



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N°194

Profil clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/07/2019

PAR

Mme. Fadoua ELKAYLA

Née le 06 Juin 1993 à Elkela des sraghna

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Still – Fièvre – Arthralgie – Eruption cutanée – Traitement – Evolution

JURY

M.	M. ZYANI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine interne	RAPPORTEUR
Mme.	M. ZAHLANE Professeur de Médecine interne	} JUGES
M.	H. QACIF Professeur de Médecine interne	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

" رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ "

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





**LISTE DES
PROFESSEURS**

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE EIMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI ElOuafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB AhmedRassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie

ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA-TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie

	métaboliques		
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio– vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAHA Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie– pathologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique	SAYAGH Sanae	Hématologie

EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation



DEDICACES



A ma très chère maman,

A tout ces temps ou tu étais à mes cotés ; à tout ces moments ou tu étais mon espoir perdu et ma voix, je te dis merci du fond du cœur.

Si je suis la personne que je suis aujourd'hui c'est parce que tu étais toujours là à ma guider, à m'épauler et surtout à me rassurer durant tout le chemin.

Tous les mots du monde ne peuvent exprimer ce que tu représente pour moi, tous les mots du monde ne peuvent exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que tu as endurée pour que je puisse arriver là, je peux tenter de faire pour toi tout ce que tu as fait pour moi, mais je sais que je n'y parviendrai jamais Tu étais, tu es et tu seras toujours mon idole et j'espère qu'un jour j'arriverais à être la moitié de la femme que tu es , toujours avec un grand sourire et un plus grand cœur .

Merci d'être ma maman chérie.

A mon très cher papa :

Est-il possible que quelqu'un aime autant et parfaitement de la même façon que tu nous aime ?


Je doute fort, je doute que quelqu'un peut faire autant de sacrifices avec beaucoup d'amour.

Merci papa d'être toujours là pour moi, pour m'avoir poussé à donner mon mieux, de m'avoir épargné beaucoup de chagrin, de m'avoir aimé autant et inconditionnellement.

Pour le meilleur des papas, Tu as assumé ton rôle de père avec tendresse et fermeté, et je te serais éternellement reconnaissante.

J'espère être la fille que tu as voulu que je sois. Ce titre de docteur je le porterais fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Je t'aime fort papa.



A mon cher époux, mon complice,

Tu es l'exemple du mari présent et dévoué. Je te remercie pour ton amour, ta présence à mes côtés, pour l'attention que tu me portes, pour ta grande gentillesse, pour ta générosité, et ton encouragement dans les moments les plus difficiles. Tu m'as toujours poussé à aller de l'avant et tu étais ma force quand je n'en avais plus. Au témoignage de la grande reconnaissance et amour que j'ai envers toi, je te dédie ce travail.

A mes frères Zakaria et Yahia et à ma sœur Samia,


Mes amis, mes avocats et mes amours, ma vie n'aurait pas le même goût sans vous, vous étiez toujours là durant tout le chemin, vous êtes sans doute le meilleur cadeau que papa et maman m'ont offert.

Pour tous ces moments de joie et de bonheur, pour tous ces moments obscurs où vous étiez ma bougie je vous dis Merci. Je vous aime énormément et éternellement. Je vous souhaite un avenir brillant, plein de bonheur et de réussite. Puisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et Prospérité.

A la mémoire de ma grand-mère Rokaya,

pas un jour ne passe sans que je pense à toi,
ta tendresse et tes jolies paroles resteront toujours présents dans mon cœur.
Que ton âme repose en paix

**A la mémoire de mon grand-père Abderrahmane,
de Mi Fatima et Mi Ouardia :**



Je n'ai que du respect et de la gratitude envers vos sacrifices et votre amour,
Vous avez marqué ma vie et je vous serais toujours reconnaissante, que vos
âmes reposent en paix.



A mon très chers Grand-père Abdelkader

Merci d'être le bonheur de mon enfance et le centre de mes jolis souvenirs.
J'espère que tu trouveras à travers ce travail l'expression sincère de ma gratitude et mon grand amour pour toi.

A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses

A mes chers cousins et cousines

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Que ce travail vous apporte l'estime, et la considération que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé

A mes beaux parents ainsi que toute ma belle famille :

Merci aussi de m'avoir si bien accueillie dans votre famille. Je m'y suis tout de suite sentie à l'aise, chez moi. Aujourd'hui, je vous considère ma deuxième famille. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

A ma chère amie Hafssa Elhadri,

je n'arrive pas à imaginer ma vie sans toi ,tu es la ,dans les hauts et les bas de ma vie , tu es l'épaule sur laquelle je peux toujours compter. Merci d'avoir charmer ma vie, merci de l'avoir remplir de joie, merci d'être mon amie. Je t'aime.

A mon amie Imane Fadil ,

Imane, ma deuxième sœur, je te suis reconnaissante pour ces quinze ans d'amitié, tu as marquée ma vie et partagée sa moitié .j'espère être l'amie que tu es pour moi, que dieux nous garde unis à l'éternité.



A mes très chers amis, Imad Rhioui et Soukaina arrach

je ne peux m'empêcher de sourire quand je pense à vous,
Vous m'êtes très précieux .ce travail n'est que le fruit de votre
encouragement .Merci d'avoir croisé ma vie et choisir d'y rester.

A Assia et Ichraq,

merci pour l'encouragement t le soutiens pendant toute cette période, je
vous aime

A mes très chères amis ,

**likram elhassib , Meryem essafti , Yassine Elabidi , Hafssa elguim ,
Jamila ezzakar , sara Elfellah , imane, meryem,soukaina,salah ,
abdellah.. ...**

Merci pour ces moment de joie quand a pu partager ensemble .toux mes
vœux de réussite et de santé

A toutes personnes que je n'ai pu citer

Merci pour chaque moment passé ensemble Merci pour votre soutien et
amour inconditionnel

Merci de me donner l'envie de devenir meilleur

A moi,

Merci d'avoir la patience et le courage d'aller jusqu'au bout, pour ces
moments ou tu n'arrive pas à voir le bout du tunnel, je te dis le voila.

MERCI





REMERCIEMENTS

*A notre maître et Président de thèse Monsieur le professeur Mohammed ZYANI
Professeur de Médecine interne*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de votre dévouement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous garderons de vous l'image d'un maître compétent, modeste, et sage. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

*A notre maître et Rapporteur de thèse Mme le professeur Lamiaa ESSAADOUNI
Chef de service de Médecine Interne au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons, nous vous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier la responsabilité de ce travail; pour tout le temps, le meilleur accueil que vous nous avez réservé, et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations professionnelles ; ainsi que pour votre patience, votre disponibilité, vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques précieuses; Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes. Par votre compétence, votre modestie exemplaire, votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su nous communiquer le désir d'offrir le meilleur de nous-mêmes ; et vous nous avez montré le meilleur exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission. Veuillez trouver dans ce modeste travail, chère Maître, le témoignage de notre vive gratitude, de nos sentiments d'amour et de respect les plus distingués et de notre haute considération.

*A notre maitre et juge de thèse : Madame le professeur Mouna ZAHLAN
Professeur de médecine interne
Au CHU Mohamed VI de Marrakech*

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez trouver, chère maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

A notre maitre et juge de thèse Professeur Hassan QACIF

*Professeur de médecine Interne à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech
Nous vous remercions, cher professeur pour avoir accepté d'être présent pour juger ce travail. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime. Vous êtes un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma grande admiration et ma sincère gratitude.*



ABBREVIATIONS

La liste des abréviations

AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
CIVD	:	Coagulation intra vasculaire disséminée
CRP	:	Protéine C-réactive
CTC	:	Corticoïdes
GB	:	Globules blancs
HAD	:	Hémorragie alvéolaire diffuse
HTAP	:	Hypertension artérielle pulmonaire
IL	:	Interleukine
MSA	:	Maladie de Still de l'adulte
MTX	:	Méthotrexate
NFS	:	Numération de la formule sanguine
PTT	:	Purpura thrombotique thrombocytopénique
SAM	:	Syndrome d'activation macrophagique
TGF	:	Transforming growth factor.
VS	:	Vitesse de sédimentation.
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aigue
SALH	:	Syndromes d'activation lymphohistiocytaire

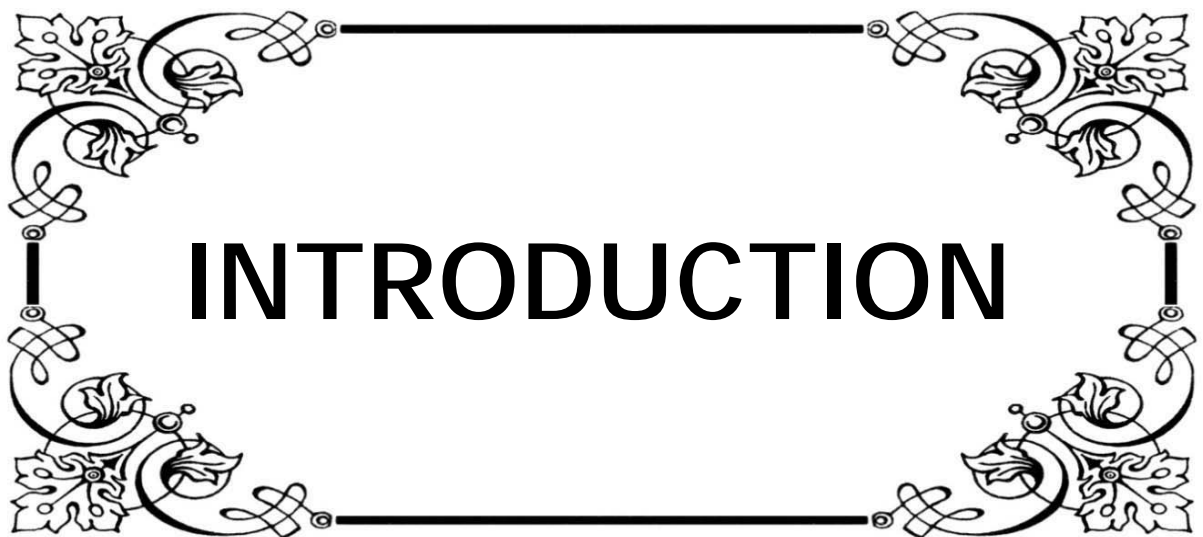


PLAN

INTRODUCTION	01
PATIENTS ET METHIODES	04
I. Description de l'étude :	05
1. Type et période de l'étude	05
2. Cadre de l'étude	05
II. Population de l'étude	05
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	05
III. La méthode d'étude :	06
1. Recueil des données	06
2. Fiche d'exploitation	07
3. L'étude statistique des données	07
RESULTATS	08
I. Les Caractéristiques des patients	09
1. Répartition selon les services	09
2. Répartition selon l'âge	10
3. Répartition selon le sexe	11
4. Répartition géographique	11
II. Les Données cliniques	12
1. Motif de consultation	12
2. L'Age de début	12
3. Les antécédents	12
4. Les manifestations articulaires	13
5. Les manifestations extra-articulaire	13
III. Les Données biologiques :	16
1. La vitesse de sédimentation	16
2. La protéine C-réactive	17
3. La numération de la formule sanguine	17
4. Bilan hépatique	18
5. La ferritinémie	18
6. Le bilan immunologique	18
IV. Le traitement :	19
1. Le traitement reçus	19

2. L'évolution sous traitement	20
V. Le profil évolutif	21
VI. Les effets indésirables des médicaments employés	22
DISCUSSION	23
GENERALITE :	24
I. Définition	24
II. Epidémiologie	25
III. Physiopathologie	26
1. Les éléments étiologiques	28
2. Les mécanismes	30
3. Les conséquences	32
LES SIGNES DE LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE	33
I. Les signes cliniques de la maladie de still	33
1. La fièvre	33
2. Les manifestations articulaires	34
3. L'éruption cutanée	36
4. Les autres manifestations	37
II. Les signes paracliniques :	41
1. L'hyperleucocytose	41
2. Le syndrome inflammatoire	43
3. L'hyperferritinémie	43
4. La perturbation du bilan hépatique	46
5. L'augmentation des immunoglobulines sériques	46
6. Trouble d'hémostase	47
7. La microbiologie	48
8. La radiologie	48
DIAGNOSTIC :	50
I. Les diagnostics différentiels	50
II. Les critères de diagnostic	53
III. Les formes cliniques	55
1. La femme enceinte	55
2. Le Sujet âgé	55
IV. Evolution	56
1. Les formes évolutives de la maladie	56
2. Les complications	57

V. Le Pronostic	64
VI. Le Traitement	65
1. Le Traitement de la phase aigue	65
2. Le traitement de fond	67
3. Les Autres traitements	69
4. La Stratégie thérapeutique	70
IV. DISCUSSION DE NOS RESULTATS	72
1. Données épidémiologiques	72
2. Données cliniques	73
3. Donnés paracliniques	80
4. Traitement	83
5. Profil évolutif	88
CONCLUSION	89
RESUMES	91
ANNEXES	95
BIBLIOGRAPHIE	104



INTRODUCTION

La Maladie de Still de l'Adulte (MSA) est décrite pour la première fois en 1971 par Bywaters qui rapportait une série de 14 jeunes patientes ayant présenté une symptomatologie semblable à celle de la forme systémique des Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI) identifiée initialement par Sir George Frederick Still en 1897 chez les enfants [1,2]. Cette première publication a été suivie de travaux permettant de valider la réalité de cette maladie .

Il s'agit, aujourd'hui d'une cause bien identifiée d'état inflammatoire, douloureux et fébrile, qui partage plusieurs caractéristiques avec les maladies auto-inflammatoires : la physiopathologie obscure et mal identifiée , les hypothèses multifactorielles (comprenant une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux), les manifestations cliniques (fièvre, éruption cutanée, inflammation des séreuses et arthrites), absence d'auto-anticorps et/ou d'auto-antigènes spécifiques des lymphocytes T (ce qui rend l'hypothèse d'une maladie auto-immune très peu probable), et surtout la réponse clinique aux stratégies de blocage de l'interleukine 1 (IL-1).

La maladie de Still de l'adulte est une pathologie dont les manifestations cliniques sont variées et non spécifiques, à l'origine de difficultés diagnostiques et thérapeutiques, rendant son diagnostic un « diagnostic d'exclusion ».

La MSA est une maladie potentiellement grave, mettant parfois en jeu le pronostic vital, qui peut être engagé essentiellement par la survenue de syndrome d'activation macrophagique (SAM), tandis que le pronostic fonctionnel peut être compromis par la survenue de destructions articulaires invalidantes.

Une prise en charge globale et pluridisciplinaire apparaît pertinente pour cette maladie rare à l'expression très pléomorphe et nécessitant des traitements et un suivi au long terme. Le traitement de la MSA reste empirique. Aucune étude randomisée et contrôlée n'a été effectuée à ce jour [3].

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de still de l'étude

L'objectif de notre travail est d'évaluer à travers une étude rétrospective de 24 cas, l'aspect épidémiologique, clinique et para clinique de cette affection, les difficultés du diagnostiques, les principes thérapeutiques et le mode évolutif de la maladie de Still de l'adulte.



**PATIENTS
& METHODES**

I. Description de l'étude :

1. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive du profil épidémiologique diagnostique, thérapeutique, pronostique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte chez vingt-quatre patients, sur une période de 8 ans s'étalant du début de janvier 2010 à la fin de décembre 2018 ;

2. Cadre de l'étude :

Notre travail a été effectué à partir de l'exploitation des observations colligées au service de médecine interne et de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI Marrakech.

II. Population de l'étude :

Vingt-quatre patients dont vingt-un sont suivis au service de médecine interne et trois en rhumatologie ; ont été inclus dans notre travail.

Le diagnostic de la maladie de Still était retenu selon les critères de Yamaguchi et Al. [1].

1. Critères d'inclusion :

Notre étude concernait les patients hospitalisés qui répondait aux critères suivant :

-Les patients âgés de plus de seize ans.

-Patients porteurs de maladie de Still.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre série les dossiers incomplets ainsi que les patients qui ne répondent pas aux critères diagnostiques de Yamaguchi et Al [1].

III. La Méthode d'étude :

1. Recueil des données

Nous avons effectué le travail à partir de l'exploitation du registre des archives du Service de médecine interne et du service de rhumatologie. Les informations ont été recueillies sur une fiche préétablie (annexe 1, page).

Pour chaque patient les variables étudiés étaient :

- **Les données épidémiologiques :**

- ✓ Le sexe.
- ✓ L'âge.
- ✓ L'origine
- ✓ Antécédents médicaux et chirurgicaux et pathologies associées.

- **Les données cliniques :**

- ✓ L'histoire de la maladie : Motif de consultation
- ✓ Examen clinique général :
 - La fièvre : qui n'a été retenue comme critère diagnostique que lorsque la température corporelle excédait 39°C en plateau ou par pics intermittents.
 - Douleurs pharyngée
- ✓ **L'examen articulaire :** nous avons relevé la présence d'arthralgies et d'arthrite touchant les grosses et petites articulations.
- ✓ **L'examen cutané-muqueux :** la présence d'éruption cutanée a été noté
- ✓ **L'examen viscérale :** L'hépatomégalie et la splénomégalie ont été évaluées cliniquement et confirmée par échographie.

- ✓ Un examen clinique complet a été fait notamment a la recherche d'une pleurésie ou d'une péricardite, qui sont le plus souvent établie par imagerie (radiographie thoracique, échographie ou tomodensitométrie).

- **Les données para cliniques :**

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

- **Les données Thérapeutique :**

La place de chaque médicament employé dans la prise en charge du patient a été analysée :

- ✓ L'introduction en première ou seconde intention :
- ✓ Le mode d'administration
- ✓ La durée de traitement
- ✓ L'efficacité
- ✓ Les effets indésirables.

2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation recensant les éléments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs a été conçue. (Annexe 1, page)

3. L'étude statistique des données :

L'analyse est descriptive et présente les fréquences pour les variables qualitatives et les moyennes pour les variables quantitatives ; et ce par le biais du logiciel Excel 2007.

Enfin nous avons réalisé une recherche bibliographique et nous avons comparé nos résultats avec les données de la littérature.



RESULTATS

I. Caractéristiques des patients :

1. Répartitions selon les Services :

Notre travail comporte Vingt-quatre patients dont vingt et un patients on été hospitalisés au service de médecin interne et trois patients au service de Rhumatologie de l'hôpital universitaire de Mohammed VI de Marrakech.

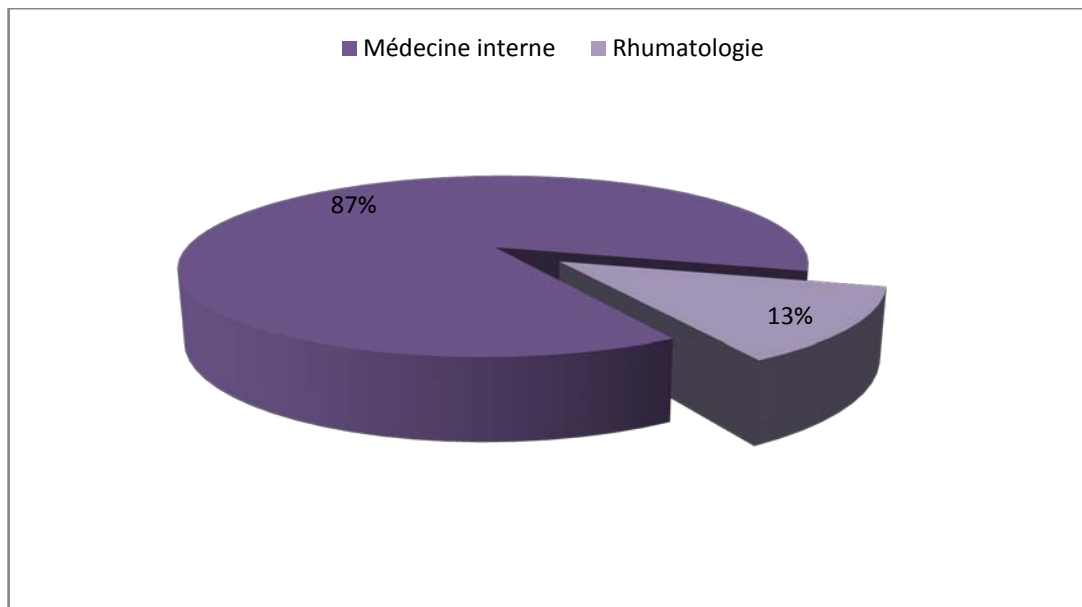


Figure 1 : La répartition des patients atteints de MSA selon les services

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen au début de la maladie était de 34 ans. Le début le plus précoce a été enregistré à 16 ans et le plus tardif à 64 ans.

La moyenne d'âge de début de la maladie chez les filles était de 34,5 ans ; chez les garçons était de 33.7 ans.

Tableau I : Age moyen de début et les extrêmes d'âge en fonction du sexe.

Sexe	Age moyen	Extrêmes
Féminin	34.04	19-59
Masculin	33.7	16-64

- La majorité de nos patients (16 patients) avait un âge entre 16 et 35 ans.
- Sept patients avaient un âge compris entre 36 et 60 ans.
- Un seul patient été âgé de plus de 60 ans.

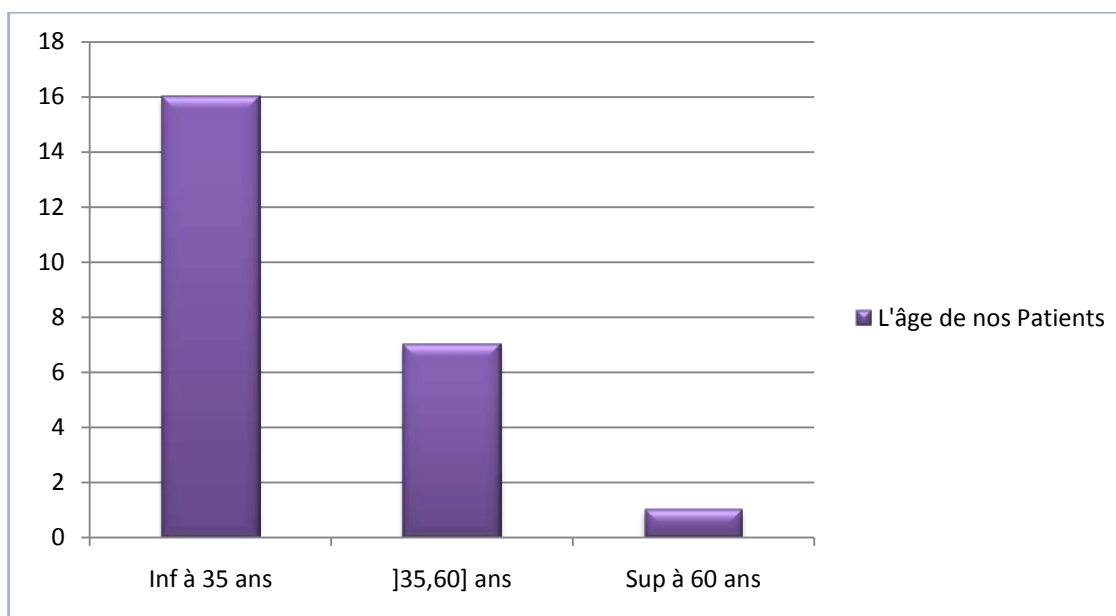


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

3. Répartition selon le sexe :

Dans notre série il y avait 9 hommes et 15 femmes, soit un sexe ratio de 0.6 avec une prédominance féminine : 15 femmes (62.5%) et 9 hommes (37.5%)

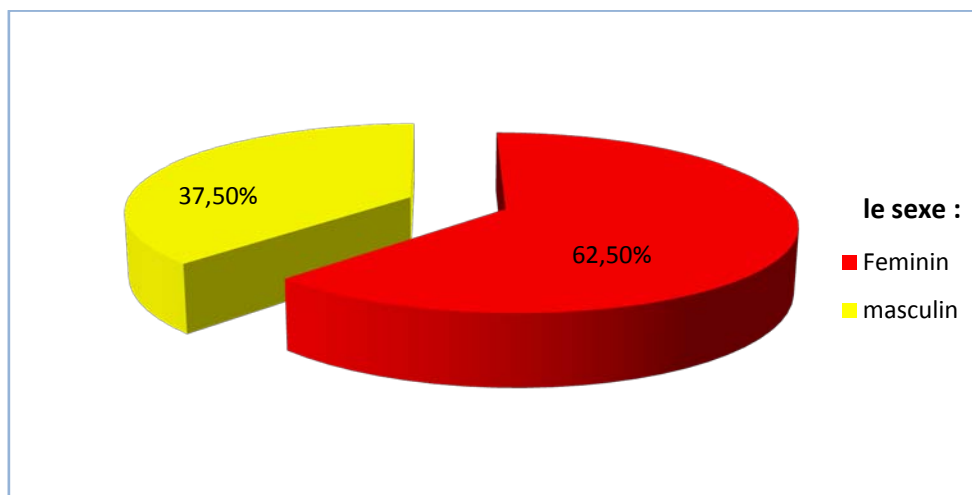


Figure3 : Répartition de la maladie de Still chez l'adulte selon le sexe.

4. Répartition géographique :

13 patients viennent de la ville de Marrakech et voisinage mais aussi de toute la région du Sud du Maroc notamment Agadir et Zagora.

