al. Les manifestations cliniques, mais pas les profils de cytokines, différencient la maladie de Still de l'adulte et la septicémie. 2010.
33. Choi J-H et al. Profils des cytokines sériques chez les patients atteints de la maladie de Still de l'adulte. 2003.
34. Gilles Kaplanski. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis . Immunol Rev. 2018 Jan;281(1):138-153.
35. Der-Yuan Chen et al. Rôle potentiel des cellules Th17 dans la pathogénèse de la maladie de Still de l'adulte, 2010.
36. Der-Yuan Chen, Yi-Ming Chen , Hsin-Hua Chen , Chia-Wei Hsieh , Chi-Chen Lin , Joung-Liang Lan. Les associations des lymphocytes T CD4 + CD25 à haute régulation en circulation et du TGF- β avec l'activité de la maladie et l'évolution clinique chez les patients atteints de la maladie de Still de l'adulte: recherche sur les tissus conjonctifs: Volume 51, Numéro 5.
37. Crispín José et al. Maladie de Still de l'adulte comme cause de fièvre d'origine inconnue. 2005.
38. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis. 2006;38(8):632-8.
39. Keith B Elkon et al. Maladie de Still de l'adulte. Suivi de vingt ans et études complémentaires sur des patients atteints de maladie évolutive. 1982.
40. J Pouchot¹ et al. Maladie de Still de l'adulte: manifestations, évolution de la maladie et évolution chez 62 patients, 1991.
41. Reginato AJ et al. Maladie encore apparente chez l'adulte: expérience chez 23 patients et revue de la littérature mettant l'accent sur l'insuffisance organique. Séminaires sur l'arthrite et les rhumatismes. 1987.
42. Rkiouak A, Ennibi K, Zinebi A, Akhouad Y, Reggad A, Rabhi M, et al. Atteintes articulaires atypiques au cours d'une maladie de Still de l'adulte réfractaire : efficacité des antagonistes de l'interleukine-6 (tocilizumab). Annales Pharmaceutiques Françaises. mai 2012;70(3):163-8.
43. Fautre B, GEORGIN-LAVIALLE S, Jamilloux Y, Mitrovic S, Pouchot J, Maladie de Still de l'adulte - PNDS 2018
44. Efthimiou Petros et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie de Still de l'adulte. 2006.
45. Moreno-Alvarez MJ et al. Maladie de Still de l'adulte et myosite inflammatoire. 1993.

46. Samuels AJ et al. Coexistence de la maladie de Still de l'adulte et de la polymyosite avec rhabdomyolyse traitée avec succès par le méthotrexate et les corticostéroïdes. J Rheumatol. 1989.
47. Koeller Manfred et al. Lymphadénopathie destructrice et activation des lymphocytes T dans la maladie de Still de l'adulte. 1995.
48. Cousin F, Grézard P, Roth B, Balme B, Grégoire-Bardel M, Perrot H. Kikuchi disease associated with Still disease. Int J Dermatol. juin 1999;38(6):464-7.
49. Un Ohta, M Yamaguchi , H Kaneoka , T Nagayoshi , M Hiida. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. J Rheumatol. 1987 Dec;14(6):1139-46.
50. Drouot Met al. Complications cardiaques de la maladie de Still de l'adulte : de la péricardite à la tamponade parfois révélatrice. 1994.
51. WoutersJean-Michelet al. Maladie de Still de l'adulte; caractéristiques cliniques et de laboratoire, traitement et évolution de 45 cas. 1986.
52. Coutier F, Gil H, Fautrel B, Degano B, Marx T, Méaux-Ruault N, et al. Une hypertension artérielle pulmonaire sévère compliquant une maladie de Still de l'adulte. La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2018;39:A172-3.
53. Bennett AN, Peterson P, Sangle S, Hangartner R, Abbs IC, Hughes GRV, et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. Rheumatology (Oxford). juin 2004;43(6):795-9.
54. Kumar S, Sheaff M, Yaqoob M. Collapsing glomerulopathy in adult still's disease. Am J Kidney Dis. mai 2004;43(5):e4-10.
55. Daniël E. Blockmans , Daniël C. Knockaert , Herman J. Bobbaers. Still's disease can cause neutrophilic meningitis . Neurology. 2000 Mar 14;54(5):1203-5.
56. Kurabayashi H et al. Hémorragie cérébrale compliquant la maladie de Still de l'adulte: rapport de cas. 1996.
57. Desai S Savithaet al.Syndrome de Fisher dans la maladie de Still de l'adulte: rapport de cas et revue de la littérature d'autres manifestations neurologiques.2002.
58. MASSON C et al. La maladie de Still de l'adulte: Manifestations et complications dans soixante cinq cas en france, 1995.
59. PONGE T et al Leucopénie et thrombopénie lors d'une maladie de Still, 1992.
60. Scopelitis E et al. Leucopénie dans la maladie de Still. 1984.