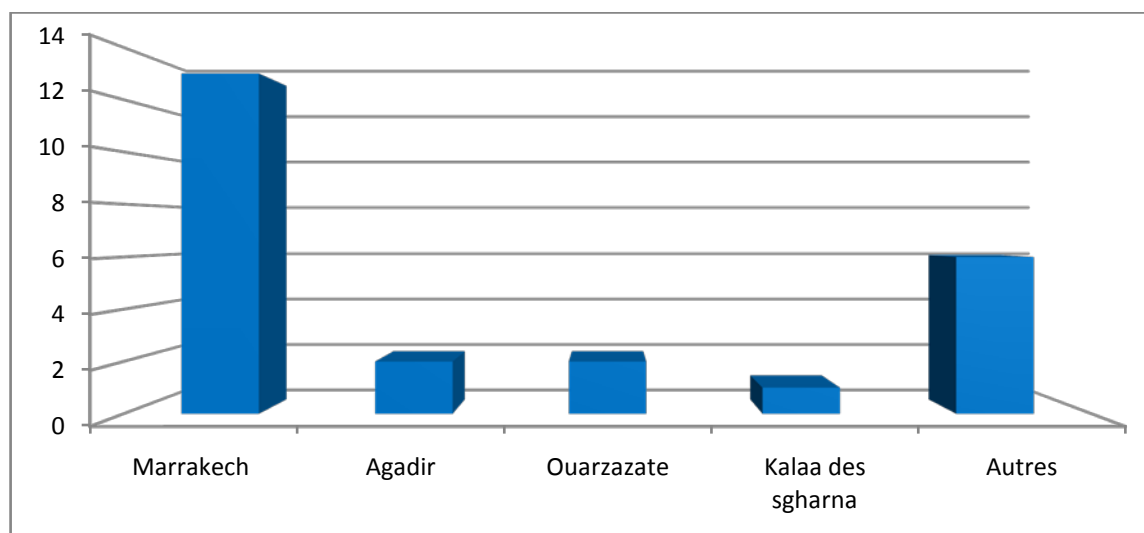


Figure 4 : La Répartition géographique des patients

II. Les données cliniques :

1. Motif de consultation :

- 17 patients ont été hospitalisés pour des poly arthralgies fébriles soit 70 %
- 6 patients se sont présentés pour fièvre prolongée soit 25 %
- Un seul patient a été hospitalisé pour SAM soit 5 %

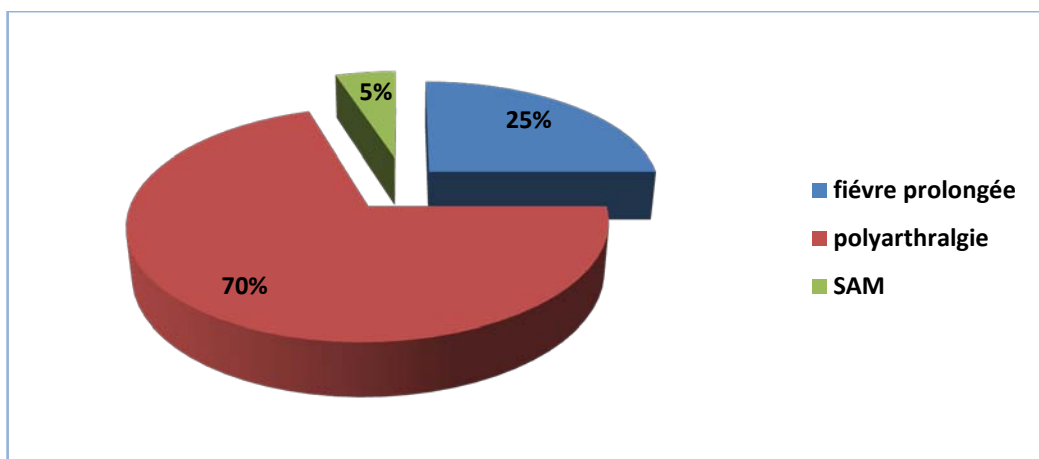


Figure 5 : Le Motif d'hospitalisation selon les patients

2. L'Age de début :

Vingt quatre dossiers ont été évalués. Aucun de nos patients n'a présenté un épisode similaire avant l'âge de 16 ans, seize patients (66.6%) ont débuté la maladie entre 16 et 35 ans, huit (33.3%) ont débuté la maladie après 35 ans.

3. Les antécédents :

- Six patients avaient des antécédents d'angines à répétition, soit 25% dont 1 a subi une amygdalectomie
- Des antécédents de pneumonie ont été chez 2 patients soit 8%
- Deux cas ont été suivi pour anémie ferriprive sous traitement martial

4. Les Manifestations articulaires :

Les symptômes rhumatologiques étaient fréquents.

Les arthralgies inflammatoires ont été présentes chez 22 patients (91.6%) touchant les grosses et les petites articulations comme suite : Poignets (77.2%), genoux (72.7%), Epaules (64.2%) coudes (63.6%), chevilles (50%), MCP (68.1%), IPP (59%) et les IPD (36.3%).

Une polyarthrite a été notée chez 9 patients (37.5%) touchant essentiellement le Poignet chez 7 patients (77.7%), les genoux chez 2 patients (22.2%) et les MCP chez 5(55.5%) patients.

Les myalgies étaient retrouvées chez 16 patients (66.6%).

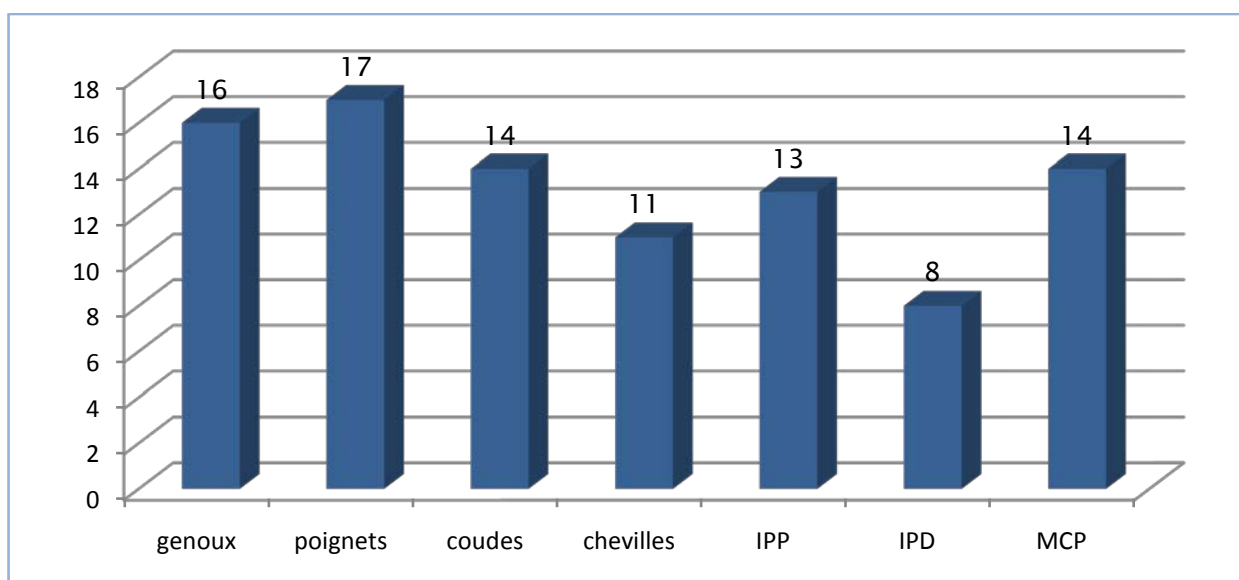


Figure 6 : L'atteinte articulaire au cours de la MSA

5. Les signes extra-articulaires :

5.1. La Fièvre :

- La fièvre était constamment présente (100%).

5.2. L'éruption cutanée :

- L'éruption cutanée a été constatée chez 16 patients (66.6%) à type de rash cutanée évanescent réalisant un aspect d'un érythème morbiliforme.

- Deux patients avaient des lésions prurigineuses persistantes finement squameuses, localisés au niveau des membres, du tronc et du cou ; d'où l'intérêt d'une biopsie cutanée, ayant montré une vascularite leucocytoclasique.



Figure 7 : Erythème cutané au niveau du membre supérieur gauche au cours de la MSA (image du service de médecine interne)



Figure 8 : Macules érythémateuses au niveau de l'avant bras droit chez une patiente atteinte de la MSA (image du service de médecine interne)

5.3. Les autres manifestations :

- Les manifestations abdominales n'étaient pas assez fréquentes, une hépatomégalie a été constatée chez 7 patients (29.1%), une splénomégalie chez 3 patients (12.5%) et des douleurs abdominales chez 5 patients (20%).
- L'atteinte des séreuses était à type d'une péricardite isolée chez 2 patients (8%).
- Les pharyngodynies étaient présente chez 7 patients (29.1%).

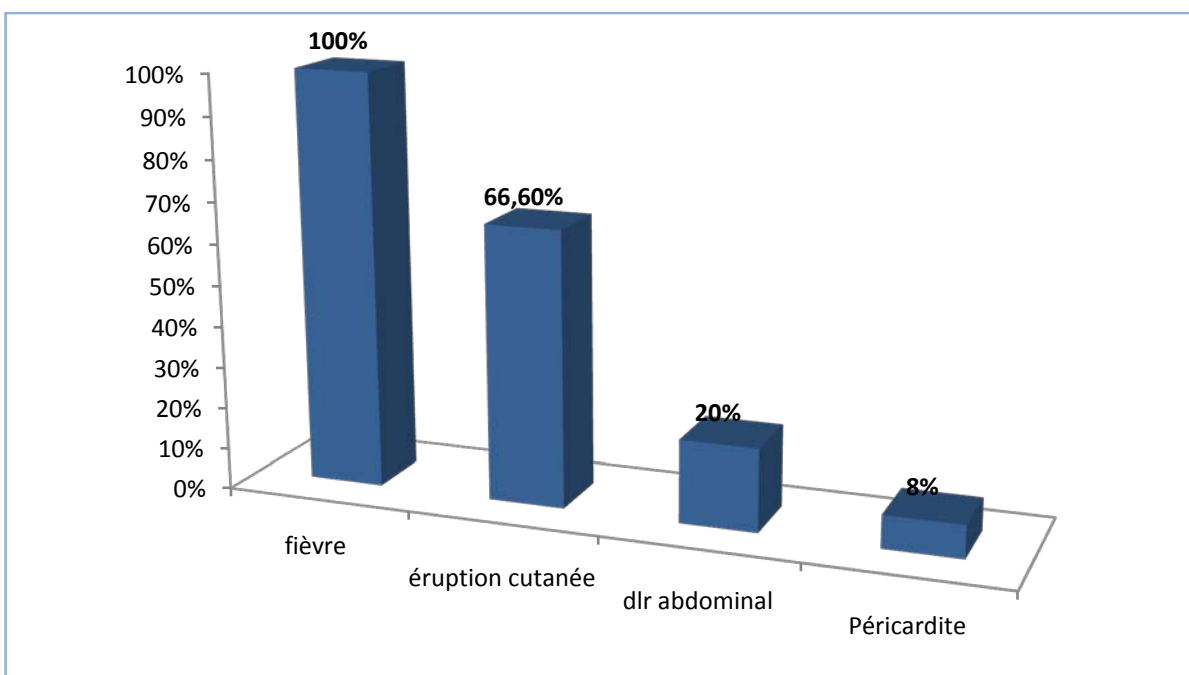


Figure 9 : La répartition des manifestations extra-articulaires au cours de la MSA

III. Les données biologiques :

1. La Vitesse de sédimentation :

La VS a été réalisée chez tous nos patients à plusieurs reprises. Nous avons retenu les valeurs de la VS à leur admission.

Une vitesse de sédimentation supérieure à 40 mm à la première heure a été observée chez 20 patients (83%). La valeur moyenne était de 80 mm à la première heure, avec 10 mm comme la valeur la plus basse, et 140 mm la plus élevée.

- Deux patients avaient une VS entre 40 et 59 mm
- Six patients avaient une VS entre 60 et 79
- Douze patients avaient une VS supérieur ou égale à 80 mm.

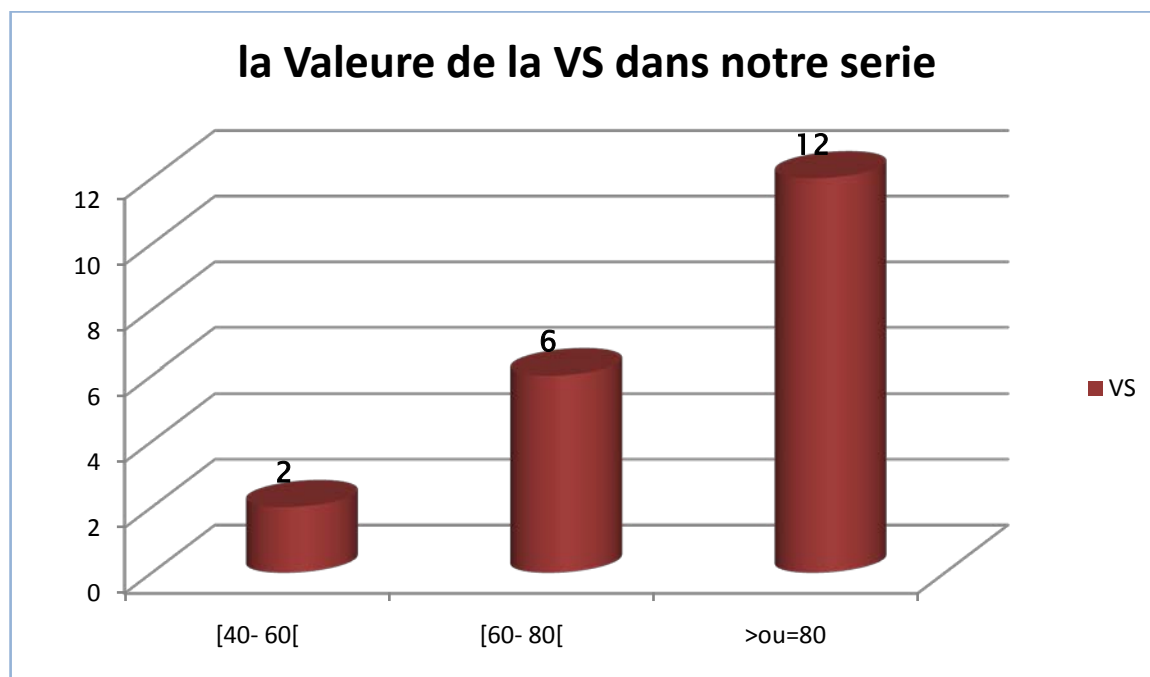


Figure 10 : Répartition de la vitesse de sédimentation

2. La protéine C-réactive (CRP) :

La protéine- C-réactive est élevée chez tous les patients de notre série 100%. La valeur moyenne était de 144 mg/L, avec 20 mg/L comme valeur la plus basse, et 448 mg/L la valeur la plus élevée.

- Huit patients avaient une CRP inférieure à 50mg/L
- Quatre patients avaient une CRP entre 50 et 99 mg/l.
- Quatre patients avaient une CRP entre 100 et 199 mg/l.
- Huit patients avaient une CRP supérieur ou égale à 200 mg/l.

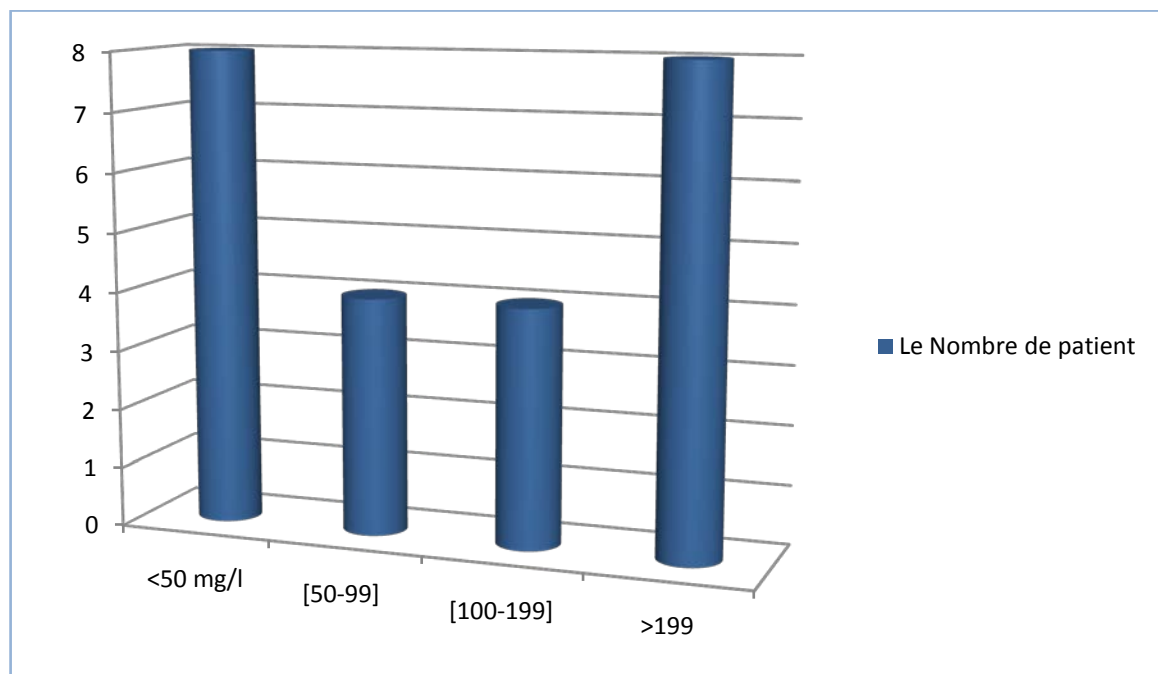


Figure 11 : La répartition des patients selon la valeur de la CRP

3. La numération de la formule sanguine :

- **Taux d'hémoglobine :** 10 patients de notre série (41.6%) ont présenté une anémie avec une hémoglobine inférieure à 10g/dl, cette anémie était hypochrome microcytaire chez tous ces patients.

- **Globules blancs** : 14 malades (soit 58 %) avaient une hyperleucocytose supérieure à 10000/mm³ à leur admission, la valeur moyenne a été de 17318 /mm³ avec 11630/mm³ comme la valeur la plus basse et 30620/mm³ la valeur la plus haute. Parmi ces patients, six (25%) ont présenté une hyperleucocytose supérieure à 18000 élément/mm³. L'hyperleucocytose était à prédominance PNN (PNN>80%) chez tous nos patients avec une moyenne de 13963/mm³, allant de 8410 jusqu'à 28040 élément/mm³.
- Taux de plaquettes : **Une hyperplaquettose** (>400000/mm³) a été observées chez 4 patients (16%). Un seul patient a présenté une thrombopénie à 25000 (SAM).

4. Le Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a mis en évidence une hépatite biologique chez 14 patients (58.3%) ; il s'agit d'une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) à Deux fois la normal chez trois patients et plus que 3 fois la normale chez onze patients au moment du diagnostic. Dans 100% des cas, il n'existait pas de cholestase associé. Les sérologies des hépatites A, B et C ont été négatives.

5. La ferritinémie :

Tous les patients de notre série ont présenté une hyperferritinémie avec une moyenne de 10660 ng/ml allant de 663 à 30770 ng/ml, La fraction glycosylée a été réaliser chez 22 patients et s'est avérée inférieure à 20% chez 20 patients (83%) .

6. Le bilan immunologique :

Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti nucléaires se sont avérés négatifs chez tous nos patients.

IV. Le traitement :

1. Le traitement reçu :

- Onze patients (45.8%) ont reçu une antibiothérapie initiale à l'admission en particulier l'amoxicilline-acide clavulanique à raison de 3g/j.
- Six patients (25%) ont reçu en première intention des anti-inflammatoires non stéroïdiens particulièrement l'indométacine à une dose allant de 150 à 250 mg /j.
- Vingt-trois patients (95.8%) ont été traité par des corticoïdes sélectivement la prednisone par voie Orale, à une posologie de 1-1.5 mg/kg/j, dont Dix-huit (75%) ont été traités d'emblée par des bolus de méthylprednisolone, à raison de 500-1000 mg/j pendant 3 jours. Onze patients (45%) ont eu recours au Méthotrexate à une dose de 15-20 mg par semaine.
- Quatre patients ont nécessités un traitement par l'Azathioprine, et deux patients ont reçus les cyclophosphamides sous forme de bolus d'Endoxan 1g (un patient a bénéficié des deux traitements).
- Quatre patients réfractaires (16%) ont été traités par l'inhibiteur de l'interleukine-6 (Tocilizumab).

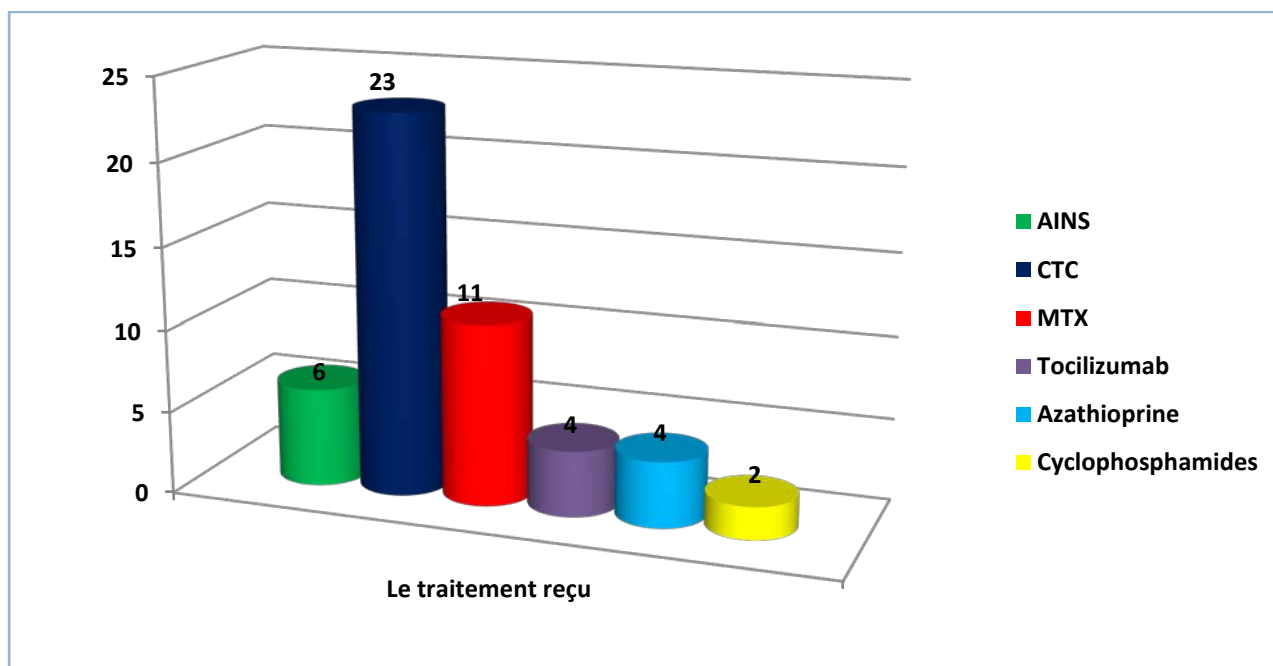


Figure 12 : La répartition des traitements prise selon les patients

2. Evolution sous traitement :

L'évolution immédiate a été bonne chez tous les cas, avec disparition de la fièvre, des arthrites et normalisation du bilan biologique.

Après un an, l'évolution a été marquée par la survenue de rechute chez 11 malades tandis que Douze patients ont bien évolué sous corticoïdes seules. Deux malades ont été perdus de vue après la rémission du premier épisode alors qu'ils étaient en période dégression de la corticothérapie.

Une corticodépendance de la maladie a été définie par l'impossibilité de diminuer la corticothérapie en dessous de 20 mg de prédnisone et elle a été objectivée chez 4 patients (17.3%) de notre série. Ces patients ont été mis sous Méthotrexate à dose de 15-20 mg par semaine, L'évolution a été marquée par la disparition des lésions cutanées et des arthralgies avec la normalisation du bilan inflammatoire ; tandis que, la corticorésistance a été définie par l'impossibilité d'obtenir une rémission sous corticothérapie, et qui n'a été observée chez aucun patient de notre série.

Les onze malades (47.8%) qui y ont présentés les rechutes : réapparition des arthralgies fébriles et des éruptions cutanés sous corticoïdes seules, ont nécessité un passage au traitement immunosuppresseur.

V. Profil évolutif:

Vingt et un patients (87.5%) de notre série ont présenté une forme polycyclique systémique. La forme permanente a été constatée chez une seule patiente. Aucun patients de notre série n'a décédé, Néanmoins deux patients on été perdue de vue après le premier épisode.

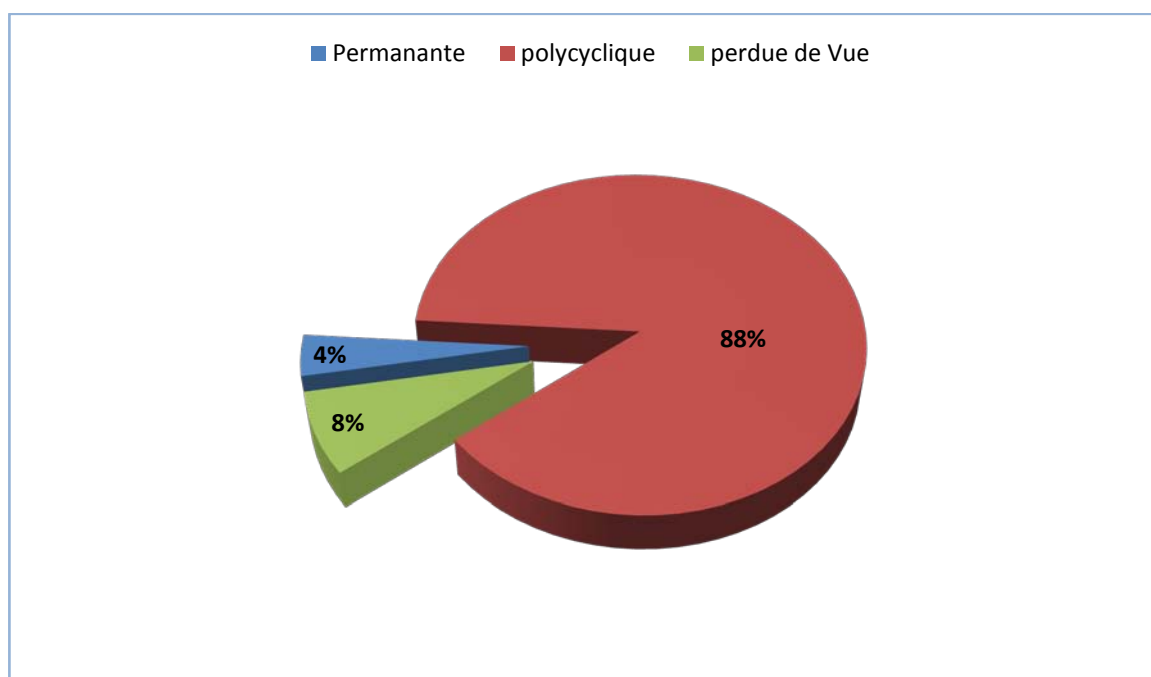


Figure 13 : Le profil évolutif selon les patients

VI. Effets indésirables des médicaments employés :

Les corticoïdes, médicaments les plus utilisés, ont été responsable de l'apparition d'une :

- Insuffisance surrénalienne chez 1 patient.
- Deux cas de cataracte cortisonique.
- L'apparition une tuberculose pulmonaire chez 1 patient.
- D'un zona thoracique chez 1 patient.
- Syndrome de cushing chez une patiente à cause d'automédication.

Pour les autres médicaments utilisés, 4 patients avaient une intolérance au Méthotrexate représenté majoritairement par des douleurs abdominales et des vomissements. Tandis que les autres médicaments n'ont provoqué aucun effet indésirable.



DISCUSSION

Généralités :

I. Définition :

En 1971, Bywaters a émis l'hypothèse qu'il existait chez l'adulte une entité nosologique indépendante se rapprochant de l'arthrite juvénile idiopathique [2]. Il a constaté que l'appellation « polyarthrite rhumatoïde » regroupait à l'époque de nombreuses formes cliniques présentant des divergences. Si les polyarthrites rhumatoïdes séropositives semblaient présenter une concordance dans leurs manifestations, il n'en était pas de même pour les formes séronégatives. Il s'est appuyé sur la description des histoires cliniques de 14 patientes suivies dans son service pour supposer que la maladie dont souffrait ces femmes était plus proche de l'arthrite juvénile idiopathique, ou maladie de Still, que de la polyarthrite rhumatoïde dans sa forme séronégative. Depuis, il a été admis par la communauté internationale que la maladie de Still de l'adulte est bien une maladie à part entière.

La maladie de Still de l'adulte ou (MSA) est actuellement considérée comme une maladie auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial, défini cliniquement chez un patient dont la maladie commence après l'âge de 16 ans, par une constellation évocatrice de quatre signes cardinaux : une fièvre marquée, une éruption cutanée évanescence, des arthralgies ou arthrites, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires, d'une hémopathie ou d'un cancer).

A ces signes peuvent s'associer une pharyngite, des myalgies, une hépatopathie, des adénopathies, une splénomégalie, une péricardite, une pleurésie, des infiltrats pulmonaires, des douleurs abdominales, ou d'autres signes plus rares [4]

La MSA est une maladie potentiellement grave dont le pronostic est double : vital (principalement lié aux complications hématologiques et/ou viscérales) et fonctionnel (avec les potentielles destructions articulaires ainsi que les complications iatrogènes, notamment liées aux

corticoïdes).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critère diagnostique pathognomonique de la MSA, son diagnostic est donc un diagnostic d'élimination.

II. Epidémiologie :

C'est une pathologie rare, de diagnostic parfois tardif, pour laquelle les données épidémiologiques sont imprécises. Son incidence est estimée entre 0.1 et 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants [3] elle a été décrite sur les cinq continents [5].

Elle concerne par définition des individus de plus de 16 ans, elle peut survenir à tout âge bien que les trois quarts des patients développent la maladie entre 16 et 35 ans. [5] Il existe une prédominance féminine avec une sex-ratio homme/femme de 0,5 [3].

Il n'existe pas actuellement de description de forme familiale de la maladie [3].

La maladie de Still de l'adulte peut être inaugurale ou être la résurgence après un intervalle libre, d'une maladie de Still ayant évolué dans l'enfance (13% selon Pouchot et al) [6].

Au Maroc, on ne dispose pas de données épidémiologiques sur la maladie de Still. Seuls des cas sporadiques et des petites séries ont été rapportés. Chez la majorité des patients, l'âge de début se situe entre 16 et 52 ans. Cette fourchette varie un peu selon les études, ainsi dans l'étude rétrospective française, on note deux pics de distributions, entre 15 et 25 ans et entre 36 et 45 ans [6]. Quelques observations de patients âgés sont décrites dans la littérature [7-8]. Le syndrome de Wissler-Fanconi peut être considéré comme une forme clinique de la MSA [9].

Les deux sexes semblent être atteints de façon équivalente bien qu'il existe une légère prépondérance féminine selon les études, 52,2% des cas pour Ohta et al. [10] et 67,6% des cas selon Pouchot et al. [6]. Il n'existe pas de variation saisonnière dans l'apparition de la maladie, ni de description de formes familiales [3].

III. Physiopathologie :

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

Ces données d'étiopathogénie sont synthétisées sur la **figure 1**.

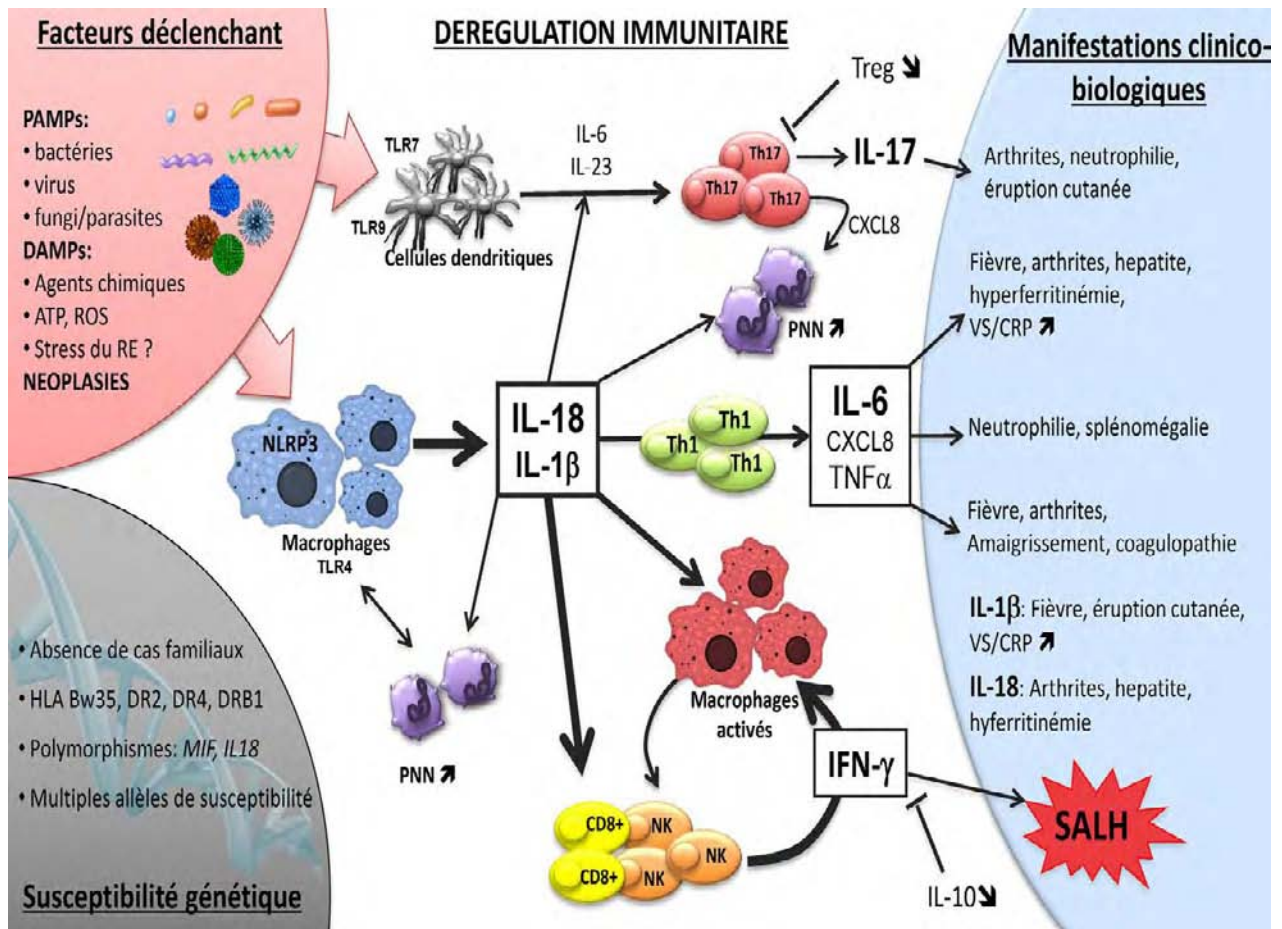


Figure 14 : Données physiopathologiques actuelles sur la maladie de Still [8].

ATP : adénosine triphosphate ;

CD8+ : cellules T

cytotoxiques;CRP : C-reactive protein ;

DAMPs : danger-associated molecular patterns ;

HLA : human leukocytes antigens;

IFN : interféron ;

IL : interleukine ;

TNF : tumor necrosis factor ;

RE : réticulum endoplasmique ;

MIF : macrophage migration

inhibitory factor ;

Th : cellules T auxiliaires (helper);

TLR : Toll-like receptor ;

NK : cellules natural killer;

NLRP: Nod-like receptor protein;

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns;

ROS : formes réactives de l'oxygène ;

TNF : tumor necrosis factor ;

PNN: polynucléaires neutrophiles;

SALH : syndrome d'activation

lymphohistiocytaire ;

HLA : human leukocytes antigens;

IFN : interféron ;

RE : réticulum endoplasmique ;

ROS : formes réactives de l'oxygène ;

SALH : syndrome d'activation

lymphohistiocytaire ;

1. Les éléments étiologiques

1.1. Les facteurs génétiques prédisposant :

Aucune forme familiales de la MSA n'a été rapporté mais plusieurs associations avec les antigènes HLA ont été rapportées dans différentes régions du globe : HLA-Bw35, -B17, -B18 et -B35 pour les antigènes de classe I ; HLA-DQ1, -DR2, -DR4, -DR5 et -DRw6 pour les antigènes de classe 2. Ces associations n'ont cependant pas été confirmées par d'autres études. Plus récemment, certains polymorphismes de promoteurs de gènes codant pour l'interleukine (IL)-18, le macrophage migration inhibitory factor (MIF) et l'IL-6 ont été associés à la MSA [11].

1.2. Facteurs environnementaux ou infectieux :

Les manifestations cliniques d'une poussée systémique de la MSA évoquant une cause infectieuse, plusieurs travaux ont porté sur l'identification d'un agent étiologique microbiologique.

Ainsi, de multiples virus (rubéole, rougeole, entérovirus, herpesviridae dont CMV, EBV, et HHV-6, influenzae, para-influenza, parvovirus B19, adénovirus, les virus des hépatites A, B ou C, virus de l'immunodéficience humaine) et bactéries intracellulaires (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella* ou *Borrelia burgdorferi*) ont été isolés chez différents malades. Leur responsabilité dans la survenue d'une MSA n'a jamais pu être clairement, établie [3-12].

Les principaux agents infectieux incriminés sont représentés dans le tableau suivant:

Tableau 2: Agents infectieux incriminés dans le déclenchement de la maladie de Still de l'adulte

MSA [3]

Infections bactériennes	Staphylocoque / Streptocoque Yersinia enterocolitica Campylobacter jejuni Chlamydia trachomatis Mycoplasme pneumoniae Borrelia burgdorferi
Infection Virales	Rubéole / Rougeole / Oreillons Virus d'Epstein-Barr / Cytomégalovirus Parvovirus B19 / Adénovirus/ Coxsackievirus Virus de l'immunodéficience humaine Echovirus Infections parasitaires Virus des hépatites A, B ou C Virus influenzae et para-influenzae
Infections parasitaires	Toxoplasma gondii

Plus récemment, il a été supposé que les affections néoplasiques, en l'occurrence les cancers solides (sein et poumon) ou les lymphomes, pourraient aussi déclencher des poussées de pseudo-MSA. Comme cela est décrit pour les syndromes d'activation lymphohistiocytaire (SALH), ces trois situations (infections virales, infections par des bactéries intracellulaires et néoplasies) pourraient décompenser une pré-activation pathologique ou un défaut de régulation des effecteurs principaux de l'immunité cellulaire : cellules T helper (Th) 1, cellules T CD8, natural killer (NK) et macrophages [11].

2. Les mécanismes :

2.1. Immunité innée :

Le macrophage joue un rôle central dans la physiopathologie de la MSA. Les concentrations sériques des médiateurs de l'activation macrophagique (macrophage-colony stimulating factor [M-CSF], interféron [IFN]- γ , calprotectine, MIF et ICAM-1) sont élevées au cours de la MSA et corrélées à son activité [13]. Par ailleurs, le SALH, prototype d'activation macrophagique, est la complication la plus fréquente de cette pathologie [8]. Comme chez les patients porteurs de SALH héréditaires, Lee et al. ont montré une dysfonction de la cytotoxicité des cellules NK et NKT chez les patients présentant une MSA active [14]. Comme au cours des SALH, ces déficits de cytotoxicité cellulaire pourraient donc contribuer à l'hyperactivation macrophagique dont l'hyperferritinémie est un témoin [14]. Ces éléments ainsi que la présence d'hémophagocytose infra-clinique au cours de la MSA sont en faveur d'une continuité physiopathologique entre la MSA et le SALH qui en serait l'expression la plus sévère à la faveur d'un facteur déclenchant environnemental. Le polynucléaire neutrophile (PNN) est lui aussi activé au cours de la MSA comme en témoignent l'hyperleucocytose neutrophilique, l'expression du marqueur d'activation CD64 et l'hyperplasie granulocytaire médullaire observées en phase d'activité de la maladie [15].

La chimiokine CXCL-8 (IL-8) permet le recrutement et l'activation des PNN au site de l'inflammation ; ses concentrations sériques sont augmentées au cours de la MSA, notamment dans sa forme articulaire chronique.

Les récepteurs de l'immunité innée jouent probablement un rôle dans la susceptibilité des cellules de l'immunité innée à l'hyperactivation en présence des différents stimuli déclencheurs environnementaux énumérés ci-dessus.

Une étude récente suggère une anomalie fonctionnelle de l'inflammasome NLRP3 (cryopyrine) dans la MSA. Dans cette observation, la stimulation de NLRP3 entraînait une production d'IL-1 significativement plus élevée chez un sujet atteint de MSA en comparaison à

14 témoins.

Comme au cours des maladies auto-inflammatoires mono-géniques, la production d'IL-1 β était diminuée après la rémission. Par ailleurs, une hyper expression de la voie Toll-like receptor 7 (TLR-7)/MyD88 a été démontrée au sein des cellules dendritiques de patients porteurs d'une MSA en comparaison à des sujets sains. L'expression de TLR-7 était corrélée à l'activité de la maladie. L'engagement du TLR-7 au sein des cellules dendritiques permet de maintenir un haut niveau de polarisation Th17 et ainsi d'entretenir le recrutement des PNN via la production d'IL-17, deux éléments clés des formes articulaires chroniques de la maladie [15].

Le profil cytokinique observé au cours de la MSA étant similaire à ceux observés dans d'autres syndromes de réponse inflammatoire systémique, il n'est pas utile au diagnostic positif [16].

L'IL-1 β et l'IL-18 sont activées par la caspase-1, la protéase effectrice principale de l'inflammation. Les concentrations sériques d'IL-1 β sont significativement plus élevées chez les patients porteurs d'une MSA que chez les témoins. Le rôle majeur de l'IL-1 β dans la pathogénie de la MSA a récemment été confirmé par l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 par l'anakinra (antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, IL-1Ra). L'IL-18, quant à elle, favorise la polarisation Th1 des cellules T CD4 et la production d'IFN- β par les lymphocytes Th1 et les cellules NK, et in fine l'activation macrophagique [17].

Les concentrations sériques d'IL-18 sont augmentées au cours de la MSA, tout comme sa production au niveau de certains tissus cibles de la maladie (synoviale, ganglions lymphatiques, foie). De plus, les concentrations sériques d'IL-18 sont corrélées à l'activité et la sévérité de la maladie, ainsi qu'à la réponse au traitement [18].

L'inhibition de la voie de l'IL-18 paraît donc être une option thérapeutique à explorer. Le niveau de production d'IL-6 est corrélé à l'activité de la MSA et à l'atteinte cutanée.

À l'instar des autres pathologies inflammatoires, l'INF- γ cytokine activatrice majeure des macrophages et le TNF- α sont aussi produits en excès au cours de la MSA [11].

2.2. Immunité acquise

Comme en témoignent les concentrations sériques élevées de la sous-unité α du récepteur de l'IL-2 (CD25), les lymphocytes T sont activés au cours de la MSA. Les cellules T productrices d'IFN- γ prédominent sur les cellules T sécrétant de l'IL-4, traduisant une polarisation Th1 qui renforce la stimulation de l'immunité cellulaire (macrophages, cellules NK, cellules T CD8). Par ailleurs, des travaux récents ont montré que les concentrations circulantes de cellules Th17 sont plus élevées chez les sujets atteints de MSA en comparaison à des sujets sains et sont corrélées à l'activité de la maladie [19].

Ces cellules Th17 produisent l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire favorisant la sécrétion de CXCL-8 à l'origine du recrutement et de l'activation des PNN et de la granulopoïèse. Enfin, les concentrations de cellules T régulatrices et de transforming growth factor (TGF)- β , principale cytokine régulatrice, sont inversement corrélées à l'activité de la maladie [11].

3. Les conséquences

L'augmentation significative du taux de certaines cytokines est à l'origine des manifestations clinico-biologiques observées au cours de la MSA (voir figure 1). En effet, la fièvre résulte de l'action cumulée de l'IL-1 β , IL-6 et du TNF- α . La synthèse accrue d'IL-6, IL-17, IL-18 et du TNF- α est à l'origine des arthrites. Le niveau de production de l'IL-6 et de l'IL-1 β est corrélé à l'atteinte cutanée. La neutrophilie découle de l'activation de la chimiokine CXCL8 responsable du recrutement et de l'activation des PNN. L'augmentation de la CRP et de la VS est proportionnelle au taux d'IL-6. L'hyperferritinémie est la conséquence de l'action synergique de l'IL-6 et de l'IL-18.

Les signes de la maladie de Still de l'adulte

I. Les signes cliniques de la MSA

La triade clinique évocatrice de la MSA est peu spécifique : elle associe fièvre, manifestations articulaires (arthralgies ou arthrites) et éruption cutanée chez un sujet qui, par définition, a plus de 16 ans [20,11].

1. Fièvre

C'est le premier signe cardinal de la maladie. La MSA représente 3 à 20% des fièvres d'origine indéterminée dans les services de médecine interne [21,22].

Elle évolue classiquement par pics quotidiens [23] vespéraux contemporains du rash cutané et des arthralgies. Son absence doit faire reconsidérer le diagnostic de MSA. Il s'agit d'une fièvre élevée à 39–40°C, intermittente, hectique, accompagnée de frissons et d'une altération importante de l'état général avec un amaigrissement parfois considérable évoluant spontanément sur plusieurs semaines. La fièvre est insensible aux différents antibiotiques prescrits de façon empirique elle peut parfois atteindre 42°C [23], généralement l'enquête infectieuse réalisée est d'ailleurs négative.

Dans certaines publications une température corporelle élevée était associée à des variations importantes de la température diurne, un risque plus élevé de développer un SAM, un traitement plus intense, et plus de temps à la rémission clinique, ce qui suggère que la fièvre est un facteur pronostique de la maladie de Still. [24]

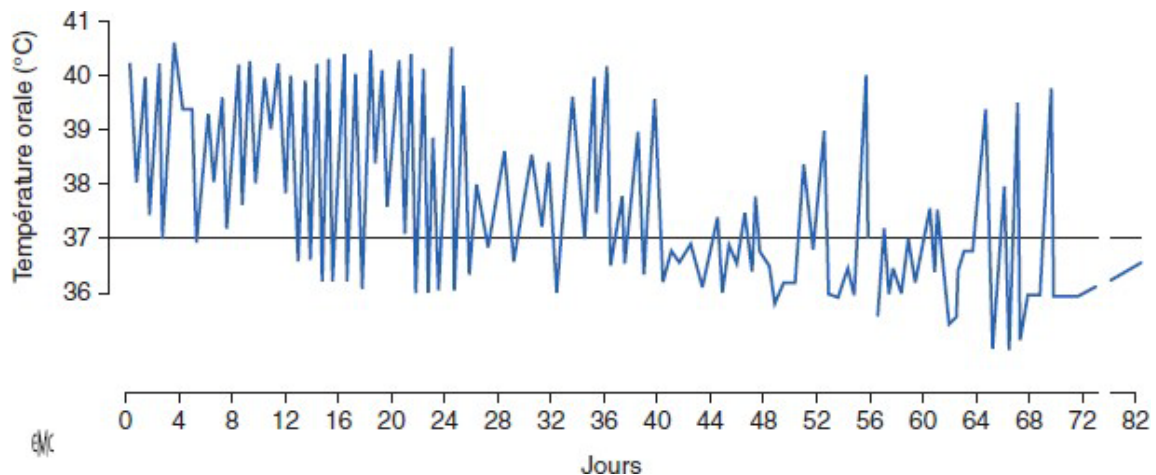


Figure 15 : Courbe thermique typique d'une maladie de Still de l'adulte. Fièvre intermittente avec retour à l'apyrexie entre les pics fébriles quotidiens [25].

2. Manifestations rhumatologiques :

Soixante-dix à 100 % des malades ont une atteinte articulaire [11] c'est une manifestation quasi-constante de la maladie de Still. Elle se présente sous la forme d'arthralgies inflammatoires associées le plus souvent à de véritables arthrites. Les douleurs articulaires sont souvent plus marquées au moment des pics thermiques.

Toutefois, cette atteinte peut apparaître de façon retardée et peut aussi passer inaperçue lorsque les manifestations systémiques sont bruyantes.

L'atteinte articulaire initialement migratrice pourrait passer pour un rhumatisme articulaire aigu mais, rapidement, elle se fixe. Il s'agit alors généralement d'une polyarthrite bilatérale et symétrique [26-6-27] intéressant par ordre de fréquence : les poignets, les genoux (près de 70 % des cas pour ces deux atteintes), puis les chevilles, les inters phalangiens proximaux et les coudes. Toutes les articulations peuvent être touchées surtout les grosses articulations. Il n'y a, en règle générale, pas d'atteinte axiale. L'articulation temporo-mandibulaire peut être touchée [28].

Lorsqu'un liquide articulaire peut être prélevé, il est nettement inflammatoire et contient en moyenne plus de 10000 éléments/mm³ (diminution de la viscosité, hypercellularité à

polynucléaires neutrophiles, absence de germes), sans anomalie immunologique (parfois une baisse du complément total ou de ses fractions a été rapportée [29].

La biopsie synoviale est inutile et ne montre, lorsqu'elle a été pratiquée, qu'une synovite aiguë non spécifique [26–28] avec prolifération modérée de la couche bordante des synoviocytes, tuméfaction vasculaire et discrets infiltrats de cellules mononuclées.

Dans cette phase initiale, les radiographies articulaires sont normales à l'exception d'un éventuel gonflement des parties molles lié à la synovite. En cas de passage à la chronicité, ce rhumatisme peut évoluer vers la destruction articulaire dont l'exemple caractéristique est l'ankylose carpienne ou carpite fusionnante. L'aspect le plus spécifique est alors constaté au niveau du poignet avec une atteinte du grand os, de la base des 2^{ème} et 3^{èmes} métacarpiennes et du trapézoïde [28].



Figure 16 : Carpite fusionnante isolée dans le cadre d'une MSA [12].

Malgré que les premières descriptions de la maladie étaient de bon pronostic, on sait désormais que les destructions articulaires ne sont pas rares dans la MSA [26, 27, 30] engendrant le pronostic fonctionnel.