61. S. Pay et al. Une étude multicentrique de patients atteints de la maladie de Still de l'adulte par rapport à l'arthrite juvénile idiopathique systémique Clin Rheumatol, 2006.
62. J.K. Min et al. Résultats de la moelle osseuse chez des patients atteints de la maladie de Still de l'adulte Scand J Rheumatol, 2003.
63. Mathieu Gerfaud-Valentin et al. Maladie de still de l'adulte: manifestations, traitement, issue et facteurs pronostiques chez 57 patients, 2014.
64. A. Hot et al. Syndrome hémophagocytaire réactif dans la maladie de Still de l'adulte: caractéristiques cliniques et évolution à long terme: une étude cas-témoins de 8 patients, 2010.
65. Zeng T et al. Caractéristiques cliniques et pronostic de la maladie encore de l'adulte: 61 cas en Chine, 2009.
66. Kim H-A et al. Réponses thérapeutiques et pronostic dans la maladie de Still de l'adulte. 2012.
67. Mitrovic S, Fautrel B. De nouveaux marqueurs pour la maladie de Still de l'adulte. Revue du rhumatisme 2017.
68. Fautrel Bruno. maladie de Still de l'adulte. 2008.
69. Colafrancesco Sergio et al. Présentation et diagnostic de la maladie de Still de l'adulte: les implications des marchés actuels et émergents pour surmonter le défi du diagnostic. 2015.
70. Ichida H et al. Manifestations cliniques de la maladie de Still de l'adulte avec arthrite érosive: association avec de faibles taux de ferritine et d'interleukine-18. avr 2014
71. Colina M et al. L'évolution de la maladie de Still de l'adulte: une étude observationnelle et comparative dans une cohorte de 76 patients italiens. 2011.
72. Fautrel Bruno et al. Valeur diagnostique de la ferritine et de la ferritine glycosylée dans la maladie de Still de l'adulte. 2001.
73. Van Reeth C et al. La ferritine sérique et les iso-ferritines sont des outils de diagnostic de la maladie de Still de l'adulte actif. 1994.
74. O Dino et al. Insuffisance hépatique fulminante dans la maladie de Still de l'adulte. 1996.
75. E Andrès et al. La biopsie hépatique n'est pas utile pour le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte
76. ALGAYRE JeanPiere et al. Manifestations hépatiques au cours de la maladie de Still, 1998 .

77. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases . *Nat Rev Rheumatol*. 2013 May;9(5):267-76.
78. Gohar F, Kessel C, Lavric M, Holzinger D, Foell D. Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 13;18:163.
79. Kawashima M, Yamamura M, Tani ai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. mars 2001;44(3):550-60.
80. Kim HA, An JM, Nam JY, Jeon JY, Suh CH. Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1399-406.
81. T Rooney et al. Expression de l'interleukine-18 dans les tissus synoviaux et réponse au traitement chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire. 2004.
82. Conigliaro P et al. Expression de l'IL-18 dans les ganglions lymphatiques dans la maladie de Still de l'adulte. 2009.
83. Y Kawaguchi et al. L'interleukine-18 en tant que nouveau marqueur diagnostique et indicateur de la gravité de la maladie dans la maladie de Still de l'adulte. 2001.
84. Sugiura T et al. Association entre la maladie de Still de l'adulte et les polymorphismes du gène de l'interleukine-18. 2002.
85. Inoue N et al. Profil des cytokines dans la maladie de Still de l'adulte: comparaison avec l'arthrite juvénile idiopathique systémique. 2016.
86. Maruyama J, Inokuma S. profils cytokiniques du syndrome d'activation des macrophagique associé aux maladies rhumatismales. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):967-73.
87. Jung SY et al. Calprotectine sérique en tant que marqueur de l'activité et de la gravité de la maladie dans la maladie de Still de l'adulte. 2010.
88. Kim HA, Han JH, Kim WJ, Noh HJ, An JM, Yim H, Jung JY, Kim YS, Suh CH. TLR4 Endogenous Ligand S100A8/A9 Levels in Adult-Onset Still's Disease and Their Association with Disease Activity and Clinical Manifestations . *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 16;17(8):1342.
89. Chen DY, Chen YM, Lin CC, Hsieh CW, Wu YC, Hung WT, Chen HH, Lan JL. The potential role of advanced glycation end products (AGEs) and soluble receptors for AGEs (sRAGE) in the pathogenesis of adult-onset still's disease . *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 May 9;16:111.