Les enzymes musculaires restent normales. Il en est de même de l'électromyogramme. La biopsie musculaire est normale ou ne montre qu'un discret infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononuclées, parfois associé à la présence de quelques cellules musculaires nécrosées. Une atteinte musculaire localisée au diaphragme ou à un muscle oculomoteur (syndrome de Brown) a été rapportée dans de rares observations. Quelques cas de MSA associée à une authentique poly myosite ont aussi été publiés [31–32–33].

3. Eruption cutanée:

La manifestation cutanée la plus commune est une évanescence éruption, maculo-papuleuse, rose saumon ou érythémateuse, qui apparaît fréquemment lors des pics fébriles et est principalement trouvé sur les membres proximaux et le tronc avec une atteinte rare du visage et des membres distaux [34].

L'éruption peut être modérée démangeaisante ou peut être associé à une sensation de brûlure.

L'éruption cutanée est souvent moins typique, les lésions pouvant ne pas être évanescences et elle peut revêtir l'aspect d'autres lésions élémentaires : papules, urticaire, angio-œdème, voire purpura vasculaire [2, 9,35 ,36] et doit être recherchée soigneusement lorsque le diagnostic est évoqué car elle est souvent méconnue par les patients eux-mêmes.

Une alopecie, probablement non spécifique et témoignant seulement de la gravité de la maladie, est parfois rapportée [9, 12].

En général, il dure des heures et peut changer tous les jours, s'améliorant avec la montée de la fièvre et disparaît avec la baisse de la fièvre; cependant chez certains patients, la durée des lésions cutanées est en corrélation avec le degré d'activité systémique et peut durer des jours ou des semaines sans changement [12].

L'éruption cutanée est très souvent confondue avec une toxidermie médicamenteuse (antibiotique ou anti-inflammatoires prescrits de façon empirique [26, 38,39].



Figure 17 : Éruption cutanée typique du bras dans la maladie de Still à l'âge adulte [12]

L'examen histologique des lésions cutanées n'est pas très contributif. Il ne montre en général qu'un œdème du derme superficiel et moyen, et un infiltrat polymorphe diffus ou à prédominance péri vasculaire [12, 26, 23].

L'étude en immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans les parois vasculaires, sans pour autant que cela ait une valeur diagnostique [23, 26, 28].

4. Autres manifestations :

4.1. Myalgies :

Les Myalgies sont fréquentes de 61 à 84% des cas [24], et peuvent être très intenses et invalidantes, concomitantes à la fièvre [26, 28] confinant les patients au lit ; mais leur pronostic est toujours bon. Elles prédominent à la racine des membres, la région lombaire et cervicale [40].

L'atteinte musculaire, lorsqu'elle est grave, peut être accompagnée d'une élévation des concentrations sériques de créatinine kinase et d'aldolase.

Cependant, les études de biopsie musculaire et l'électromyographie(EMG) sont généralement normales. : La biopsie musculaire est normale ou ne montre qu'un discret infiltrat

inflammatoire constitué de cellules mononuclées, parfois associé à la présence de quelques cellules musculaires nécrosées [2, 24, 26, 45].

4.2. Hépatomégalie :

Il s'agit habituellement d'une hépatomégalie indolore, de volume modéré, souvent, objectivée par l'échographie abdominale.

Dans la moitié des cas, des perturbations du bilan hépatique, essentiellement à type de cytolyse modérée, sont retrouvées [28, 41].

Une biopsie hépatique réalisée dans l'observation de Dupuy montrait un infiltrat lymphoplasmocytaire des espaces portes avec un aspect congestif des capillaires sinusoides et un infiltrat lymphocytaire intralobulaire [42]. Les lésions hépatocytaires sont en revanche rares et ne se traduisent le plus souvent que par une stéatose, une ballonnisation, voire quelques lésions nécrotiques [43].

La fréquence des perturbations biologiques hépatiques et la gravité potentielle de l'hépatopathie de la MSA justifient une surveillance particulièrement rigoureuse du bilan biologique hépatique, surtout quand les AINS sont prescrites [44]. L'ictère est un signe clinique rarement présent [45].

4.3. Douleurs abdominales :

Les douleurs abdominales sont présentes dans 13 à 48% des cas selon les études. Ce sont des douleurs diffuses, peu intenses en rapport selon certains avec des adénopathies profondes ou une péritonite aseptique [10,26].

Quelques cas d'abdomens pseudo-chirurgicaux sont décrits dans la littérature [48]. D'exceptionnels cas de pancréatites aiguës œdémateuses ont été rapportés par Pouchot et al. [36]. Enfin, un cas d'ulcère gastrique résistant au traitement anti-sécrétoire et sensible à la corticothérapie a été cité dans la littérature [46].

4.4. Adénopathies :

Les adénopathies sont présente chez 60% des patients [8] ; Il s'agit d'adénopathies, de volume modéré, mobiles et peu douloureuses, elles siègent le plus souvent au niveau cervical (mais également axillaire, inguinal et épitrochléen). Certaines peuvent être profondes, provoquant alors des douleurs abdominales ou orientant faussement vers un diagnostic de lymphome.

L'aspect histologique de la biopsie ganglionnaire lorsqu'elle est effectuée est d'ailleurs souvent inquiétant ; l'aspect histologique retrouvé est le plus souvent celui d'une hyperplasie réactionnelle aspécifique avec histiocytose [10, 26, 27]. Parfois, on trouve un aspect d'hyperplasie immunoblastique diffuse [27]. Enfin, de rares cas de syndrome de Kikuchi ou lymphadénite nécrosante sont décrits dans la littérature [47, 48].

L'étude immuno-histologique retrouve dans ces adénopathies une association de cellules polyclonales T et B [49] alors que dans le sang, il existe des lymphocytes activés ou une augmentation des lymphocytes T ayant un récepteur gamma-delta [50].

4.5. Splénomégalie :

Elle est le plus souvent de volume modéré, indolore, et n'est fréquemment mise en évidence que par le biais d'une échographie abdominale [12].

La splénectomie parfois effectuée dans les premières observations de MSA publiées ne montrait qu'un aspect histologique normal ou une hyperplasie sinusale avec histiocytose [51].

4.6. Manifestations pulmonaires :

L'atteinte pleuro-pulmonaire est généralement sous la forme d'un épanchement pleural uni- ou bilatéral. Il est rarement associé à une atteinte parenchymateuse sous forme d'infiltrats inflammatoires avec parfois une fibrose interstitielle [3].

La ponction pleurale ne ramène qu'un liquide de type exsudatif aspécifique et stérile généralement associé à une péricardite [3]. Les atteintes parenchymateuses, de l'ordre de 13% [10] à 27% [26], sont découvertes souvent, fortuitement par une radiographie. Elles correspondent soit à une alvéolite soit à une infiltration interstitielle modérée aspécifique.

L'atteinte pleuro-pulmonaire n'entraîne que rarement des perturbations de la fonction respiratoire engageant le pronostic vitale. Quelques cas de syndromes restrictifs ou de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigue) sont décrits dans la littérature [52-53]. Enfin, des infections pulmonaires (légionelloses [54], pneumocystose [28]), ont été rapportées mais il faut noter qu'elles étaient en rapport avec le traitement immunosuppresseur suivi par les patients.

4.7. Manifestations cardiaques

Une péricardite est présente dans un tiers des cas (28% selon Ohta et al. [10], 37% selon Pouchot et al. [55]). Elle peut être inaugurale ou apparaître lors d'une poussée de la maladie. Souvent bénigne, on note cependant d'exceptionnels cas de tamponnades [55, 26, 56].

Elle s'associe souvent à un épanchement pleural. La ponction péricardique est peu contributive et ne montre qu'un liquide de type exsudatif avec une hypercellularité à polynucléaires neutrophiles.

Une myocardite est plus rare [28] et se traduit essentiellement par des troubles du rythme ou dans des rares cas à une insuffisance cardiaque qu'une corticothérapie a permis d'améliorer [28]. Enfin, les endocardites restent encore plus exceptionnelles [57, 58].

4.8. Manifestations rénales

Une protéinurie et/ou une hématurie sont souvent observées lors des poussées de la maladie de Still de l'adulte [27], correspondant alors à une néphropathie tubulo-interstitielle ou à une glomérulonéphrite non spécifique.

Les atteintes rénales plus graves sont exceptionnelles. A titre d'exemple, on peut citer, à partir de la littérature, l'amylose, des glomérulonéphrites mésangiocapillaires ou des néphropathies glomérulaires à dépôts mésangiaux d'IgA [59, 60].

Enfin deux cas de lithiases rénales sont décrits par Wouters et al. [61].

4.9. Manifestations ophtalmiques

Des uvéites, des syndromes secs en rapport avec un Gougerot Sjogren et des épisclérites ont été rapportés. Ces manifestations ophtalmiques restent rares (5% selon Pouchot [62]). On les observe surtout dans les cas de résurgence à l'âge adulte de la forme juvénile de la maladie.

4.10. Douleur pharyngée

Des douleurs pharyngées ou une pharyngite surviennent chez 70 % des patients. [26, 10], Cette manifestation souvent prodromique et peut aussi survenir durant le premier mois de la poussée, elles entraînent une odynophagie parfois très invalidante. La plupart du temps, elles sont considérées comme des angines, alors que l'examen clinique ORL est normal ou révèle une simple pharyngite. Les recherches bactériennes et virologiques sont généralement négatives.

Ces douleurs aboutissent à la prescription d'une antibiothérapie qui s'avère inefficace. Elles sont parfois le premier signe annonciateur d'une rechute systémique de la maladie [57]. Pour certains auteurs, ces douleurs pharyngées pourraient être dues à une arthrite crico-aryténoïdienne [63].

II. Les Signes paracliniques :

Sur le plan biologique, Les marqueurs de l'inflammation sont généralement élevés : C-reactive protein, vitesse de sédimentation et fibrinémie. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une hyperferritinémie majeure avec effondrement de la fraction glycosylée, inférieure à 20% sont également dominantes. Cependant aucune de ces perturbations n'est spécifique de la maladie de Still.

1. Hyperleucocytose:

Une hyperleucocytose supérieure à $10\ 000\ \text{GB}/\text{mm}^3$ est présente en moyenne dans environ 92 % des cas selon les études [9, 59]. ; Elle est utile pour évoquer le diagnostic de la Maladie de Still dans un contexte de fièvre d'origine indéterminée chez l'adulte [21].

Mais il n'est pas rare de constater des chiffres plus élevés posant alors le problème d'une pathologie hématologique.

Ainsi, dans l'étude canadienne de Pouchot et al, 18 % des patients présentent une leucocytose supérieure à 18 000 GB/mm³ [60]. Comme elle peut parfois excéder 50 000 éléments/mm³ et la présence de myélémie n'est pas exceptionnelle [64, 12, 51].

Elle s'accompagne d'une polynucléose supérieure à 80 % dans 90 % des cas en moyenne [26, 28]. Le myélogramme, quand il est pratiqué, ne montre qu'une moelle riche [26, 37, 52, 65], avec une hyperplasie de la lignée granuleuse ou une moelle normale. Néanmoins, plusieurs cas de MSA avec un chiffre de globules blancs normal sont rapportés dans la littérature [6].

Associée à un bilan infectieux et hématologique négatif, cette hyperleucocytose devient un élément important pour orienter le diagnostic. C'est d'ailleurs le seul critère biologique majeur de Yamaguchi [51] alors que Fautrel et al [66] ne retiennent qu'une polynucléose \geq 80% comme critère majeur (**tableaux 6 et 7**).

D'autres désordres hématologiques peuvent être observés dans la MSA : thrombocytose, thrombopénie, leucopénie [67, 68], hyper éosinophilie [10], positivité du test de Coombs. La littérature rapporte également des cas de CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) [69, 70] souvent associées à une atteinte hépatique sévère [65] et que l'on rencontre surtout chez l'enfant traité par l'aspirine mais aussi chez l'adulte [71]. Exceptionnellement, une leucopénie est notée, isolée ou non, devant faire rechercher un syndrome de Moschowitz ou une hémophagocytose [6, 5, 72, 73].

Néanmoins, plusieurs cas de MSA avec un chiffre de globules blancs normal sont rapportés dans la littérature [6].

2. Syndrome inflammatoire:

Il est constant et habituellement très marqué, avec une élévation de la vitesse de sédimentation (VS est supérieure à 40 mm dans environ 95% des cas [26, 10, 28]), de la protéine réactive C et des autres protéines de l'inflammation [26, 31, 27]. Il s'accompagne d'une anémie inflammatoire et d'une hypo-albuminémie souvent profondes. De rares observations d'anémie hémolytique parfois à test de Coombs positif ont été publiées [12, 62, 69,70].

3. Hyperferritinémie:

Une hyperferritinémie supérieure à 5 fois la normale ou supérieure à 1000 µg/L est un élément d'orientation sensible mais peu spécifique (Sp : 41- 46 %) pour le diagnostic de MSA puisque des infections, des néoplasies ou des maladies de surcharge peuvent engendrer cette anomalie [75, 76]. Cependant, la ferritinémie est un bon marqueur de l'activité de la maladie [11]. L'hyperferritinémie majeure joue un rôle immunomodulateur.

Au début des années 2000, Fautrel et al. ont montré que la combinaison d'une ferritine supérieure à 1000 µg/L et une ferritine glycosylée inférieure à 20 % avait une spécificité diagnostique de 93 % pour la MSA en comparaison à d'autres affections inflammatoires ou infectieuses. Cependant, l'effondrement de la ferritine glycosylée peut se rencontrer dans d'autres situations pathologiques, notamment les SALH [11]. Elle peut être un élément orientant le diagnostic de la maladie de Still lorsqu'elle est très élevée et dans un contexte clinique évocateur.

De plus, comme le souligne Vignes et al. Son chiffre peut être normal au moment de poser le diagnostic [77].

Fautrel et al. ont étudié le taux de ferritinémie et de la ferritine glycosylée chez 205 patients (choisis selon un contexte clinique ou un chiffre élevé de ferritine sérique). Sur les 205 patients, 49 remplissaient les critères diagnostiques de Yamaguchi et 120 remplissaient les critères diagnostiques de pathologies systémiques diverses (maladie de Behçet, polymyosite, rhumatisme inflammatoire, lupus etc.) les résultats montrent que 80 % des patients porteurs de

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de still de l'étude

MSA ont une ferritine glyquée inférieure à 20%, 18% ont une ferritine glyquée entre 20 et 50% et seulement un patient a une ferritine glycosylée normale [76].

En revanche dans le deuxième groupe, 3 % ont une ferritine glyquée inférieure à 20%, 47% ont une ferritine glyquée entre 21 et 5 %, et 19% ont une ferritine glyquée normale (chiffres basés sur 44 patients porteurs d'une MSA et 113 patients "témoins") [76].

Concernant la ferritinémie chez les patients porteurs d'une MSA, 40,8% ont un taux 5 fois supérieur à la normale, 26,5% normal à 5 fois la normale et 32, 7% normal [76].

Fautrel insiste sur le fait que son étude comporte des maladies de Still en rémission (10 au total) d'où un pourcentage plus faible de ferritine très élevée par rapport aux autres études. Dans le deuxième groupe, 20% ont un taux 5 fois supérieur à la normale, 44,2% normal à 5 fois la normale et 19,5% normal (à partir de 49 patients porteurs d'une MSA et 120 patients "témoins"). Fautrel arrive ainsi aux conclusions suivantes :

Tableau III : Etude de la sensibilité et spécificité de ferritinémie et ferritine glycosylée selon Fautrel [76]

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

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

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

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

Dans une seconde étude plus récente, Fautrel et al. [66] proposent de nouveaux critères diagnostiques incluant le taux de ferritine glycosylée.

- ❖ En effet, comme d'autres auteurs, l'hyperferritinémie majeure est pour lui plus utile en tant que marqueur de l'activité de la maladie et le pourcentage de ferritine glycosylée qui resterait bas tant en phase aiguë que pendant la rémission serait plus un élément d'orientation du diagnostic. Son étude compare 72 patients atteints de MSA à 130 porteurs de pathologies déterminées (maladies infectieuses, hépatopathies, néoplasies, maladies systémiques et fièvre d'origine inconnue). Les signes cliniques et biologiques les plus spécifiques de la MSA (c'est-à-dire présents chez plus de 80% des patients) sont retenus comme critères diagnostiques.
- ✚ Les critères majeurs sont : une fièvre en pic supérieur ou égale à 39,5°C, des arthralgies, un érythème transitoire, une pharyngite, des PNN supérieurs ou égaux à 80% et une ferritine glyquée inférieure ou égale à 20%.
- ✚ Les critères mineurs sont : une éruption maculopapuleuse, des leucocytes supérieurs à 10000. La présence d'au moins 4 critères majeurs ou de 3 critères majeurs plus 2 critères mineurs permet de retenir le diagnostic de maladie de Still. Ces critères comparés à ceux de Yamaguchi semblent avoir une meilleure spécificité (98,5%) et sensibilité (80,6%). De plus, il faut noter l'absence de critères d'exclusion souvent difficiles à remplir. Fautrel insiste sur le fait de multiplier les études pour comparer les deux classifications sur diverses populations.

4. Perturbations du bilan hépatique

Les perturbations hépatiques sont assez fréquentes dans la MSA, elles se manifestent le plus souvent par une cytolyse avec augmentation modérée des aminotransférases et des LDH. Elles régressent lorsque la maladie est contrôlée [3].

L'utilisation des AINS n'est pas contre-indiquée dans cette situation, mais leur emploi nécessite une surveillance biologique accrue [3].

Dans de rares situations cliniques, les perturbations hépatiques ont par contre été gravissimes avec cytolyse majeure ayant conduit à une insuffisance hépatocellulaire, voire à la nécessité d'une transplantation hépatique [3]. Ces atteintes ont été régulièrement associées à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment d'aspirine, potentiellement à tort [26].

La biopsie hépatique, si elle est réalisée, est peu contributive car aspécifique [78]. Elle montre souvent un infiltrat inflammatoire des espaces portes constitué de cellules mononucléées et parfois de polynucléaires neutrophiles. L'hyperplasie des cellules de Kupffer est fréquente [79]. Masson et al. décrivent deux cas de granulomes épithélioïdes[28].

5. Augmentation des immunoglobulines sériques :

Les immunoglobulines sont augmentées dans 58,3% des cas dans l'étude française [28]. On constate également une augmentation du complément (C3, C4) dans environ 60% des cas dans cette étude.

Les examens immunologiques sont utiles pour éliminer d'autres maladies systémiques [2, 80,81]. S'il existe une augmentation polyclonale des Ig entrant dans le cadre du syndrome inflammatoire, on ne retrouve aucun stigmate d'auto-immunité, et notamment pas de taux significatif de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-CCP, antinucléaires, anti-ADN natifs, anti-ECT ou anti-tissus.

6. Troubles de l'hémostase :

Lorsqu'il existe une hémophagocytose, associant bi- ou pancytopenie, hypertriglycéridémie et hyperferritinémie majeure, ou en cas d'atteinte hépatique sévère, la situation peut se compliquer d'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) [5, 6], mettant alors en jeu le pronostic vital [3, 12].

Il a été constaté plus rarement un purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome de Moschowitz [3].

Tableau IV : Les troubles de l'hémostase observés au cours de la MSA [4]

Coagulation intravasculaire disséminée	Microangiopathie thrombotique
<ul style="list-style-type: none">• Thrombocytopénie• Allongement du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur• Diminution du fibrinogène• élévation du taux des produits de dégradation de la fibrine	<ul style="list-style-type: none">• Anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin)• Thrombocytopénie périphériques• Défaillance d'organe de sévérité variable (rein et système nerveux central)

Surtout, d'assez nombreuses observations d'hémophagocytose ont été rapportées au cours de la MSA. Il s'agit d'une complication fréquente et parfois redoutable. La survenue d'une baisse du fibrinogène ou de la vitesse de sédimentation (si celle-ci est surveillée) et surtout d'une cytopénie constante et d'une hépatite cytolitique le plus souvent associée à une élévation majeure de la ferritinémie doit faire évoquer le diagnostic.

7. Microbiologie :

Tous les prélèvements microbiologiques s'avèrent être négatifs. Nous verrons ultérieurement qu'il s'agit d'un critère nécessaire au diagnostic de MSA [3].

8. Radiologie :

Il n'existe pas de données spécifiques de la maladie de Still dans ce domaine non plus. Les examens radiographiques sont donc peu utiles [5].

Dans les formes chroniques de la maladie, un pincement des interlignes articulaires, notamment les inter-carpiennes ou carpo-métacarpiennes, peut être constaté. Ce qui peut amener, comme nous l'avons vu précédemment à l'ankylose de ces articulations [5]. Dans les formes les plus évoluées, les modifications vont jusqu'à l'érosion et la destruction articulaires, ayant alors pour conséquence la nécessité d'un remplacement prothétique de l'articulation incriminée [5].

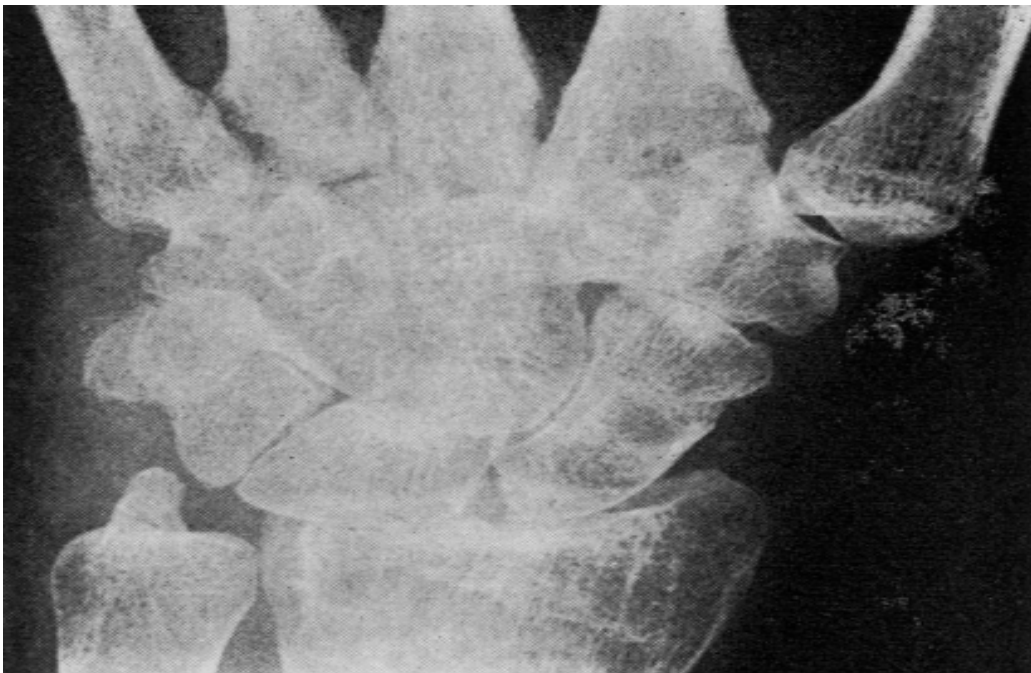


Figure 18 : Une radiographie de la main montrant une carpite fusionnante avec érosion des MCP I'or de la MSA [1]

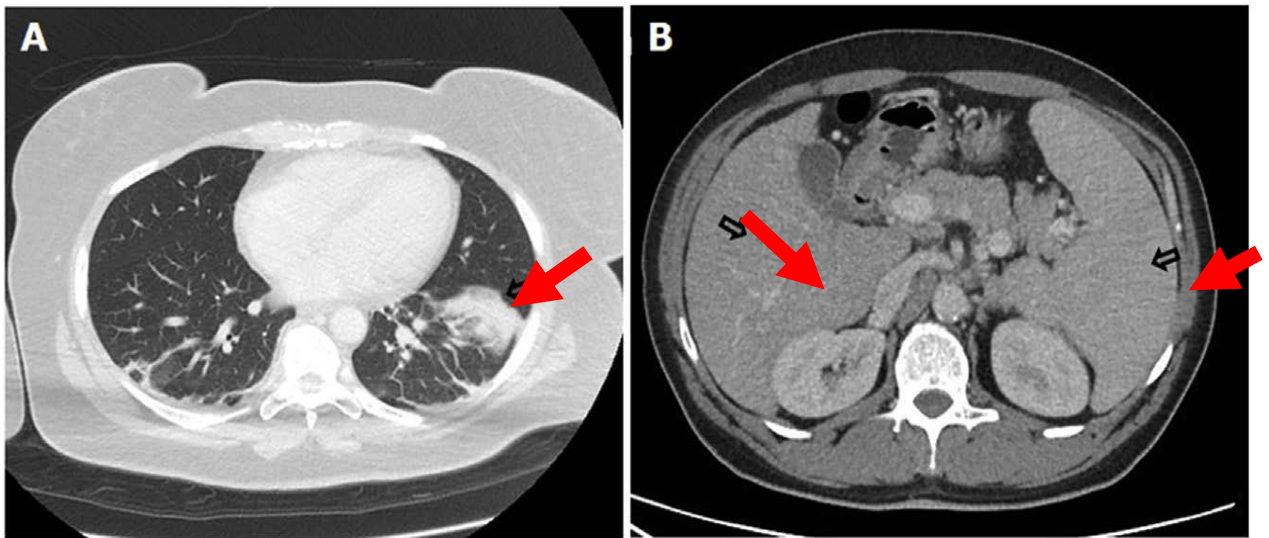


Figure 19 : Une TDM thoraco-abdominal au cours de la MSA [83]

A : Une pneumonie

B : Une splénomégalie /hépatomégalie

Diagnostic:

Ainsi, en l'absence de marqueur diagnostique spécifique, la MSA demeure un diagnostic d'élimination, nécessitant l'exclusion de plusieurs maladies avant de la retenir comme diagnostique. Ce diagnostic peut être aidé par les critères de classification proposés par Yamaguchi et al. ou Fautrel et al. [51, 66].

I. Diagnostics différentiels :

Etant donné l'importance de la fièvre dans la présentation clinique initiale de la MSA, il faut éliminer toute pathologie infectieuse avant de poser le diagnostic. De même, devant la diversité des symptômes présentés, la maladie de Still de l'adulte peut initialement se confondre avec une pathologie néoplasique ou avec une autre maladie systémique.

Les maladies infectieuses à expression systémique, les néoplasies, au premier rang les hémopathies lymphoïdes (lymphomes, maladie de Castelman multicentrique, lymphome angio-immunoblastique, etc.), les connectivites et les vascularites systémiques sans oublier une cause iatrogénique (DRESS notamment) doivent être formellement écartées. D'autres pathologies auto-inflammatoires pouvant se révéler chez l'adulte jeune (fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, déficit en mévalonate kinase, etc.) doivent également être évoquées [11]. En l'absence de tout signe réellement pathognomonique, le diagnostic de la MSA reste un problème préoccupant pour un nombre de cliniciens.

Malgré une meilleure connaissance de la maladie, les délais diagnostiques sont encore très longs et un nombre très élevé d'examens complémentaires dont certains sont agressifs et inutiles sont encore pratiqués. Cependant, la présence concomitante des signes cliniques les plus évocateurs (fièvre hectique, atteinte articulaire, éruption cutanée évanescence) et des signes biologiques (hyperleucocytose, hyperferritinémie et effondrement de sa fraction glycosylée) précédemment décrites, permet une quasi-certitude diagnostique en l'absence de pathologies infectieuse ou tumorale évidentes.

Comme dans beaucoup de maladies systémiques, cette situation a abouti à la définition de critères de classification. Les plus utilisés sont ceux de Yamaguchi et al qui apparaissent les plus sensibles (93,5 à 96,2%) tout en gardant une excellente spécificité (92,1%) (Tableau 6). Le problème le plus difficile est de satisfaire les critères d'exclusion et d'éliminer les maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques qui peuvent donner un tableau clinique proche de celui de la MSA (tableau 5). Ce tableau est proposé par Pouchot et Fautrel, dans le « Traité des maladies et syndromes systémiques » [3].

Tableau V : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte [3]

Les Infections
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Septicémie à pyogènes<input type="checkbox"/> Endocardite infectieuse<input type="checkbox"/> Sepsis occulte ou foyer infectieux profond : biliaire, colique ou urinaire<input type="checkbox"/> Brucellose, tuberculose, yersiniose<input type="checkbox"/> Hépatites virales, infection par le VIH, parasitose abcédée<input type="checkbox"/> Maladie de Whipple
Les Néoplasies
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien<input type="checkbox"/> Lymphadénopathie angio-immunoblastique<input type="checkbox"/> Cancers solides : rein, colon, poumon<input type="checkbox"/> Syndromes myéloprolifératifs<input type="checkbox"/> Syndromes paranéoplasiques
Les Maladies systémiques
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Vascularite à ANCA ou autre vascularite<input type="checkbox"/> Arthrite réactionnelle ou post-streptococcique<input type="checkbox"/> Myopathies inflammatoires, lupus érythémateux systémique<input type="checkbox"/> Polyarthrite rhumatoïde séronégative<input type="checkbox"/> Syndrome de Sweet<input type="checkbox"/> Syndromes auto-inflammatoires héréditaires (fièvre méditerranéenne familiale, déficit partiel en mévalonate kinase, TRAPS)<input type="checkbox"/> Sarcoïdose<input type="checkbox"/> Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, pseudo-lymphome médicamenteux<input type="checkbox"/> Syndrome de Schnitzler

L'élimination de ces diagnostics différentiels va reposer sur différentes investigations complémentaires :

- Maladies infectieuses : le bilan « minimal » à effectuer comporte des hémocultures et un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), puis en fonction des points d'appel cliniques d'autres prélèvements ou sérologies peuvent être pratiqués [3].
- Maladies néoplasiques : il faut évoquer un lymphome malin en cas d'adénopathie isolée ou fixée et ne pas hésiter à recourir à une biopsie. De plus, certains syndromes paranéoplasiques de tumeurs solides peuvent mimer une MSA, notamment ceux des cancers épidermoïdes ORL ou bronchiques ou encore des adénocarcinomes mammaires [3].
- Maladies systémiques : le tableau clinique d'une maladie de Still peut être difficile à différencier de celui de certaines maladies auto-immunes comme les vascularites, et plus particulièrement la péri-artérite noueuse. Il est également semblable à ceux des autres maladies auto-inflammatoires [3].

La réalisation systématique de toutes ces sérologies ne paraît toutefois guère réaliste en pratique courante, et les recherches doivent être adaptées aux situations rencontrées (**annexe 2**).

Plusieurs observations de maladie maligne s'accompagnant de symptômes ressemblant à une MSA ont été rapportées et il est rare que l'on puisse se passer au minimum d'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, voire d'un TEP-scanner. Certaines hémopathies, lymphome ou lymphadénopathie angio-immunoblastique notamment, se sont initialement présentées comme une MSA et une biopsie ostéo-médullaire est souvent pratiquée.

II. Critères de diagnostic :

En l'absence de critère diagnostique spécifique de la MSA, différentes grilles de classification ont été proposées au cours des dernières décennies. Actuellement, celle qui est la plus utilisée mais également la mieux validée est celle de Yamaguchi *et al.* [51] publiés en 1992 appliqués à la population japonaise et crédités d'une sensibilité de 92 à 96 % et d'une spécificité de 92 % [73, 83] sont les plus utilisés (Tableau VII).

Des critères plus récents, critères de Fautrel [66] prenant en compte l'effondrement de la ferritine glyquée et plus simples, ont été publiés. Une étude toute récente a validé ces deux sets de critères, et a en outre proposé des critères de Yamaguchi modifié (qui tiennent compte de la ferritinémie et de la ferritine glyquée), qui permettent une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 % [84] (Tableau VI).

Tableau VI: critères diagnostique de la MSA selon Fautrel et al. [66]

Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none">- Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$.- Arthralgies.- Eruption évanescence.- Pharyngite.- Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$.- Ferritine glycosylée $\leq 20\%$.
Critères mineurs :	<ul style="list-style-type: none">- Eruption maculopapuleuse.- Hyperleucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$.
Au moins 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs plus 2 critères mineurs ne sont nécessaire	

Tableau VII : Critères diagnostiques de la maladie de Still de l'adulte selon Yamaguchi et al [51] :

Critères majeurs	<p>1- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, pendant au moins 1 semaine. 2- Arthralgies évoluant depuis au moins 2</p> <p>3- Eruption cutanée typique</p> <p>4- Leucocytose (au moins 10000/mm³) avec au moins 80% de polynucléaires neutrophiles</p>
Critères mineurs	<p>1- Douleurs pharyngées.</p> <p>2- Adénopathies (d'apparition récente et de volume significatif) et/ou splénomégalie (confirmée par la palpation ou par une échographie).</p> <p>3- Perturbations du bilan hépatique biologique</p> <p>4- Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur</p>
Critères d'exclusion	<p>1- Infections</p> <p>2- Néoplasies (les lymphomes).</p> <p>3- Maladies systémiques</p>
<p>Au moins 5 critères sont nécessaires, dont au moins 2 critères majeurs, en l'absence de tout critère d'exclusion.</p>	

Tableau VIII : Performances des Critères de classification de maladie de Still de l'adulte [66]

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 glycosylée $\leq 20\%$	98.2	98.6	93.0	99.6	98.5

III. Les formes cliniques

1. Femme enceinte :

Les signes cliniques de la maladie de Still ne sont pas modifiés pendant la grossesse.

De même, la grossesse ne semble pas influencer l'apparition ou les poussées de la maladie [85, 86].

La physiopathologie exacte de la maladie de Still de l'adulte (MSA) au cours de la grossesse relève de mécanisme variable et, compte tenu de sa rareté, peu de données sont disponibles [51]. Cependant Les signes cliniques de la maladie de Still ne sont pas modifiés pendant la grossesse.

De même, la grossesse ne semble pas influencer l'apparition ou les poussées de la maladie [85,86]. Par ailleurs, un article publié dans la revue africaine de médecine interne [87] conclue que La grossesse peut entraîner une poussée de la MSA pouvant mettre en jeu le pronostic materno-fœtal. La décision de commencer une grossesse doit être étudiée par une équipe multidisciplinaire.

2. Sujet âgé :

La survenue de la MSA est rare après 45 ans, et encore plus après 60ans. Plusieurs articles font état de maladie de Still chez des personnes âgées [40, 88.89]. Les caractéristiques cliniques des patients de plus de 60 ans présentant une MSA sont similaires à celles des patients plus jeunes. Cette similitude n'exclut pas de possibles voies physiopathologiques initiales différentes, menant à une voie finale commune, impliquant l'activation des macrophages, et la sécrétion d'IL-6 et d'IL-18. [90]

En revanche, le diagnostic est souvent posé avec retard du fait de la rareté de cette maladie chez les personnes âgées.

Le traitement repose sur les mêmes moyens que chez le sujet jeune.

IV. Evolution

1. Les formes évolutives de la maladie :

Comme nous avons vu, la maladie de Still de l'adulte peut se présenter sous une grande variété de formes cliniques, allant d'une fièvre isolée prolongée jusqu'à mimer une pathologie néoplasique. Le diagnostic en est donc complexe, parfois tardif.

Son évolution est également variable, le tableau clinique pouvant être dominé par les signes systémiques ou alors par les signes articulaires [3]. Les auteurs s'accordent pour décrire trois grandes formes évolutives à la MSA :

- La forme monocyclique : la maladie se résume en un seul et unique épisode, à la fois systémique et articulaire. Cette forme concerne 19 à 44 % des patients. Cette poussée unique peut se prolonger plusieurs semaines, la plupart des patients se trouvant en rémission en moins d'un an (durée moyenne 9 mois) [3,51].
- La forme intermittente : la maladie se manifeste alors par poussées successives, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Les symptômes dominants peuvent être articulaires et / ou systémiques. Cette forme concerne 10 à 41 % des patients. Les épisodes peuvent être variables en intensité, ils tendraient au fil du temps à être moins importants que l'épisode initial [3,51].
- La forme permanente ou maladie chronique : dans ce cas, les symptômes sont dominés par les atteintes articulaires avec parfois recrudescence des symptômes systémiques. C'est lors de cette évolution que se rencontrent les atteintes articulaires destructrices. Cette maladie de Still chronique concerne 35 à 67 % des patients [3,51].

Les trois formes évolutives principales sont schématisées dans la figure

Si reconnu permettant de déterminer quelle sera l'évolution de la maladie [3].

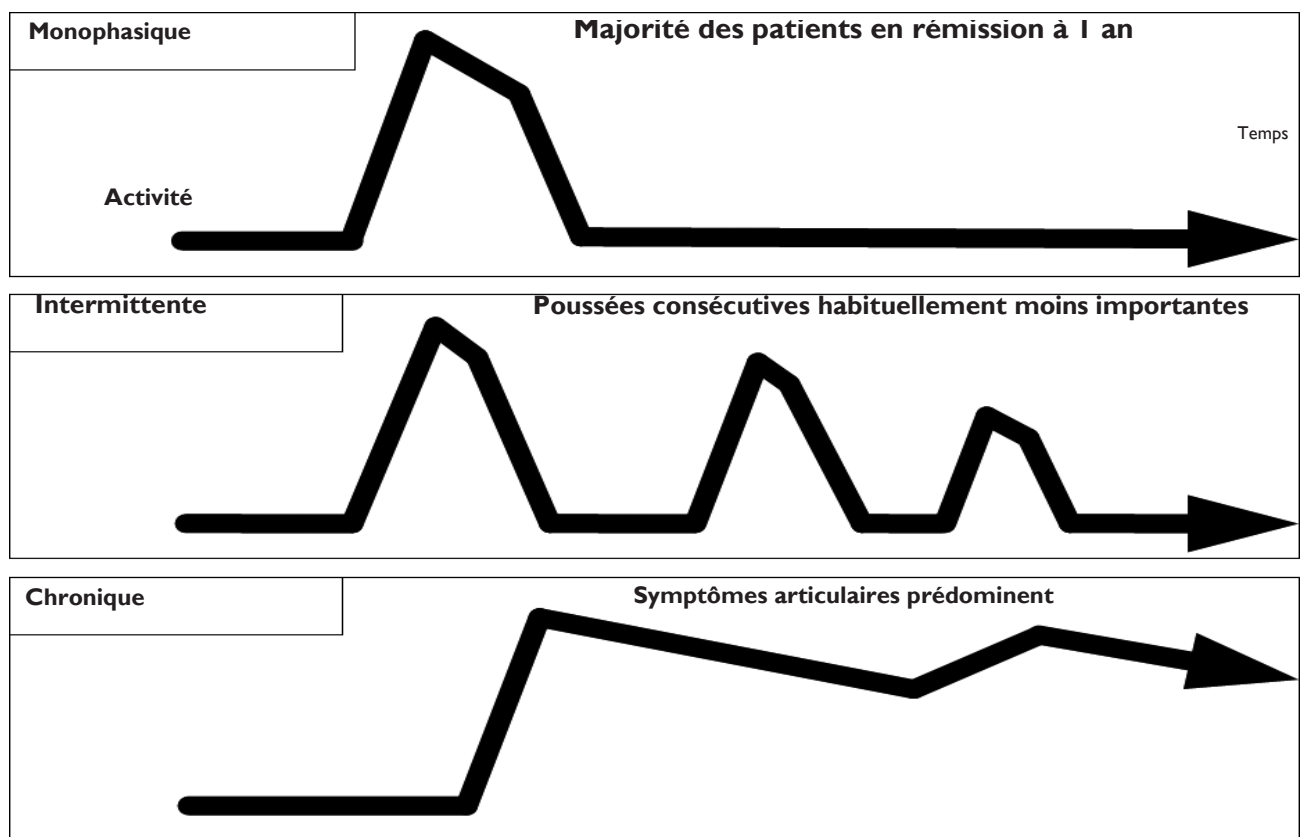


Figure 20 : Principaux types d'évolution de la maladie de Still de l'adulte [3]

2. Complications :

2.1. Complications articulaires :

a. Complications propres à la maladie

Contrairement aux premières descriptions, on sait désormais que la MSA peut engager le pronostic fonctionnel articulaire. En effet, plusieurs études ont montré qu'un tiers des patients évolue vers des destructions articulaires [91]. Sur les 18 patients suivis par Cabane et al. 9 ont eu des destructions articulaires [30].

Comme nous l'avons vu précédemment, toutes les articulations peuvent être touchées mais pour certains auteurs l'atteinte du carpe (et particulièrement du grand os) et des articulations carpo-métacarpiennes est plus spécifique de la maladie [64].

L'atteinte articulaire peut donc évoluer vers l'ankylose ce qui entraîne un handicap fonctionnel et psychologique. Il semble cependant que les lésions soient moins sévères que lors du lupus érythémateux disséminé ou de la polyarthrite rhumatoïde [92].Cush et al. [92], ce sont surtout les formes avec atteinte articulaire chronique qui engagent le pronostic fonctionnel. Selon Masson et al., la survenue dans les 6 premiers mois d'une polyarthrite ou d'une atteinte rhizomélique est un élément prédictif d'une évolution chronique articulaire [93].

Enfin, un cas d'hypercalcémie liée possiblement à une atteinte polyarticulaire sévère est décrit par Wouters et al.

b. Complications de la corticothérapie

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

2.2. Complications hématologiques :

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

a. Le Syndrome d'hémophagocytose :

Le syndrome d'activation des macrophages ou syndrome hémophagocytaire réactif (SHR) est une complication potentiellement mortelle de la MSA, avec un taux de mortalité rapporté compris entre 10 et 22% [94-95]. Il se caractérise par une activation incontrôlable du système réticulo-endothélial au sein de la moelle osseuse ; du système réticulo-endothélial et du système nerveux central, suivie d'une phagocytose des cellules hématopoïétiques par les macrophages tissulaires (histiocytes) [95,96]. Son issue peut être fatale [97, 98]. Il faut le suspecter devant l'apparition d'une pancytopenie (avec une thrombopénie précoce), une chute du fibrinogène et une diminution de la VS. L'hypertriglycéridémie, la cytolysé hépatique, l'hyperferritinémie majeure (> 3 000 ng/ml) [98] et l'augmentation des LDH sont des signes quasi-constants [30,66].

Le myélogramme montre la présence d'histiocytes matures, bien différenciés et sans anomalie cytosolique, phagocytant les cellules sanguines (hématies et plaquettes en particulier mais aussi polynucléaires, lymphocytes et érythroblastes), et ce dans une moelle normo ou hypercellulaire. Ces macrophages sont difficiles à repérer et sont souvent en périphérie des étalements. Ils représentent environ 5% des éléments médullaires [30].

Les facteurs déclenchants les plus fréquemment impliqués incluent les infections virales (EBV, virus varicelle zona, herpès, coxsackie B), les médicaments (l'aspirine, parfois l'indométacine, les sels d'or) ou la MSA elle-même [93, 99]

Une équipe japonaise a récemment rapporté deux cas de syndrome d'hémophagocytose, l'un associé à une MSA, l'autre à une infection herpétique. D'après elle, les cytokines (et plus particulièrement l'interleukine 6) joueraient un rôle dans la survenue de l'hémophagocytose et par conséquent dans l'élévation massive de la ferritine.

b. Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) :

La coagulopathie intravasculaire disséminée est une complication qui met en danger la vie du patient et qui est causée par une activation non inhibée du système de coagulation. Son diagnostic peut être difficile, même pour les cliniciens chevronnés [100]. La CIVD est plus fréquente dans la forme juvénile de la maladie [101]. Huit cas de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), dont certains associés à une hépatopathie, ont été rapportés dans la littérature à ce jour [102]. Probablement d'origine multifactorielle, il semble cependant que les médicaments (notamment salicylés et indométacine) jouent un rôle important [103].

Le tableau clinique d'un patient souffrant de PSA compliqué d'une coagulopathie et d'un patient gravement malade peut imiter étroitement un sepsis, conduisant à un traitement avec des antibiotiques uniquement et à un retard de la prise en charge avec des immunomodulateurs. Pour compliquer encore le diagnostic, une CIVD et une défaillance de plusieurs organes peut également survenir. [104].

La chute abrupte de la VS dans un contexte d'aggravation de l'état clinique et d'hyperferritinémie persistante devrait être un signal d'alarme et doit faire suspecter une CIVD. Des titres élevés de molécules d'adhésion sérosolubles et de thrombomoduline soluble ont également été observés au cours du premier épisode de la CIVD [105].

Le traitement avec des immunomodulateurs, associé à des mesures de soutien, peut être efficace même dans les cas les plus graves, comme c'était le cas pour un patients compliqué d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) concomitant a une CIVD qui a pu être gérer avec succès par un traitement à la prednisolone [79].

c. Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) associé à la MSA a été documenté avec neuf cas publiés dans la littérature et il est associé à une morbidité et une mortalité significatives [106]. Dans les cas extrêmes, la formation de thrombis multiples et la libération massive de cytokines cause une perméabilité vasculaire progressive, une aggravation de l'œdème cérébral et, en fin de compte, une mort rapide [107]. Le double diagnostic de MSA et du TTP a intéressé les scientifiques et les médecins depuis sa première description, car il y avait toujours eu l'espoir de découvrir une voie pathogénique commune. Cependant, aucun mécanisme, jusqu'à présent, n'a pu expliquer suffisamment leur coexistence. Un article publié a suggéré que les autoanticorps anti-CD36 (glycoprotéine IV) pourraient jouer un double rôle dans la pathogenèse du TTP et de la maladie de Still, car le CD36 joue un rôle important dans la clairance des cellules inflammatoires et dans l'activation des cellules T [108].

Le PTT est une urgence médicale, non traité, il peut mener à est une insuffisance rénale et le décès [109]. Il y a eu au moins 11 cas publiés de PTT / SHU associés à la MSA, dont cinq avec insuffisance rénale [110]. Masuyama et al. ont rapporté un cas d'AOSD compliqué de PTT ayant entraîné une microangiopathie rétinienne et un œdème cérébral rapidement fatal [107].

Le diagnostique de la PTT est basé sur une thrombocytopénie et d'une anémie hémolytique microangiopathique qui ne peut pas être expliquée autrement, afin que le

traitement puisse être commencé tôt pour réduire les taux de mortalité dans cette maladie souvent mortelle [111]. L'absence de traitement entraîne un taux de mortalité d'environ 90%, mais même avec un traitement, le taux de mortalité peut atteindre 20%. Le traitement repose actuellement sur l'échange plasmatique en raison de son efficacité dans les essais cliniques randomisés [112] Les épisodes récurrents peuvent être gérés avec succès: échange plasmatique supplémentaire, aspirine, vincristine, hémodialyse, corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, Azathioprine, cyclophosphomure, rituximab et / ou splénectomie. [110]. Il n'y a que de rares cas de traitement de patients avec TTP et AOSD avec des agents biologiques. En 2010, Sumida et al. ont présenté un cas de TTP chez des patients multirésistants traités au tocilizumab avec succès, qui semblait pouvoir traiter à la fois le TTP et la maladie de Still réfractaire.

d. L'Etat de choc :

Trois articles relatent l'apparition d'un état de choc chez des patients atteints de MSA [113, 55, 67] dont une à l'issue fatale. Dans les deux autres cas, une dose de charge de corticoïdes a permis une amélioration.

2.3. Complications rénales : l'amylose

L'amylose est une complication rare de la MSA [93, 101, 114]. Elle survient de 18 mois à 35 ans après le début de la maladie. Son diagnostic se fait par biopsie rénale, rectal ou de la graisse sous-cutanée abdominale. Touchant le rein, elle se traduit par un syndrome néphrotique et évolue souvent vers l'insuffisance rénale et l'hémodialyse.

La forme digestive se manifeste par des diarrhées motrices, un syndrome de malabsorption et peut se compliquer de perforation digestive.

Cette complication incite certains auteurs à prescrire de la colchicine

2.4. Les Complications hépatiques :

L'atteinte hépatique chez les patients atteints de MSA peut aller de légère à grave. Ils peuvent se présenter avec aucun symptôme ou avec une hépatomégalie, un ictère, une perte

d'appétit, de la fatigue et une douleur abdominale droite. Une hépatomégalie a été rapportée chez près de la moitié des patients atteints de TSA, tandis qu'une élévation transitoire des enzymes hépatiques a été observée dans les trois quarts des cas. Lors d'une étude rétrospective de 12 ans portant sur 12 patients répondant aux critères de diagnostic de la maladie de Still, des anomalies hépatiques graves ont été observées. 100% des patients présentaient de la fièvre et 41%, une hépatomégalie. Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées chez 92% des patients, 17% d'entre eux présentant un taux sérique d'aminotransférase cinq fois supérieur à la normale et 83% d'entre eux un taux variant entre deux et cinq fois la normale [115].

Les AINS et le MTX peuvent également contribuer à l'atteinte hépatique de la MSA. On a observé que la rémission avec l'utilisation de ces médicaments normalisait même le niveau de transaminase [116–26]. Une maladie hépatique grave peut toutefois ne pas répondre à un traitement anti-inflammatoire ou immunosuppresseur. On a signalé des cas d'insuffisance hépatique liée à la maladie de Still chez l'adulte ayant nécessité une greffe du foie, dont un a décédé [117, 118].

2.5. complication pulmonaire :

a. L'hémorragie alvéolaire diffuse :

L'atteinte pulmonaire est bien connue dans la MSA et est observée dans jusqu'à 53% des cas, les maladies pulmonaires les plus courantes étant l'épanchement pleural et les infiltrats pulmonaires transitoires [119]. Les complications pulmonaires menaçantes au cours de la MSA comprennent le syndrome de détresse respiratoire et l'hémorragie alvéolaire diffuse (HAD).

Le premier cas de la maladie de Still chronique compliqué d'hémorragie alvéolaire diffuse au cours de la poussée aiguë de la maladie a été rapporté par Sari et al. en 2009 [120]. Plusieurs études suggèrent que les altérations de la production de cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle important dans la pathogenèse de la MSA.

L'interleukine 18 (IL-18) semble être une cytokine d'ancrage dans la pathogenèse de la MSA, car elle est surproduite dans la phase aiguë de la maladie et serait la cytokine à l'origine de

la cascade inflammatoire comprenant l'interféron gamma, l'IL-6 et TNF- α [AR]. HAD est une urgence médicale caractérisée par l'accumulation de globules rouges dans les espaces alvéolaires. L'hémoptysie, la toux et la dyspnée progressive sont des symptômes initiaux courants, et la maladie peut évoluer en insuffisance respiratoire aiguë. La radiographie thoracique n'est pas spécifique et montre fréquemment de nouvelles opacités alvéolaires diffuses.

Les signes biologiques de l' HAD comprennent une diminution du taux d'hémoglobine et du liquide de lavage broncho alvéolaire hémorragique [121].