90. Han JH, Suh CH, Jung JY, Nam JY, Kwon JE, Yim H, Kim HA. Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 19;17(1):260.
92. Souto Filho JT, de Barros PV, da Silva AM, Barbosa FA, Ribas GF. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Mixed Connective Tissue Disease: A Case Report. *Case Rep Med*. 2011;2011:953890.
93. Medsger Thomas A et al. arthrite avec ankylose en phase tardive de la maladie de Still. 1976.
94. JS Bujak et al. Polyarthrite rhumatoïde juvénile se présentant chez l'adulte sous forme de fièvre d'origine inconnue. 2011.
95. Cush JJ et al. Maladie de Still de l'adulte. Évolution clinique et résultat. 1987.
96. Newport M et al. Un cas de cytomégalo virus démontrant la nécessité d'un protocole de dépistage des infections lors de la classification de la maladie de Still de l'adulte. 1993.
97. Pouchot J et al. Maladie de Still de l'adulte associée à une infection aiguë par le parvovirus humain B19. 1993.
98. Valtonen Jean Michelet al. Résultats sérologiques chez les patients atteints de syndromes aigus répondant aux critères proposés de la maladie de Still de l'adulte. 1997.
99. Wouters Jean Michelet al. Maladie de Still de l'adulte et infections virales. 1988.
100. BLIDI Mohamed et al. Maladie de still de l'adulte associée à une infection aiguë par le parvovirus B19 survenant en cours d'une grossesse. 1996.
101. Gerfaud-Valentin Michelet al. Maladie de Still de l'adulte et grossesse: une dizaine de cas et revue de la littérature. 2014 .
102. Stoica George S et al. Maladie de Still de l'adulte et insuffisance respiratoire chez une femme de 74 ans. 2002.
103. T S, Uh L. Maladie de Still de l'adulte associée à une infection par le virus Epstein-Barr chez une femme de 66 ans. 1998.
104. Janani Saadia. Maladie de Still de l'Adulte : mise au point thérapeutique. SMR
105. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, Touitou I, Rivière S, Guilpain P. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1149-59.
106. Shimizu Mosaki et al. Profils de cytokines distincts du syndrome d'activation des macrophages associé à l'arthrite juvénile idiopathique systémique, avec un accent particulier sur le rôle de l'interleukine-18 dans sa pathogenèse. 2010.

107. Efthimiou Petros et al. Complications potentiellement mortelles de la maladie de Still de l'adulte. 2014.
108. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, Fardet L, and al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review . Crit Care. 2018 Apr 11;22(1):88.
109. Arlet Jean-Benoît et al. Syndrome hémophagocytaire réactif dans la maladie de Still de l'adulte : rapport de six patients et revue de la littérature. 2006.
110. Coffernils M et al. Hyperferritinémie dans la maladie de Still de l'adulte et le syndrome hémophagocytaire. 1992.
111. Perez MG et al. Purpura thrombopénique thrombotique récidivant chronique dans la maladie de Still de l'adulte. 2003.
112. Piero Ruggerenti et al. Microangiopathie thrombotique, syndrome hémolytique et urémique et purpura thrombocytopénique thrombotique. 2001.
113. Masuyama A et al. Un cas de maladie de Still de l'adulte compliquée d'un purpura thrombocytopénique thrombotique avec microangiopathie rétinienne et œdème cérébral rapidement mortel. 2013.
114. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1 juin 2004;103(11):4043-9.
115. El Karoui K, Karras A, Lebrun G, Charles P, Arlet J-B, Jacquot C, et al. Thrombotic microangiopathy and purtscher-like retinopathy associated with adult-onset Still's disease: a role for glomerular vascular endothelial growth factor? Arthritis Rheum. 15 nov 2009;61(11):1609-13.
116. Keiichi Sumida, Yoshifumi Ubara , Junichi Hoshino , Tatsuya Suwabe , Rikako Hiramatsu , Eiko Hasegawa , Noriko Hayami , Masayuki Yamanouchi , Naoki Sawa , Fumi Takemoto , Kenmei Takaichi. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab.
117. Vignes S, Wechsler B, Piette J. La maladie de Still. La Revue de Médecine Interne. 1 août 1997;18(8):626-37.
118. Jean-Michel Wouters et al. Maladie de Still de l'adulte. Cours de maladie et associations HLA. 1986.
119. Cabane J et al. Comparaison de l'évolution à long terme de la maladie de Still de l'adulte et de la juvénile, toutes deux suivies pendant plus de 10 ans. 1990.