Les modalités de traitement de la DHA comprennent les corticostéroïdes administrés à raison de 1 000 mg / jour pendant 5 jours [AQ], les échanges plasmatiques et le cyclophosphamide par voie intraveineuse.

b. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

L'atteinte cardio-pulmonaire a été décrite dans 30 à 40% des patients atteints de MSA. Les patients concernés peuvent se plaindre de toux, de douleurs thoraciques et de dyspnée. C'est en 1990 que le premier cas a été signalé au Japon chez une femme de 29 ans qui avait développé une hypertension sévère progressive précapillaire, 2,5 ans après l'établissement du diagnostic de MSA [122]. 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 caractéristiques de l'HTAP et qui était décédée deux mois plus tard[67].

Le diagnostic d'HTAP est posé lorsque la pression artérielle pulmonaire moyenne au repos (PAPm) est supérieure à 25 mmHg, en présence d'une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg, sur la base du cathétérisme cardiaque droit et après exclusion d'œuf pulmonaire gauche et la maladie thromboembolique [77].

Le manque de données disponibles sur cette complication ont conduit à la gestion de cette maladie avec un traitement empirique centré sur l'utilisation d'un traitement

immunosuppresseur en association avec un traitement vasodilatateur. Les agents biologiques ont été explorés comme une importante avenue chez les patients, en particulier dans les cas résistant aux stéroïdes [91].

Le diagnostic précoce, la classification et l'initiation d'un algorithme de traitement spécifique à la maladie pourraient améliorer la survie dans ces pays.

2.6. Les complications iatrogènes

Le traitement immunosuppresseur et les corticoïdes employés dans la MSA peuvent entraîner des complications infectieuses. Michel et al. Relatent deux formes infectieuses sévères : une légionellose et une nocardiose cérébrale [91]. Le diabète cortico-induit est aussi une complication iatrogène comme c'est le cas pour un de nos patients ;

IV. Pronostic :

Plusieurs études réalisées à partir de cohortes rétrospectives ont tenté d'identifier les facteurs qui, présents au diagnostic, pourraient « prédire » l'évolution de la MSA, la survenue de complications ou la réponse aux traitements. Le caractère hétérogène et rétrospectif des différentes cohortes réalisées en limitent cependant l'interprétation. Les principaux résultats de ces travaux sont les suivants :

- Une polyarthrite ou des érosions articulaires initiales ont été associées à une évolution articulaire chronique [123, 101].
- Une fièvre >39,5°C au diagnostic a été associée à une évolution systémique monocyclique [123].
- La présence d'adénopathies, d'une splénomégalie et d'une thrombopénie ont été corrélées à la survenue d'un salh [123,124] et la thrombopénie à une mortalité plus importante au cours des msa compliquées de salh [125].
- Une hyperleucocytose $\geq 30\ 000/mm^3$, des valeurs de vs, de crp et de ferritinémie plus élevées ont été associées à un plus grand risque de rechutes [7, 128,126, 127].

- Les plus fortes concentrations de ferritine sérique et les plus faibles taux de ferritine glycosylée semblent corrélés à l'occurrence d'un salh [123, 124].
- L'utilisation du dosage de la ferritine glycosylée dans la démarche diagnostique pourrait raccourcir le délai diagnostique et favoriser une évolution monocyclique de bon pronostic [123].
- La splénomégalie, un âge jeune au diagnostic, des taux effondrés de ferritine glycosylée, et une augmentation majeure de la vs ont été associés à la corticodépendance [123, 125].

V. Traitement

L'hétérogénéité de la MSA et son évolution imprévisible expliquent les difficultés rencontrées pour l'élaboration de recommandations thérapeutiques. De plus, la rareté de la maladie rend peu réaliste la réalisation d'essais thérapeutiques contrôlés. Les indications thérapeutiques restent donc largement empiriques, fondées sur l'analyse des observations rapportées et sur les analogies avec le traitement des grands rhumatismes inflammatoires.

1. Traitements de la phase aiguë :

1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS

Les AINS sont prescrites en première intention dans les formes de sévérité modérée, mais l'analyse de la littérature [31] montre qu'ils ne sont suffisants que dans environ 20 % des cas seulement. Il semble raisonnable de maintenir si possible ce traitement au moins 2 semaines avant de conclure à un échec [129]

L'acide acétylsalicylique ou aspirine : souvent prescrite en première intention, sa posologie doit être élevée pour être efficace, avec une répartition sur le nycthémère en quatre à six prises, Il est conseillé d'augmenter la posologie jusqu'à la dose tolérable la plus élevée possible, habituellement comprise entre 90 et 130 mg/kg/24h [3].

Parmi les autres AINS, aucun n'a démontré de supériorité en termes d'efficacité. L'indométacine a été largement utilisée, à des posologies élevées, comprises entre 150 et 250 mg/24 H [3]. En raison de vertiges occasionnés par la prise de cette molécule, le naproxène lui est maintenant préféré.

Bien qu'un antagonisme soit possible, l'association d'aspirine et d'un autre AINS a souvent été proposée [91–130]. Même si la présence avant tout traitement d'une cytolysé hépatique, lorsqu'elle est modeste, ne contre-indique pas l'utilisation d'un traitement par AINS, qui peut même la faire disparaître, il faut rappeler la sévérité potentielle de l'hépatopathie propre à la MSA qui peut être aggravée par un traitement AINS, ce qui justifie une surveillance rigoureuse des fonctions hépatiques sous traitement. [3].

1.2. Glucocorticoïdes

En pratique, le recours à leur utilisation est souvent nécessaire, 76 à 95 % des patients en ont reçu à un moment donné de leur maladie. Plus la forme de la maladie est sévère, plus le recours aux corticoïdes s'avère obligatoire [51].

Ils sont très efficaces sur la fièvre et les symptômes systémiques et permettent d'améliorer les symptômes articulaires. Par contre, leur usage n'est pas un garant de l'arrêt de l'érosion articulaire [3].

La molécule de référence est la prednisone, à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j. Il n'existe pas de consensus quant à la durée de cette posologie initiale ni quant aux modalités de sa décroissance. La durée du traitement par corticoïdes est variable, allant de quelques semaines à plusieurs années, il y aurait nécessité de maintenir un traitement de fond chez un peu moins de la moitié des patients [3,75].

Leur usage au long cours nécessite l'instauration de mesures préventives de l'ostéoporose. Dans ce domaine en France, la Haute Autorité de Santé recommande tout d'abord de mettre en place les mesures hygiéno-diététiques suivantes :

- Encourager une activité physique régulière ;
- S'assurer d'un apport vitamino-calcique suffisant, par le biais de l'alimentation voire en supplémentant les apports nutritionnels ;
- Lutter contre le tabagisme et l'alcoolisme
- Maintenir un poids et un imc normaux.

En cas de corticothérapie par voie générale d'une durée supérieure à trois mois et pour une posologie d'équivalent prednisone supérieure ou égale à 7,5mg/j, il est indiqué de réaliser une ostéodensitométrie osseuse. Si le T-score rachidien ou fémoral est inférieur à 1,5, un traitement préventif de l'ostéoporose devra être instauré. Les biphosphonates ont montré leur efficacité dans cette situation.

2. Traitements de fond

En raison de la rareté de la maladie de Still de l'adulte, nous ne disposons pas de stratégies thérapeutiques validées par des essais thérapeutiques contrôlés. Les modalités de traitement dans les formes chroniques sont donc empiriques et reposent sur l'expérience antérieure de l'usage de ces molécules au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde [3,51].

Le recours à ces traitements de fond s'effectue lorsque les symptômes sont mal contrôlés par les corticoïdes, lorsque ceux-ci sont mal tolérés ou lorsqu'il est souhaitable d'en diminuer la posologie.

2.1. Méthotrexate

Il est le premier relais au traitement par corticoïdes. Il est efficace pour permettre une épargne cortisonique et il permet un bon contrôle des symptômes. Il n'est par contre pas prouvé qu'il empêche l'apparition ou l'évolution des lésions érosives [3,75]. Il est utilisé à des posologies hebdomadaires de 7.5 à 15 mg. En cas de cytolyse hépatique, son utilisation n'est pas contre-indiquée mais nécessite une surveillance biologique attentive [3].

2.2. Autres traitements de fond dits « conventionnels »

Le nombre de patients ayant bénéficié de ces traitements étant restreint, il est difficile d'avoir une idée de leur intérêt réel dans la MSA [3]. Lesdits traitements consistent en :

Les sels d'or par voie intramusculaire ou per os : ils semblent efficaces pour 40% des patients mais présenteraient un risque de toxicité rénale accrue au cours de la maladie de Still, avec notamment un risque majoré d'aplasie médullaire [3].

- L'hydroxychloroquine a été largement utilisée, de même que la D- pénicillamine, la tiopronine [3].
- La sulfasalazine : elle semble moins efficace et plus toxique dans la MSA [3].

Les immunosuppresseurs, à savoir le cyclophosphamide, l'azathioprine, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine. Avant l'apparition des biothérapies, ces traitements étaient employés dans les formes réfractaires de la maladie, notamment la ciclosporine en cas d'hémophagocytose ou de CIVD [3].

a. Les immunoglobulines intraveineuses

Elles semblent efficaces et peu toxiques, permettant de prolonger la période de rémission. Elles seraient d'autant plus efficaces qu'administrées précocement mais ce point reste soumis à caution [3,51].

Leur posologie d'administration est de 2 g/kg en 2 à 5 jours, de manière mensuelle [3].

b. Les biothérapies

Etant donné qu'elles se sont montrées très efficaces dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et comme il a été constaté au cours de la maladie de Still une production de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α , l'IL1 et l'IL6, il semblait licite de proposer ces thérapeutiques aux patients atteints de MSA. De la même manière que pour les traitements de fond conventionnels, l'usage de ces biothérapies dans la MSA n'a pas fait l'objet d'essais thérapeutiques contrôlés et doit donc s'effectuer avec prudence [3].

Ces traitements ont été proposés essentiellement aux patients dont la maladie restait active malgré l'usage d'une bithérapie par corticoïdes et Méthotrexate [51].

b.1. Les anti-TNF- α

- ✓ Infliximab (Remicade®) : utilisé à la posologie de 3 à 5 mg/kg par voie intraveineuse, ses résultats semblent prometteurs sur des petites séries de patients [3].
- ✓ Etanercept (Enbrel®) : utilisé à la posologie classique de 25 mg deux fois par semaine par voie sous-cutanée. Cette molécule a également permis une amélioration de la symptomatologie dans la majorité des cas [3-51]
- ✓ Adalimumab (Humira®) : une seule utilisation connue, chez un patient ayant présenté une résistance aux deux autres anti-TNF- α , inefficace dans cette situation [3].
- ✓ L'infliximab semble avoir une supériorité d'action sur l'etanercept [3-51]

b.2. L'inhibiteur de l'interleukine 1

L'Anakinra est un inhibiteur recombinant du récepteur de l'interleukine 1, son nom commercial est Kineret®. Il a permis un contrôle rapide des manifestations articulaires et systémiques dans de petites séries de cas [3].

b.3. L'inhibiteur de l'interleukine 6

Le Tocilizumab (ou Atlizumab) est un anticorps anti-récepteur de l'IL-6 qui constitue une voie d'avenir [3,12]. Il est commercialisé au Maroc, sous le nom de (Actemra®), avec pour seule indication la polyarthrite rhumatoïde échappant aux autres traitements. Ce médicament a prouvé une efficacité précoce et soutenue dans deux de nos malades réfractaires.

3. Autres traitements

3.1. Les antalgiques simples

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

3.2. Les traitements locaux

Il s'agit essentiellement des injections intra-articulaires de glucocorticoïdes et des synoviorthèses [3].

3.3. Les traitements chirurgicaux

Lors des formes chroniques de la maladie, si l'évolution au niveau articulaire se fait sur le mode érosif, il est parfois nécessaire d'avoir recours au remplacement prothétique de l'articulation détruite [3].

4. Stratégies thérapeutiques

Comme nous l'avons déjà signalé, la maladie de Still de l'adulte est une pathologie trop peu fréquente pour que son traitement puisse être déterminé par des essais thérapeutiques contrôlés. Les stratégies thérapeutiques qui sont proposées sont donc empiriques. L'ensemble des auteurs s'accorde pour proposer, à la phase initiale de diagnostic de la maladie de Still, un traitement par AINS. En cas d'échec de celui-ci, Pouchot et Fautrel proposent de remplacer les AINS par la prednisone puis, en cas d'inefficacité de ce traitement ou de corticodépendance, par le Méthotrexate [3].

En cas de nouvel échec thérapeutique ou d'échappement, la discussion se porte alors sur l'instauration d'un traitement par Anakinra ou par un anti-TNF- α . Avec l'émergence de ces biothérapies, la place des immunoglobulines par voie intraveineuse ainsi que celle des traitements « conventionnels » autres que le méthotrexate tendra à se réduire dans les années à venir.

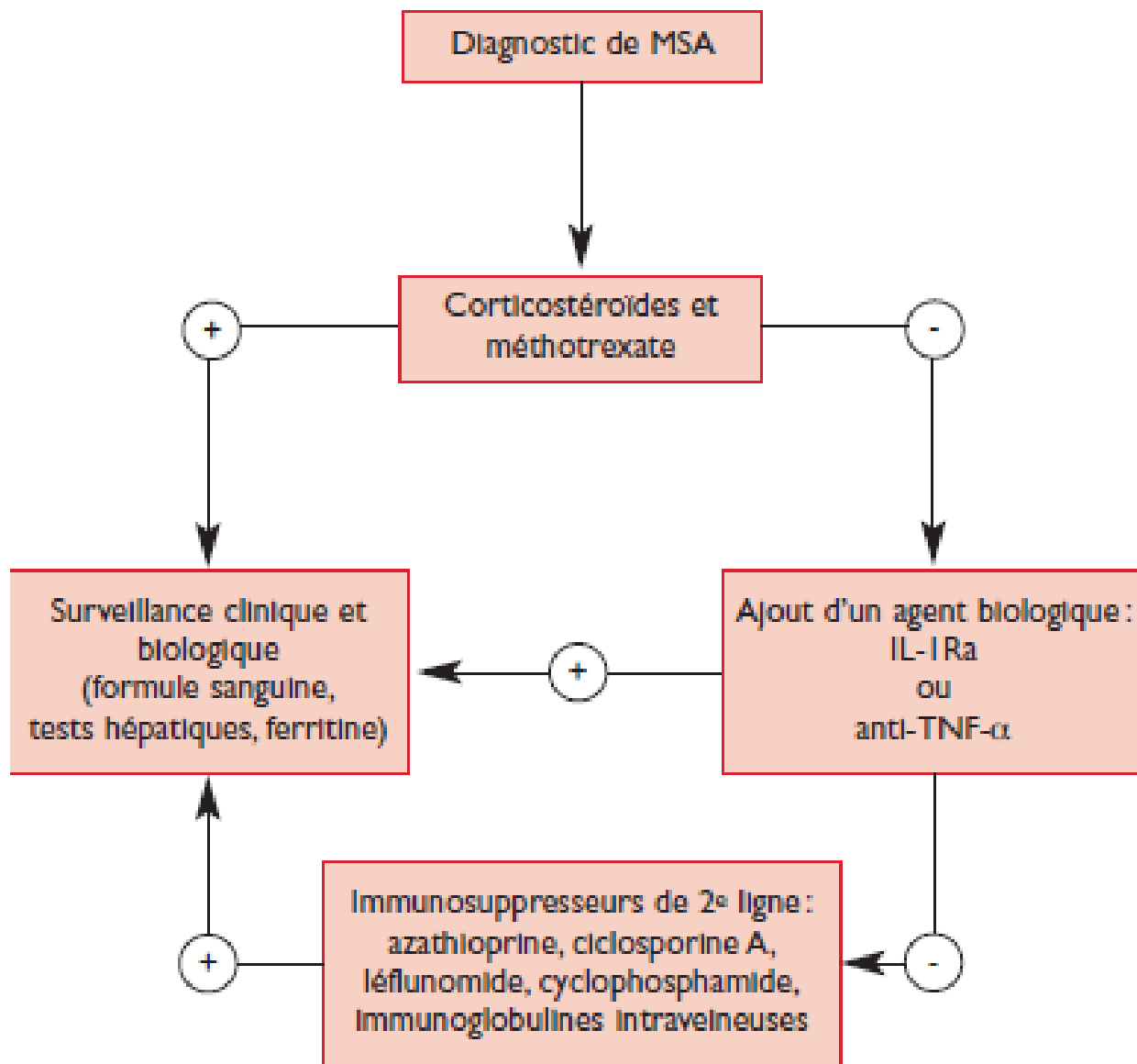


Figure 21 : Schéma thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte (MSA) [131]

V. Discussion de nos résultats :

1. Données épidémiologiques :

1.1. Age des malades :

L'âge moyen au début de la maladie dans notre série était de 34 ans avec une prédominance chez le sujet jeune. Le début le plus précoce a été enregistré à 16 ans et le plus tardif à 64 ans. L'âge de début dans notre série est comparable aux autres séries [132, 133,134].

Tableau IX : La Comparaison de l'âge

La série	L'année d'étude	Nombre de patients	La moyenne d'âge (ans)
Réda Mounir [132]	2011	19	26
Zhenzhen Liu et al [133]	2015	75	29
Franchini et al [134]	2010	66	30
Notre série	2019	24	34

1.2. Sexe des malades :

Les deux sexes semblent être atteints de façon équivalente bien qu'il existait une légère prépondérance féminine dans notre étude, et qui a été retrouvée dans d'autres études : 52,2% ont été des femmes pour Ohta et al. [135] et 67,6% pour Pouchot et al. [12].

Le sexe ratio dans notre série est de 1,6 (15 femmes/9 hommes). Dans l'étude faite à Rabat le sexe ratio (10 hommes/9 femmes) était de 1.11 avec une légère prédominance masculine insignifiante [132].

Dans une étude récente de Gerfaud; à propos de 57 patients atteints de MSA, le sex-ratio est estimé à (30 femmes/ 27 hommes): 1.11 [123]. Il n'existe pas de variation saisonnière dans l'apparition de la maladie, ni de description de formes familiales de la maladie.

Tableau X : Comparaison des Sex-ratio

Série	L'année de l'étude	Nombre de patients	Sex-ratio
Gerfaud-Valentin et al [123]	2014	57	30/27 =1.1
Zhenzhen Liu et al [133]	2015	75	44/31=1.4
Cagatay et al (n=84) [136]	2009	84	59/25=2.36
Franchini el al [134]	2010	66	38/20=1.9
Riera et al [137]	2011	41	25/16=1.5
Réda Mounir [132]	2011	19	9/10=0.9
Notre série	2018	24	1.6

2. Donnée cliniques :

2.1. Motif de consultation :

Le signe fonctionnel le plus fréquemment retrouvé ayant motivé la consultation de nos malades était les poly arthralgies fébriles dans 70%, chose également retrouvée dans la série de Zhenzhen Liu et al [133] et de Riera et al [137]

2.2. Âge de début :

Aucun de nos patients n'a présenté un épisode similaire avant l'âge de 16 ans, tandis que 18 cas ont débuté la maladie entre 16 et 35 ans .Pour l'étude réalisée à Rabat sur 19 observations [132], 17 patients ont eu un début de la maladie entre 16 et 35 ans, ce qui rejoint la série de Gerfaud -valentin [123] (52%) et Cagatay et al (54%) [137].

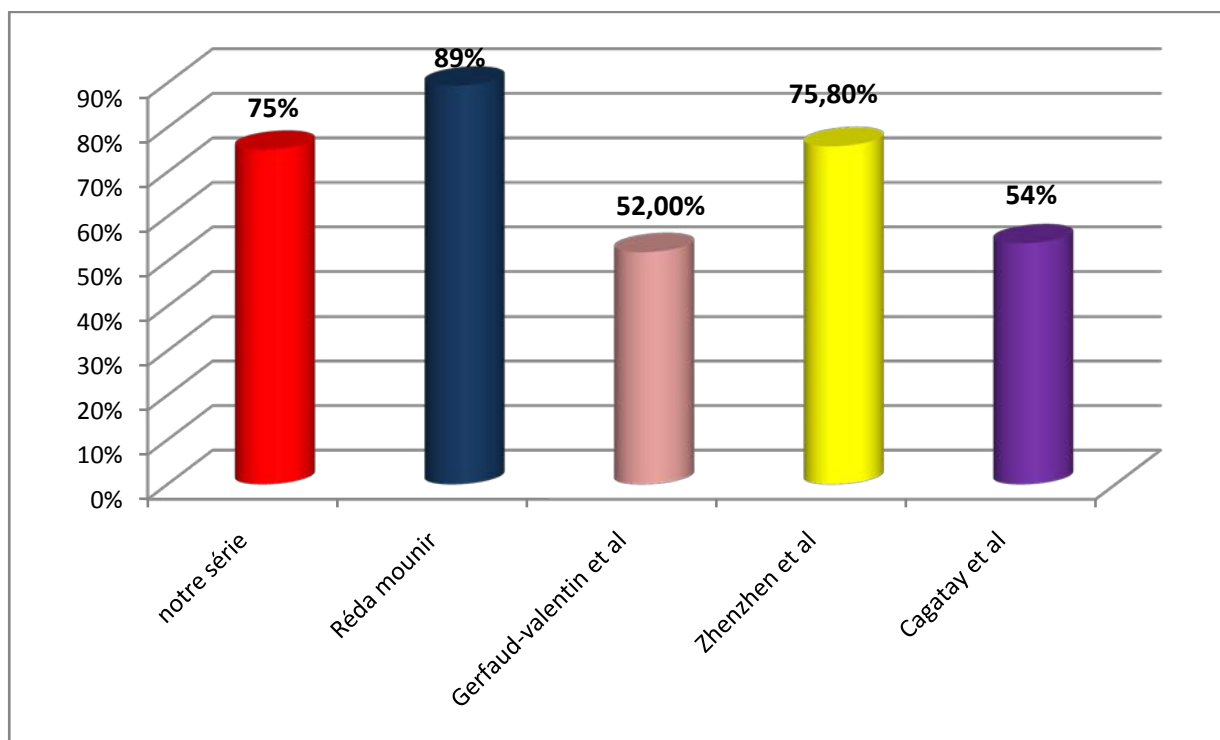


Figure 22 : Pourcentage des patients ayant un début de MSA entre 16 et 35 ans,

Comparé aux données de la littérature.

2.3. La fièvre :

La fièvre est un signe quasi-constant de la MSA, cette dernière, représente 3 à 20% des fièvres d'origine indéterminée dans les services de médecine interne [21, 22]. Dans notre série, elle a été retrouvée chez tous nos patients (100%) ; Nos résultats sont concordants à ceux de la littérature : selon Pouchot et al. [92] et Ohta et al. [14] elle est retrouvée dans 100% des cas, 95% des cas selon Gerfaud-Valentin [123] et 93,8% pour Masson et al. [28].

Elle est la raison pour laquelle la maladie de Still est souvent confondue à une maladie infectieuse aboutissant à l'utilisation d'antibiothérapie de façon empirique même si, comme dans notre série, l'enquête infectieuse réalisée a été négative.

2.4. L'atteinte articulaire :

c'était le motif de consultation le plus fréquent dans notre série, 20 patients (91,6%) avaient des arthralgies inflammatoires, bilatérales et symétriques, rejoignant les données de la littérature avec un pourcentage de 99,6% des cas d'après Otha et al [10], et 94% des cas d'après A. Zaghdoudi et al [139] .

La présence d'arthrite au cours de la MSA n'est pas exceptionnelle, mais dans notre série 37.5% des cas seulement avaient une polyarthrite contrariant l'étude Otha et al [7] ou elle a été retrouvée dans 94 %.

Tableau XI : Fréquence des localisations articulaires :

	Pouchot (62 cas) [23]	Wouters (45cas) [56]	Ben Taarit (11 cas) [140]	Notre série
Epaules	40	46	14.2	64.2
Coudes	44	8	71	63.6
Poignet	73	81	85	77.2
MCP	35	31	57	68.1
IPP	47	38	29	59
IPD	10	35	0	36.3
Genou	82	38	85	72.7
Cheville	55	23	43	50

La destruction articulaire est une complication très redoutable au cours de MSA, ainsi, sur 18 patients suivis par Cabane et al. 13 ont eu des prothèses de la hanche [30] ; les ankyloses ont été retrouvées chez 12 patients sur 24, dans la série de Cush et al [91]. Tandis que, Dans notre série, une seule patiente a présenté une destruction articulaire minime constatée au niveau des poignets au moment du diagnostic, et cela peut être expliqué par un retard diagnostique vu que la patiente avait 52 ans au moment du diagnostic.

2.5. Eruption cutanée :

Chez nos patients l'éruption cutanée est retrouvée dans 16 observations (66.66%), à type de rash cutané, rose saumon, concomitant aux poussées fébriles localisé surtout au niveau du visage , dos , tronc et la racine des membres , prurigineux chez 3 patients de notre série .

Deux patientes ont présenté des lésions persistantes et ont bénéficié d'une biopsie cutanée montrant une vascularite leucocytoclasique, qui est une inflammation des vaisseaux de petits calibre caractérisée par un infiltrats inflammatoire associé à une leucocytoclasie et une nécrose fibrinoïde Ce type d'éruption cutanée persistante peut représenter une manifestation spécifique de la MSA et un marqueur possible sa gravité [141].

Nos résultats sont semblable à ceux Gerfaud-Valentin qui a retrouvé une éruption cutanée chez 77% [123], et de Zaghdoudi qui a retrouvé un rash cutané maculopapuleux fugace typique localisé préférentiellement au niveau du visage, des avant bras et des cuisses (55 %) [139].

2.6. L'atteinte musculaire :

En effet ,16 (66.66%) de nos patients ont présenté des myalgies diffuses concomitantes aux pics fébriles d'intensité variable. tandis que dans l'étude de Mahfoudi sur 14 patients ; 5 malades (35.7%) seulement avait des myalgies. [142]

2.7. Les signes digestifs

- **L'hépatomégalie** a été retrouvée dans 41 % des cas selon Ohta et Yamaguchi [10], dans notre série, 7 (29.1%) patients ont une hépatomégalie homogène de diagnostic échographique, dans la moitié des cas, des perturbations du bilan hépatique, essentiellement à type de cytolysse modérée, ont été retrouvées. Dans l'étude de Masson portant sur 65 malades, 29 présentaient une cytolysse associée 15 fois à une cholestase anictérique [28, 41]. Selon Gerfaud, l'hépatomégalie a été retrouvée chez 21 % des cas [23].

- **Pour les adénopathies**, elles ont été présentes dans 60 % des cas selon Gerfaud [8] et 47 à 74% des cas selon d'autres études [28, 26]. Elles ont été retrouvées chez 4 Cas de notre série (16.6%) tandis que **La douleur abdominale** a été présente chez 5 patients (20.8%).

Ces patients n'ont pas bénéficié d'une biopsie ganglionnaire étant donné qu'il y avait assez d'arguments en faveur du diagnostic de MSA.

- **Une splénomégalie** n'est pas exceptionnelle dans la MSA, elle est présente dans 52% des cas selon Ohta et al [59], et chez 30 % des patients du Gerfaud-Valentin [123].

Trois patients (12.5%) de notre série avait une Splénomégalie diagnostiqué l'ors d'une échographie abdominale.

2.8. L'atteinte pulmonaire

La maladie de Still peut se manifester par une atteinte pulmonaire selon les séries d'Ohta et al. [10] et de Pouchot et al. [26] 24% et 53 % respectivement avaient une atteinte respiratoire. Aucun de nos patients n'a présenté une atteinte pulmonaire.

Dans la série de Masson, la pleurésie est associée 6 fois sur 10 à une péricardite [28].

2.9. L'atteinte cardiaque

Les trois tuniques du cœur peuvent être touché l'or d'une Poussé de la maladie, la péricardite est l'atteinte la plus fréquente, elle est présente dans 28% selon Ohta et al. [10], à 37% selon Pouchot et al. [55]). Dans notre série 2 patients (8.33%) avaient présenté une atteinte cardiaque sous forme de péricardite.

La myocardite est rarement décrite au cours de la MSA plus rare (4,6% selon l'étude de Masson et al. [28])

Aucun de nos patients n'a présenté une myocardite.

2.10. La douleur pharyngée :

Les douleurs pharyngée été observé chez 29.1% de nos patients. Riera et al en rapportaient un pourcentage de 90.2%. [137] .Cette atteinte est sous représentée dans notre série, peut-être à cause du faite qu'elle n'est pas systématiquement notée dans les dossiers (caractère rétrospective de l'étude).

2.11. Tableau récapitulatif des signes cliniques:

Tableau XII : Signes cliniques de MSA comparés aux données de la littérature

Pourcentage de : (%)	Riera et al (41 cas) [137]	Otha et al (228 cas)[10]	Gerfaud-valentin et al(57 cas) [123]	Franchini et al (76cas) [134]	Zhenzhen Liu [133]	Réda Mounir (19 cas) [132]	Notre étude 24 cas
Homme/femme	15/25	135/178	27/30		16/45	47	9/15
Episode similaire avant 16 ans	-	18,9	-	-	-	15	-
Fièvre > 39°C	100	95,7	95	100	96	100	100
Rash typique	77	88,5	77	58	78.67	68	66.6
Manifestations articulaires	95	99,6	95	94	57.33	78	91.6
Myalgies	NC	NC	44	68	NC	37	66.6
Mal de gorge	90.2	57,9	53	62	49.3	84	29.1
Hépatomégalie	NC	40,6	21	-	NC	5	29.1
Splénomégalie	17	51,7	30	30	18.67	10	12.5
Lymphadénopathie	41.5	60,3	60	-	52.5	15	16.6
Pleurésie	14.6	24,6	18	24	14.67	47	0
Péricardite	12	27,8	19	24	8	42	8.33
Myocardite	NC	NC	-	-	NC	5	-
Douleurs abdominales	NC	13,2	-	-	NC	5	20.8

3. Donnés paracliniques :

3.1. Vitesse de Sédimentation :

- La VS a été accéléré (VS>40 mm) chez 20 patients (83%) de notre étude, pareil que l'étude de Pouchot et Al [74] avec un pourcentage de 100% et de 77.5% selon Yamaguchi et Al [51];
- 60% de nos malades (12 cas) ont présenté une VS supérieure à 80 mm rejoignant les études de Ben Taarit et Al [140] avec un pourcentage de 90%.

3.2. Protéine-C réactive :

La CRP est un marqueur précoce mais non spécifique de l'inflammation. Normale, elle est inférieure à 5mg/l. Elle a été demandée et dosée chez l'ensemble de nos patients, et été positive dans tous les cas rejoignant l'étude de Gerfaud ou la CRP était élevée dans 98 % [123]. Et l'étude de Riera et al ou la CRP a été élevée dans 100 % des cas [137].

3.3. Numération de la Formule Sanguine :

La NFS a été demandée et faite systématiquement pour tous les patients.

- L'hyperleucocytose correspond à l'augmentation du taux des leucocytes (taux normal : entre 4000 et 10 000 éléments), ce fut le cas pour 58% de nos patients, avec une valeur moyenne de 17318 éléments/mm³, l'hyperleucocytose dans notre série a été à prédominance PNN (>80%). Dans l'étude récente de Gerfaud de 2014, 41 patients (72 %) sur 57 avaient présenté une hyperleucocytose [8].
- Dans l'étude canadienne de Pouchot et al, 18% des patients ont présenté une leucocytose supérieure à 18 000 GB/mm³ [60] concordant à nos résultats (25% des patients).
- Une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl a été présente chez 10 patients de notre série (41.6%), résultats aussi trouvés dans la série de Yamaguchi et al (58.8%) [51] et de Pouchot et al (67.6%) [74].

- La NFS de notre patients a révélé une hyperplaquettose (>400000/mm) chez 4 patients (16%), chose aussi retrouvé dans les autres études notamment celle de Mounir Réda [132].
- Un seul patient a présenté un syndrome d'activation macrophagique (SAM) retenue devant une pancytopénie : une anémie à 5.2 g/dl, une leucopénie à 990 élément/mm³ et une thrombopénie à 25000 g/l ; un taux élevé de LDH =658 U/l ; une hyponatrémie ; une ferritinémie à 2091yg/l et un myélogramme riche avec des macrophages activés. Cela peut être dû aux niveaux très élevés de ferritine sérique rencontrés dans la maladie de Still qui reflètent la présence d'une hyperactivité histiocytaire pouvant parfois conduire à un syndrome hémophagocytaire [29].

3.4. Bilan hépatique :

Le bilan Hépatique est souvent perturbé l'ors de la MSA à type de cytolysé hépatique; chose retrouvée dans notre série chez 14 patients (58%), qui avaient une cytolysé hépatique à trois fois la Normal chez onze patients.

Dans l'étude Ben Taarit [140] 7 patients sur 11 (63%) ont présenté une cytolysé hépatique et Selon Gerfaud; 27 patients souffraient d'une cytolysé associée ou non à une cholestase [8].

3.5. Ferritinémie :

C'est un marqueur diagnostique important, considéré par certains comme un bon reflet de l'activité de la maladie [143]. Généralement son taux s'élève, chose observée chez 100% de nos patients.

Alors que la ferritine totale augmente, le pourcentage de ferritine glycosylée s'effondre. Dans notre série, elle a pu être étudié chez 22 patients, 80% de ces patients avaient un taux effondrée de la fraction glycosylée (<20%) ;

Dans l'étude de Riera et al [137] 82% des patients avaient une ferritinémie >5 fois la normale et 28/37 patients avaient un Ferritine glycosylée <20%, tandis qu'elle était élevée chez 100% des patients de la série de Réda, avec une fraction glycosylée effondrée chez 84% des patients [132].

3.6. Les autres Bilans :

Le reste du bilan s'est avérés négatif spécialement le bilan immunologique et infectieux chez tous nos patients (100%), chose également retrouvée dans la littérature (tableau 13).

3.7. Tableau récapitulatif des signes paracliniques :

Tableau XIII : Les signes paracliniques de la MSA comparée aux donnés de la littérature :

	Gerfaud(57cas) [123]	d'Ota et al [10] (228cas)	Pouchot (62 cas) [26]	Kong et al [126] (104cas)	Réda mounir (19cas) [132]	Notre série (24 cas)
VS> 40mm/H	NC	96	100	96	73	83
CRP	98	NC	NC	92	100	100
Leucocytose > 10 000/mm ³	72	91	94	98	100	58
Granulocytose >80%	NC	35	88	NC	-	100
Hémoglobine <10 g/dl	50	68	68	NC	21	41.6
Plaquettes> 400000/mm ³	26	NC	62	NC	26	16
Anomalies hépatiques	47.4	71	76	62	37	58.3
Enzymes Musculaires Elevées	NC	NC	NC	NC	5	NC
Elevations des Immunoglobulines	NC	NC	NC	NC	-	-
Absence D'anticorps Antinucléaires	NC	93	89	100	100	100
Absence de facteur Rhumatoide	100	92	94	95	100	100

4. Traitement :

En plus des problèmes diagnostiques, la MSA se heurte également à un problème thérapeutique en raison des incertitudes étiopathogéniques. Les traitements les plus utilisés sont les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [3]

4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

L'Aspirine et l'Indométacine sont souvent utilisées de première intention. Leur efficacité est décrite chez 20% des cas d'après Otha [10].

Dans notre série, six patients ont été traité par des AINS avec une bonne évolution clinique et biologique.

4.2. Glucocorticoïdes :

Dans notre série cinq patient ont nécessité un recours à la corticothérapie après échec des AINS tandis que 18 (75%) patients les ont pris en première intention portant à 23 le nombre total des patients ayant pris des CTC à la dose initial de 1-1.5 mg/kg/j.

Douze patients (50%) de notre série ont bien évolué sous corticothérapie seule.

Dans la série de Ben Taarit el al [140] sur une série de 11 patients, le traitement initial a fait appel aux corticoïdes chez tous les malades, une corticothérapie a été prescrite d'emblée chez 8 malades (72%) et après échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 3 cas. La Corticothérapie a été prescrite également à la dose de 1-1,5 mg/Kg/j. Six patients ont bien évolué sous corticothérapie seul.

Une corticodépendance survient dans 45% des cas selon l'étude récente de Gerfaud-valentin [144]; chez nos patients elle a été objectivée chez 4 patients (17.3%) ; Dans l'étude rétrospective publiée par Gerfaud-Valentin en 2014; une corticothérapie seule a été suffisante chez 16 patients sur 57 [8].

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de still de l'étude

Dans l'article publié par Meriem Wahb en 2015 [145] La dose initiale recommandée est de 0,8 à 1mg/Kg/j d'équivalent prédinisonne en dose d'attaque de 4 à 6 semaines avant d'entamer une dégression progressive.

Tableau XIV : Rémission de la MSA sous corticoïdes seuls

La série	L'année de l'étude	Nombre de patients	Le Pourcentage en %
Mounir réda [132]	2011	19	68.4
Ben Taarit [140]	2002	11	54.5
Gerfaud-valentin [123]	2014	57	28
Notre série	2018	24	50

4.3. Immunosuppresseurs:

Le Méthotrexate est le traitement d'épargne cortisonique de choix, il a été utilisé chez onze patients de notre série (47%).

Dans la série de Gerfaud et al [123]; 20 patients (35 %) sur 57 ont favorablement répondu à l'association: corticoïdes + Méthotrexate, et un seul patient de la même série avait bénéficié d'une rémission sous Méthotrexate seul [8].

Dans la série de Rabat; 2 patients sur 4 (série de 19 cas) ayant reçu des doses de Méthotrexate se sont améliorés par l'association corticoïdes, Méthotrexate [132].

Tableau XV : Rémission de la MSA sous corticoïdes + Méthotrexate

L'étude	L'année de l'étude	Nombre de patients	Pourcentage en %
Gerfaud-valentin et al [123]	2014	57	35
Réda Mounir [132]	2011	19	50
Fautrel et al [146]	1999	26	69
Ben Taarit et al [140]	2002	11	66
Notre Série	2018	24	36.3

4.4. La biothérapie

C'est le traitement de choix pour les MSA réfractaire.

Dans la série de Puechal X. incluant 14 patients souffrant de MSA réfractaires: une bonne réponse a été observée chez neuf patients (64 %) et une rémission chez huit (57 %) sous tocilizumab [147].

En 2014, Ortiz-Sanjuán et al incluant 34 patients atteints de MSA articulaire réfractaire [148]. 50% des patients étaient en échec d'une biothérapie [Anti-TNF- α ou Anakinra] ; Une disparition des symptômes articulaires a été notée chez 68% des patients avec une nette amélioration des signes systémiques et biologique associés, et une épargne cortisonique à 12 mois de traitement sous le Tocilizumab.

Tableau XVI : Principales études évaluant l'efficacité de la biothérapie dans le traitement de la MSA [82]:

Author	Year	Country	Study design	Patients	Biologic drug used	Clinical Response
IL-1 blockade						
Lequerre et al. [191]	2008	France	Observational study	15	Anakinra	73.3%
Laskari et al. [197]	2011	Greece	Observational study	25	Anakinra	96%
Nordstrom et al. [196]	2012	Finland, Norway, Sweden	Randomised study	12	Anakinra	50%
Iliou et al. [190]	2012	Greece	Observational study	10	Anakinra	100%
Giampietro et al. [189]	2013	France	Observational study	28	Anakinra	85.7%
Gerfaud-Valentin et al. [95]	2014	France	Observational study	6	Anakinra	83.3%
Cavalli et al. [187]	2015	Italy	Observational study	16	Anakinra	100%
RossiSemeraro et al. [192]	2015	France	Observational study	35	Anakinra	88.6%
Ortiz-Sanjuán F et al. [194]	2015	Spain	Observational Study	41	Anakinra	46.3%
Dall'Ara et al. [188]	2016	Italy	Observational study	11	Anakinra	100%
Vitale et al. [193]	2016	Italy	Observational study	78	Anakinra	91.1%
Sfriso et al. [10]	2016	Italy	Observational study	35	Anakinra	94.3%
Colafrancesco et al. [198]	2017	Italy	Observational study	140	Anakinra	81.4%
TNF blockade						
Husni et al. [210]	2002	USA	Observational study	12	TNFi	58.3%
Fautrel et al. [214]	2005	France	Observational study	20	TNFi	85%
Sfriso et al. [10]	2016	Italy	Observational study	41	TNFi	46.3%

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de still de l'étude

IL-6 blockade						
Puèchal et al. [205]	2011	France	Observational study	14	Tocilizumab	78.6%
Suematsu et al. [207]	2012	Japan	Observational study	12	Tocilizumab	91.66%
Elkayam et al. [209]	2013	Israel	Observational study	15	Tocilizumab	100%
Bannai et al. [202]	2014	Japan	Observational study	7	Tocilizumab	100%
Cipriani et al. [208]	2014	Italy	Observational study	11	Tocilizumab	100%
Ortiz-Sanjuán F et al. [194]	2014	Spain	Observational study	34	Tocilizumab	64.7%
Song et al. [204]	2016	Korea	Observational study	14	Tocilizumab	85.7%
Li et al. [203]	2017	China	Observational study	8	Tocilizumab	100%
IL-18 blockade						
Gabay et al. [215]	2018	France, Germany, Switzerland	Randomised study	23	Tadekinig alfa	47.8%

I. Profil évolutif :

Dans notre série, aucun patient n'a présenté une forme monocyclique, contrairement aux autres séries où 19 à 34 % des patients ont présenté cette évolution [35, 26, 28, 70].

Vingt et un patients (87.5%) de notre série ont présenté une forme polycyclique, cette évolution est retrouvée chez 10 à 41 % des patients selon la littérature [35, 26, 28].

La forme permanente a été constatée chez une seule patiente (4%), mais selon la littérature cette forme intéresse 35 à 67 % des patients selon les séries [123, 5].

Néanmoins deux patients ont été perdus de vue après le premier épisode.

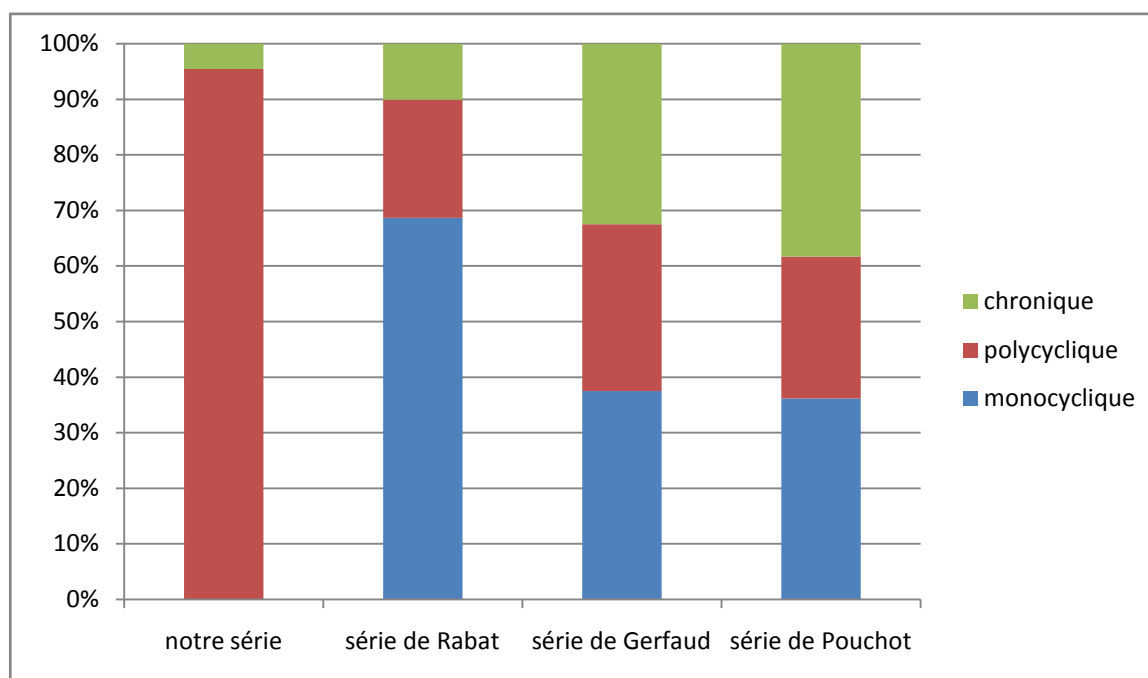
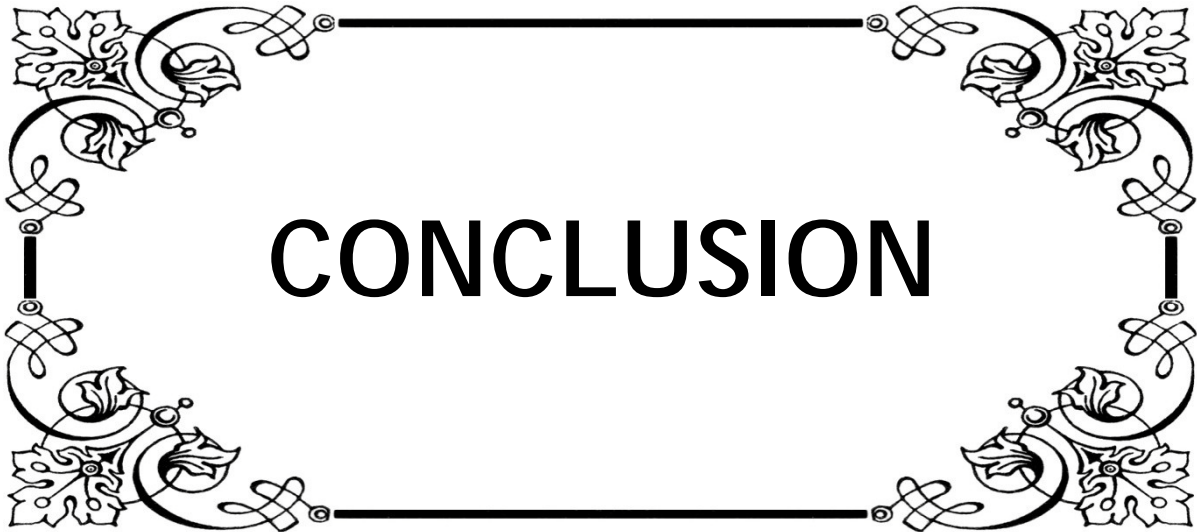


Figure 23 : Formes évolutives des patients de notre série comparées à celles d'autres études.



CONCLUSION

La maladie de Still de l'adulte est donc une maladie sous estimée et extrêmement polymorphe, touchant surtout l'adulte jeune de 16 à 35 ans, avec une légère prédominance féminine.

C'est une maladie à physiopathologie complexe et mal connue mais l'identification de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la pathogénie de la maladie constitue une avancée thérapeutique majeure.

Dans notre étude les poly arthralgies fébriles étaient le signe clinique le plus fréquent, associé ou non à une éruption cutanée évanescence mais aussi persistante ayant nécessité une biopsie cutanée chez deux patientes.

La MSA peut se manifester par une atteinte digestive notamment l'hépatomégalie et la splénomégalie, mais aussi par une atteinte parenchymateuse particulièrement la péricardite qui a été objectivée chez deux patients.

Le bilan biologique a été perturbé, on a retrouvé une hyperleucocytose à PNN, une ferritinémie très élevée avec fraction glycosylée effondrée et une perturbation des tests hépatiques et dans un seul cas un syndrome d'activation macrophagique. Cependant, aucune de ces manifestations n'est spécifique et malgré l'élaboration de divers critères de classification, la MSA reste un diagnostic d'exclusion.

La MSA reste une pathologie à pronostic généralement favorable malgré les destructions articulaires, les états de choc, l'amylose, et les autres complications.

Le traitement a reposé initialement sur les AINS ou les corticoïdes comme traitement de première ligne, et, dans les formes résistantes, le Méthotrexate été le traitement de choix. Pour les formes réfractaires Le tocilizumab a montré une grande efficacité chez nos quatre patients, avec une bonne évolution clinique et biologique. L'évolution a été dominée par la forme polycyclique



RESUMES

Résumé

Nous avons réalisé une étude rétrospective a propos de la maladie de Still de l'adulte au sein du service de Médecine interne et de Rhumatologie du centre hospitalier universitaire Med VI Marrakech, s'étalant du début de janvier 2010 à la fin de décembre 2018.

24 dossiers ont été retenus, il s'agissait de 15 femmes et 9 hommes soit un sex-ratio de 0.6, d'âge moyen de 34 ans.

Sur le plan clinique, tous nos patients étaient fébriles avec des arthralgies inflammatoires dans 91.6% et des éruptions cutanées dans 66.6% des cas. Une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies et une péricardite ont été aussi retrouvées à des fréquences moindres.

Sur le Plan biologique, L'hyperferritinémie a été retrouvée chez tous nos patients et sa fraction glycosylée était effondrée chez 20 patients .Le bilan hépatique a été perturbé chez 14 patients.

Sur le plan thérapeutique la prise en charge n'est pas très bien codifiée. Le traitement repose initialement sur les AINS et les corticoïdes ; la majorité des patients ont été mis sous corticoïdes associés au Méthotrexate (chez 11 patients). Quatre cas réfractaires ont répondu favorablement à un traitement par Tocilizumab. L'évolution était majoritairement polycyclique dans 87.5% et favorable dans tous les cas.

Cette étude nous a permis d'analyser les différentes volets de la maladie de Still, du diagnostic à la prise en charge .Même avec un pronostic favorable, elle peut engager le pronostic fonctionnel et vital des patients d'où la nécessité d'une meilleur connaissance de la maladie et d'une prise en charge précoce afin d'améliorer son pronostic.

Abstract

We carried out a retrospective study about Adult onset Still's disease within the department of Internal Medicine and Rheumatology of the Med VI Marrakech University Hospital Center, from early January 2010 to the end of December 2018.

24 cases were selected, 15 women and 9 men, a sex ratio of 0.6, with a mean age of 34 years.

Clinically, all our patients were feverish with inflammatory arthralgia in 91.6% and a rash in 66.6% of cases. Hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy and pericarditis were also isolated at lower frequencies.

From a biological point of view, hyperferritinemia was found in all our patients and its glycosylated fraction collapsed in 20 patients. The liver test was disrupted in 14 patients.

Therapeutic management is not very well codified. Treatment is initially based on NSAIDs and corticosteroids; the majority of patients were on corticosteroids associated with Méthotrexate (in 11 patients). Four refractory cases responded favorably to treatment with Tocilizumab. The evolution was predominantly ponlycyclic In 70.8% and favorable in all cases.