120. Ohta A et al. Maladie de Still de l'adulte: une enquête multicentrique auprès de patients japonais. 1990.
121. Grasland A et al. Maladie de Still de l'adulte après vaccination contre les hépatites A et B. 1998.
122. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, Fautrel BJ, Benyamine A, Daniel L, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. févr 2020;50(1):156-65.
123. Oh YB et al. Amylose rénale secondaire dans la maladie de l'adulte encore survenue: étude de cas et revue de la littérature. 2000.
124. Yamanaka J, Saito S, Kuroda N, Hirano T, Fujimoto J. Successful living related liver transplantation for adult Still's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;18(9):1109-10.
125. Sari I et al. Un cas de maladie de Still de l'adulte compliquée par une hémorragie alvéolaire diffuse. 2009.
126. Collard Harold et al. Hémorragie alvéolaire diffuse. 2004.
127. Cheema GS et al. Atteinte pulmonaire dans la maladie de Still de l'adulte. 1999.
128. Narváez J et al. Hypertension artérielle pulmonaire dans la maladie de Still de l'adulte: série de cas et revue systématique de la littérature. 2019.
129. Guilleminault Laurent et al. Hypertension artérielle pulmonaire dans la maladie de Still de l'adulte: rapport de cas d'une complication grave.
130. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. févr 2016;69(2):177.
131. Lungoci E. Hypersensibilité retardée allergique à l'anakinra (KINERET®). *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2015;55(3):248.
132. Sampalis J et al. Une étude contrôlée du pronostic à long terme de la maladie de Still chez l'adulte. 1995.
133. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L, et al. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther*
134. Fautrel B et al. Effet d'épargne corticostéroïde du traitement par le méthotrexate à faible dose dans la maladie de Still de l'adulte. 1999.
135. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Traitement de la maladie de Still de l'adulte: une revue. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 11: 33-43.

136. Brance ML et al. Réponses rapides au golimumab dans la maladie de Still de l'adulte réfractaire: rapport de cas et revue de la littérature. 2019.
137. Giampietro C et al. Anakinra dans la maladie de Still de l'adulte: traitement à long terme chez les patients résistants au traitement conventionnel. 2013.
138. Lequerré Thierry et al. Traitement par antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 (anakinra) chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique ou de maladie de Still de l'adulte: expérience préliminaire en France. 2008.
139. Nigrovic Peter A. et al. Anakinra comme traitement modificateur de première intention dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique: rapport de quarante-six patients d'une série multicentrique internationale. 2011.
140. Yokota S et al. Efficacité et sécurité du tocilizumab chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique: un essai de phase III de sevrage randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. 2008.
141. Ortiz-Sanjuán Francisco et al. Efficacité du tocilizumab dans la maladie de Still de l'adulte réfractaire au traitement conventionnelle: étude rétrospective multicentrique ouverte sur 34 patients. 2014.
142. Gabay C et al. Essai clinique de phase II en ouvert, multicentrique et à dose croissante sur l'innocuité et l'efficacité du tadekinig alfa (IL-18BP) dans la maladie de Still de l'adulte. 2018.
143. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. déc 2017;16(12):843-62.
144. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs. 2017 Apr;77(5):521-546.
145. Le Quellec A, Carvajal Alegria G, Guellec D, Saraux A. Place des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. EMC 2017
146. Sophia Maschalidi, Fernando E Sepulveda 1, Alexandrine Garrigue, Alain Fischer, Geneviève de Saint Basile. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. Blood. 2016 Jul 7;128(1):60-71.
147. Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 31 mars 2016;127(13):1666-75.
148. La Rosée P. Alleviating the storm: ruxolitinib in HLH. Blood. 31 mars 2016;127(13):1626-7.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 421

سنة: 2020

مرض لا يزال عند البالغين : الملامح السريرية والعلاجية
والتطورية لسلسلة من 24 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد : بن بريك حمزة

المزاد في 1994/12/02

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: مرض ستيل للبالغين ، مرض التهابي جهازى ، حمى هكتية ، إصابة المفاصل ، فرط
فيريتين ، فيريتين سكري ،

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني

السيد جمال فاتحي

أستاذ في الطب الباطني

السيد الياس اسفالو

أستاذ في طب أمراض القلب

السيد محمد جيرا

أستاذ في الطب الباطني

السيدة وفاء عموري

أستاذة في الطب الباطني