This study allowed us to analyze the different aspects of Still's disease, from diagnosis to management. Even with a favorable prognosis, it can engage the functional and vital prognosis of patients, hence the need for better treatment. Even with a favorable prognosis, it can engage the functional and vital prognosis of patients hence the need for a better knowledge of the disease and early management to improve its prognosis.

ملخص

في هذا العمل، قمنا بدراسة رجعية حول مرض ستيل عند البالغين في مصلحة الأمراض الباطنية و أمراض المفاصل التابعتين للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش و ذلك من بداية شهر يناير 2010 إلى نهاية دجنبر لسنة 2018.

شملت دراستنا 24 ملفا طبيا، ضمنهم 14 امرأة و 9 رجال مع مؤشر الجنس يساوي 0.6 و متوسط العمر 34 سنة.

على مستوى الملاحظات السريرية، كان كل مرضانا مصابون بالحمى مع وجود التهابات في المفاصل عند 91.6% منهم و أعراض جلدية عند 66.6%. تضخم الكبد و الطحال و العقد اللمفية و التهاب غشاء القلب وجدت بنسب أقل.

على المستوى البيولوجي، تم اكتشاف ارتفاع نسبة الفيريتين في الدم عند كل الحالات و كانت الجزيئة الكليكلية منخفضة عند 20 منهم. كانت مؤشرات الكبد غير معتدلة عند 14 مريضا.

بالنسبة للعلاج، ليس هناك مراحل علاج مسطرة يعتمد العلاج أساسا على مضادات الالتهاب اللاستيرويدية و الستيروئيدات. معظم مرضانا استعملوا الستيروئيدات مع الميتوتريكسات . سجلنا أربع حالات غير مستجيبة للعلاج الأولي و استجابت للعلاج بالتوسيليزيماب. تميز تتبع المرضى بوجود تطور دوري عند 87.5% مع إيجابية في كل الحالات. تمكنا بفضل هذه الدراسة من تحليل مختلف زوايا مرض ستيل عند البالغين بدءا من التشخيص وصولا إلى العلاج و التتبع. و حتى مع وجود تطور إيجابي للمرض إلا أنه يهدد الجانب الوظيفي لجسم المريض و قد يؤدي للموت مما يجبر على ضرورة معرفة هذا المرض و علاجه في مرحله الأولية .



ANNEXES

Annexe 1

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

I. Identité :

*Nom et prénom : *Sexe : M /F *Numéro d'entrée

*Origine ethnique *Age : <16 ans 16-35 >35 ans

*Profession :

* Niveau socio-économique : Bas Moyen Haut

II. Date d'hospitalisation :

III. Motif d'hospitalisation :

IV. ATCD :

*Age de début des symptômes :(délai d'admission)

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

*terrain atopique :

*Consanguinité :oui/non

*Vaccination contre : -la rougeole :oui/non -la rubéole :oui/non

*Prise médicamenteuse : oui /non

ATCD médicaux-chirurgicaux :

* Diabète : oui /non

*HTA : oui /non

*Maladies infectieuses : oui /non

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de still de l'étude

*ATCD personnel ou familial de Maladies de système :

*PR : oui /non

*Lupus (LED) : oui /non

*Psoriasis :oui /non

*Pathologies digestives :oui /non

* Behçet : oui /non

* Sarcoïdose : oui /non

*Érythème noueux : oui /non

*SEP : oui /non

*Sclérodemie : oui /non

*ATCD de chirurgie : oui /non

***Présence ou ATCD de :**

*Toux tenace ou infection respiratoire : oui /non

*Brûlures mictionnelle: oui /non

*Raideur, douleur articulaire : oui /non

V. Clinique :

1. Examen général :

TA :

Fc: FR :

fièvre : oui /non

si oui : Durée :

OMI : oui /non

Perte de poids : oui /non

Éruption cutanée:oui /non

ADP : oui /non si oui : siège Nombre

2. Examen ostéo-Articulaire:

arthralgie :oui /non

myalgie :oui /non

-AINS : Oui /Non Type :.....

Dose :.....

-Corticoïdes : Oui /Non Type : Local :..... Général :..... Dose :.....

-Methotrexate : Oui/non Dose :

-Sels d'ors : Oui /Non Dose:.....

-Hydroxychloroquine:Oui/Non Dose:.....

-Sulfasalazine :Oui/Non Dose:.....

-Cyclophosphamides :Oui/Non Dose :.....

-Immunoglobulines intraveineuses:Oui/Non Dose :.....

-Anti TNF alpha:Oui/Non Dose:.....

-Inhibiteur de l'interleukine-6 :Oui /Non

2. Autres traitement :

VIII. Evolution :

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

IX. Effets indésirables des médicaments employés

Annexe II :

Tableau : Proposition de bilan diagnostic devant une suspicion de MSA.

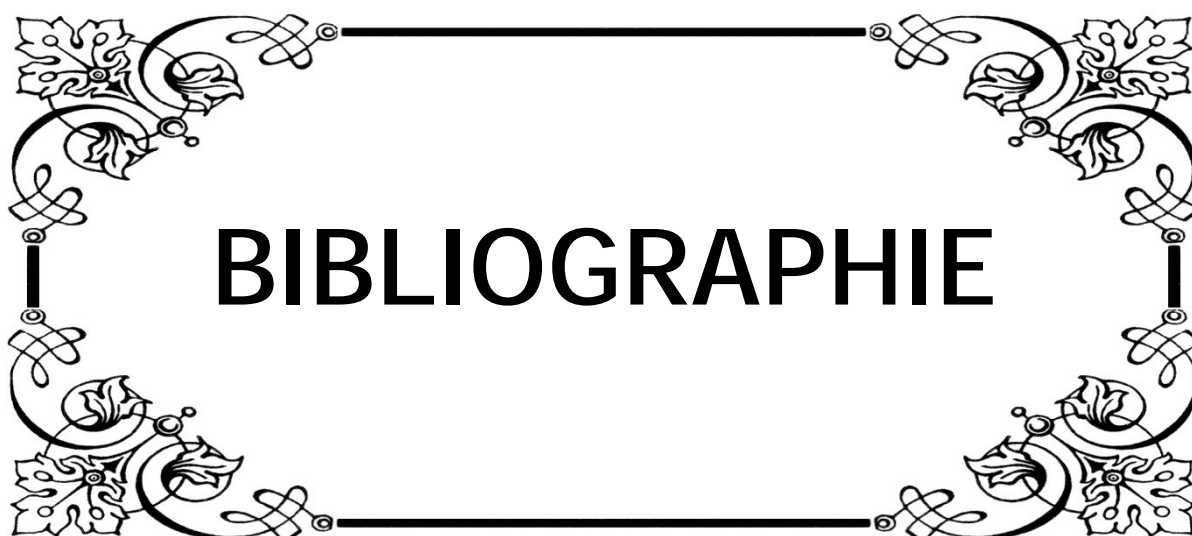
Examens complémentaires	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Biologie		
NFS, plaquettes, frottis	x	
Hémostase (Taux de Prothrombine, Temps de Céphaline Activée)	x	
Fibrinogène, D-dimères, produits de dégradation de la fibrine (PDF)		x si suspicion CIVD
Ionogramme sanguin, urée, créatininémie	x	
Transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, γ glutamyl transférase, bilirubine	x	
Lactate déshydrogénase (LDH)	x	
Ferritinémie, ferritine glycosylée	x	
Créatine kinase (CK)	x	
Electrophorèse des protides sériques	x	
C réactive protéine (CRP)	x	
Triglycéridémie		x si suspicion SAM
Examens microbiologiques		
Hémocultures, examen cyto-bactériologique des urines	x	
Sérologies virales : VIH, VHB, VHC, EBV, CMV	x	
Sérologies virales : HSV, parvo-B19, coxsackie, rubéole, rougeole		x selon contexte
PCR EBV, CMV, HSV		x selon contexte
Sérologies bactérienne : brucellose, syphilis, yersiniose, Mycoplasma pneumoniae		x selon contexte
Sérologies parasitaires : toxoplasmose		x selon contexte
Recherche tuberculose (BK crachats, tubages, ...), quantiféron		x selon contexte
Recherche maladie de Whipple (coloration PAS, salives, selles, duodénum)		x selon contexte

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de Still de l'étude

Examens immunologiques		
Facteurs anti-nucléaires, Ac anti-ADN, Ac anti-ECT, complément C3 C4 CH50	x	
Facteurs rhumatoïdes, Ac anti-peptides citrullinés (ACPA)	x	
Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)	x	
Immunofixation du sang et chaînes légères libres sanguines, b2 microglobulinémie		x
Ponction articulaire	x si arthrite	
Cytologie - Biopsie		
Myélogramme		x si suspicion SAM
Biopsie ostéo-médullaire (BOM)		x si suspicion hémopathie
Biopsie ganglionnaire		x si adénopathies asymétriques ou indurées
Biopsie artère temporale (BAT)		x si céphalées
Biopsie glandes salivaires accessoires (BGSA)		x si syndrome sec clinique ou éléments pour une sarcoïdose
Imagerie		
Scanner thoraco-abdomino-pelvienne	x	
Echographie cardiaque trans-thoracique		X
Echographie cardiaque trans-oesophagienne		x si élément pour une endocardite
TEP scanner		x si doute sur un cancer profond ou une vascularite
Radiographies Mains + poignets Face / Avant-pieds Face / Bassin	x si	

Profil clinique, thérapeutique et évolutif la maladie de still de l'étude

Face	polyarthrite	
Radiographie des articulations touchées	x si polyarthrite	
Echographie articulaire : mains + poignets, avant pieds, autres articulations touchées	x si polyarthrite	
Radiographie sinus et panoramique dentaire		x si fièvre prolongée
Examens génétiques (après précision de l'origine de patient et réalisation d'un arbre généalogique)		
Discussion lors d'une RCP de CRM (CEREMAIA ou RAISE) ou de la filière FAIR		
Si CRP élevée, fièvre et origine méditerranéenne : discussion séquençage MEFV exon 10		X
Si patient non méditerranéen et fièvre durant plus de 7 jours : discuter séquençage TNFRSF1A exons 2-4		X
Si fièvre >10 jours, inflammation et urticaire /dermatose neutrophilique : discuter séquençage de type NGS		X
si forme familiale: discuter un séquençage d'exome		X



BIBLIOGRAPHIE

1. **Still G.F.**
On a form of chronic joint disease in children.
Archives of disease in childhood. 1947; 16: p. 156–165.
2. **Bywaters. E.G.**
Still's disease in the adult.
Annals of the rheumatic disease. 1971 ; 30: p. 121–133.
3. **Pouchot, J. And B. Fautrel,**
Traité des maladies et syndromes systémiques
5éme éd. 2008, Flammarion Médecine–Science : Paris. p. 1249–1263.
4. **Bruno Fautrel**
PNDS de la Maladie de STILL de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte
Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire CeRéMAIA / 2017
5. **Efthimiou, P., P.K. Paik, And L. Bielory,**
Diagnosis and management of adult onset Still's disease.
Annals of the rheumatic diseases, 2006. 65: p. 564–572.
6. **Bonnet F, Algayres Jp, Coutan G , R Richard, P Schmoor, H Bili, JP Daly**
Maladie de Still du sujet âgé.
Rev Méd Interne, 1997 ; 18 : 170–171.
7. **Wouters J, Van De Putte L.B.A et JACQUES M. G.**
Adult onset still's disease in the elderly: a report of two cases.
J Rheumatol, 1985 ; 12 :791–793.
8. **Bonnet F, Algayres Jp, Coutan G E**
Maladie de still du sujet âgé.
Rev Méd Interne, 1997 ; 18 : 170–171.

9. **Pouchot J.**
Peut-on encore parler de syndrome de Wissler–Fanconi
Revue de Médecine Interne, 2002 ; 23,3 : 257–258.
10. **Ohta A, Yamaguchi M, Kanedka H, Nagayoshi T et Hiida M**
Adult Still's disease: review of 228 cases from the litterature.
Journal of Rhumatologie, 1987;14: 1139–1146.
11. **Gerfaud–Valentina M, Sève P, Hot A, Broussole C, Jamilloux Y.**
Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la
maladie de Still de l'adulte.
Rev med int 36 (2015) 319–327.
12. **Fautrel B.**
Adult–onset Still disease. Best Practice and Research
Clinical Rhumatology, 2008; 22(5): p. 773–792.
13. **Matsui K, Tsuchida T**
Highserum level of macrophage–colony stimulating factor (M–CSF) in adult onsetStill's
disease.
Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 477–8.
14. **Michot Jm, Hié M, Galicier L O. Lambotte, M. Michel , C. Bloch–Queyratf, O. Herminef**
Hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Rev Med Interne 2013; 34: 85–93.
15. **Chen Dy, Lin Cc, Chen Ym, Lan JI, Hung Wt, Chen Hh, Et Al.**
Involvement of TLR7 MyD88–dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult–
onset Still's disease.
Arthritis Res Ther 2013; 15:R39.
16. **Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N.**
Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult–onset Still's disease
and sepsis.
J Rheumatol 2010; 37:2369–76.

- 17. Carroll Hp, Paunovic V, Gadina M.**
Signalling inflammation and arthritis: crossed signals: the role of interleukin-15 and -18 in autoimmunity.
Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 1269-77.
- 18. Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N.**
Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult onset Still's disease.
Arthritis Rheu 2001; 44: 1716-7.
- 19. Chen Dy, Chen Ym, Lan JI, Lin Cc, Chen Hh, Hsieh Cw.**
Potential role of Th17cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease.
Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 2305-12.
- 20. Gning Sb, Diallo I, Mbaye N M, Fall C A, Ndiaye B, Fall M et Al .**
Maladie de Still de l'adulte: une observation à Dakar (Sénégal).
Med Trop 2011 ; 71 : 588-590.
- 21. Jc, Martínez-Banos D, Alcocer-Varela J.**
Adult-onset Still's disease the cause of fever of unknown origin.
Medicine (Baltimore) 2005; 84 : 331-7.
- 22. Robine A, Hot A, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P.**
Fever of unknown origin in the 2000s: Evaluation of 103 cases over eleven years.
Presse Med 2014 ; 43 : 233-40.
- 23. Reginato Aj, Schumacher Hr, Baker Dg, O'connor Cr, Ferreiros J.**
Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure.
Semin Arthritis Rheum 1987; 17: 39-57.
- 24. M.J. Kim¹, E.Y. Ahn¹, W. Hwang**
Association between fever pattern and clinical manifestations of adult-onset Still's disease: unbiased analysis using hierarchical clustering.
Clin Exp Rheumatol 2018; 36 (Suppl. 115): S74-S79.

25. **Esdaile Jm, Tannenbaum H, Hawkins D.**
Adult Still's disease.
Am J Med 1980; 68: 825–30.
26. **Pouchot J, Sampalis J, Beudet F , Carette S , Décary F , Sternbach M Et Al**
Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients.
Medicine, 1991 ;70,2 : 118–136.
27. **Reginato Aj, Scumacher Hr, Baker Dg**
Adult onset still's disease: experience in 23 patients and literature review with l emphasis
on organ failure.
Sem arthrites rheum, 1987; 17: 39–57.
28. **Masson C, Le Boët X, Liote F**
La maladie de Still de l'adulte: Manifestations et complications dans soixante cinq cas en
France.
Rev Rhum Mal Ostéoartic, 1995 ; 62 : 805– 814.
29. **Coffernils M, Soupart A, Pradier A, Feremans W , Nève P , Decaux G**
Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome.
J Rheumatol, 1992; 19: 1425–1427.
30. **Cabanej, Michona, Zizajmetal**
Comparaison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still' s disease, both
followed up for more than 10 years.
Ann Rheum Dis, 1990 ; 49 :283–285.
31. **Pouchot J, Kahn Mf, Vinceneux P.**
Maladie de Still de l'adulte. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies et
syndromes systémiques. 4^e edition Paris : Flammarion– Médecine–Sciences, 2000 : 449–
68.
32. **Moreno–Alvarez Mj, Citera G, Maldonado–Cocco Ja, Taratuto Al.**
Adult Still's disease and inflammatory myositis.
Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 659 61.

- 33. Samuels Aj, Berney Sn, Tourtellotte Cd, Artymyshyn R.**
Coexistence of adult onset Still's disease and polymyositis with rhabdomyolysis successfully treated with methotrexate and corticosteroids.
J Rheumatol 1989; 16: 685-7.
- 34. Cozzi, A., Papagrigoraki, A.**
Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature.
Clinical Rheumatology (2014), 35(5), 13771382.
- 35. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R , Mizushima H , Kashiwagi H Et Al.**
Adult's Still disease: multicenter survey of Japanese patients.
J Rheumatol 1990; 17: 1058-63.
- 36. Elezoglou Av, Giamarelos-Bourboulis E, Katsilambros N, Sfikakis Pp.**
Cutaneous vasculitis associated with mixed cryoglobulinemia in adult Still's disease. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 405-6.
- 37. Min Jk, Cho Cs, Kim Hy, Oh Ej.**
Bone marrow findings in patients with adult Still's disease.
Scand J Rheumatol 2003; 32: 119-21.
- 38. Wouters Jmgw, Van De Putte Lba.**
Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. Q J Med 1986; 235: 1055-65.
- 39. Van De Putte Lba, Wouters Jmgw.**
Adult-onset Still's disease.
Clin Rheumatol 1991; 5: 263-75
- 40. Pouchot Jacques.**
Maladie de Still de l'adulte.
Ann Méd Interne, 1998 ; 149,3 : 120-136.

- 41. Masson C, Le Boët X, Liote F**
La maladie de Still de l'adulte. II .Traitement, évolution, facteurs pronostiques.
Rev Rhum Mal Ostéoartic, 1995 ;62 : 815–824.
- 42. Dupuy O, Benefice S, Martin Y, Michel P, Flechaire A.**
Insuffisance hépato–cellulaire et douleurs abdominales pseudo–chirurgicales au cours d'une maladie de Still de l'adulte.
Rev Méd Interne 1993;14: 355–6.
- 43. Esdaile Jm, Tannenbaum H, Lough J, Hawkins D.**
Hepatic abnormalities in adult onset Still's disease.
J Rheumatol 1979; 6: 673–9.
- 44. Jacques Pouchot, Philippe Vinceneux**
Manifestations cliniques et biologiques de la maladie de Still de l'adulte.
Dossier médical interne.2004, Masson, Paris. Presse Med 2004; 33: 1012–8.
- 45. Algayre Jp, Daly Jp, Oppes B**
Manifestations hépatiques au cours de la maladie de Still.
Ann Méd Interne, 1998 ; 139 :475–481
- 46. Dominguez S, Grange Jd, Amiot X .**
la Maladie de Still révélée par une atteinte digestive.
Gastro Enterol Clin Biol, 1995; 19: 1059–106 1.
- 47. Coussin F, Grezard P, Roth B**
Kikuchi disease associated with Still disease.
International journal of Dermatology, june 1999; 38,6:464–467.
- 48. Koeller M, Kdener H, Sevionitschi .**
Destructive lymphadenopathy and T lymphocyte activation in adult onset Still' s disease.
J Rheumatol, 1995;34:984–988.

49. **Quaini F, Manganelli P, Pileri S, Delsignore R , Sabbatini E , Olivetti G Et Al.**
Immunohistological characterization of lymph nodes in two cases of adult onset Still's disease.
J Rheumatol, 1991 ; 18 : 1418-1423.
50. **Hoschino T, Ohta A, Nakao M .**
TCR gd+ T cells in peripheral blood of patients with adult onset Still's disease.
J Rheumatol, 1996;23: 124-129.
51. **Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R , Mizushima Y , Kashiwagi H et Al .**
Preliminary criteria for classification of adult Still' s disease.
J Rheumatol, 1992 ; 19 :424-430.
52. **Carron P, Surcins, Plane P, Balvay, T. Caps, E. Belle et Al**
La maladie de Still, une cause rare de détresse respiratoire aiguë. Rev Méd Interne,
décembre 2000 ;21 ,12 : 1133-1134.
53. **M. Mattiuzzoa M. Del Fornoa B. Brancaa V. Morettib M. Pirisia**
Bilateral empyema caused by adult onset Still's disease.
Respiration, 2001 ; 68 :88-90.
54. **M Michel , G Hayem I, AC Rat, Meyer, E Palazzol, BICtry, Et Al**
Complications infectieuses fatales chez 2 patients atteints de la maladie de Still de
l'adulte.
Rev Méd Interne, 1996 ; 17 : 407-409.
55. **Drouot M, Hachulla E, Houvenagel**
Complications cardiaques de la maladie de Still de l'adulte: de la péricardite à la
tamponnade.
Rev Méd Interne, 1994 ; 15 :740-743.
56. **JACQUES M. G. W. WOUTERS et LEVINUS B. A. van de PUTTE**
Adult onset Still's disease: clinical and laboratory feature, treatment and progress
of 45 cases.
QJMed, 1986 ;235 : 1055-1065.

- 57. Vignes S, Wechsler B, Pbette Jc.**
La maladie de Still.
Rev Méd Interne, 1997 ; 18 :626–637.
- 58. Zenaguid, De Coninck Jp**
Atypical presentation of adult Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis.
Eur Heart J, 1995 ; 16 : 1448–1450.
- 59. Bourgeois P.**
La maladie de Still, une maladie systémique.
Rev Méd Interne, 1996 ; 17 :373–374.
- 60. Level C, Morel D, Le Guen E**
Glomérulonéphrite mésangiocapillaire d'évolution fatale au cours d'une maladie de Still.
Rev Méd Interne, 1994; 15:775–778.
- 61. Wouters Jm, Froeling Pg, Van De Putte Lba.**
Adult onset Still' s disease complicated by hypercalcemia: possible relationship with rapidly destructive polyarthritis.
Ann Rheum Dis, 1985; 44: 345–348.
- 62. Walkaik, Ohta, Tamakoshi A.**
Estimated prevalence and incidence of Adult Still's disease.
J Epidemiol, 1997; 7, 4: 221–225
- 63. Andres E, Kurtz Je, Perrin Ae, Pflumio F , Ruellan A , Goichot B ,Et Al.**
Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities.
Hepato–gastroenterology 2003;50: 192–5.
- 64. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R , Mizushima H , Kashiwagi H , Et Al.**
Adult still's disease: a multicenter surveyof Japanese patient.
JRheumatol, 1990 ; 17 :1058–1063

- 65. Iglisias, Jose Md, Sathlraju**
Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease: clinical response with high dose response methylprednisolone therapy. CHEST, june 1999; 115,6:1738- 1740.
- 66. Fautrel B, Zing E, Golmard JI**
Proposal for a new set of classification criteria for adult onset Still' s disease. Medicine, 2002;81:194-200
- 67. Ponge T, Blaive Cervi S, Allivavre C .**
Leucopénie et thrombopénie lors d'une maladie de Still.
Press Méd, 1992; 22: 8.
- 68. Scopelitis E, Perez M, Biundo J.**
Leukopenia in Still' s disease. J
AMA, 1984 ;252 :2450-2452.
- 69. Colafrancesco, R. Priori, G. Valesini.**
Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge,
Expert Rev. Clin. Immunol. 11 (2015) 749-761
- 70. Mitrovic S, Fautrel B.**
New markers for adult-onset Still's disease.
Joint BoneSpine 2018;85:285-93.
- 71. Aellen P, Raccaud O, Waldburger M, Chamot Am, Gerster Jc.**
Maladie de Still de l'adulte avec coagulation intravasculaire dissrminre. Schweiz
Rundschau Med 1991; 80: 376-8.
- 72. Perez C, Artola V.**
Adult still's disease associated with mycoplasma pneumonia infection.
Clin Inf Dis, 2001; 32, 6: 105-106.

- 73. Huaux Jp, M. Lambert, H. Noel, H. Meunier, F. Zech, A. Geubel, W Et Al**
La maladie de Still de l'adulte. Une revue de 19 cas. Comparaison avec 25 observations de maladie de Still de l'enfant. Sa place dans les températures d'origine indéterminée.
Acta Clin Belg, 1988 ; Vol 43, abstract
- 74. S.S. Ahn, B.W. Yoo, S.M. Jung, S.W. Lee, Y.B. Park, J.J. Song.**
Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome in patients with adult-onset still disease
J. Rheumatol. 44 (2017) 996-1003.
- 75. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S.**
Increased serum ferritin levels in adult Still's disease.
Lancet 1987 ; 1 : 562 - 3.
- 76. Fautrel B, Le Moel G, Saint Marcoux B**
Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease.
J Rheumatol, 2001; 28: 322-329.
- 77. S. Vignes, G. Le Moel, B. Fautrel, B. Wechsler, P. Godeau et J. Piette**
Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease.
Ann Rheum Dis, 2000 ; 59 :347-350.
- 78. Andres E, Locatelli F, Pflumio F**
Liver biopsy is not useful in the diagnoses of adult Still's disease.
Q J Med., 2001; 94, 10:568-569.
- 79. Algayre Jp, Daly Jp, Oppes B**
Manifestations hépatiques au cours de la maladie de Still.
Ann Méd Interne, 1998 ; 139 :475-481.
- 80. Magadur-Joly G1, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C et Renou Pet Prost A.**
Epidemiology of adult Still's disease : estimate of incidence by a retrospective study in west France.
Ann Rheum Dis, 1995 ; 54 : 587-590.

- 81. Van De Putte L.B.A, Wouters J.M.G. W.**
Adult onset Still's disease.
Clin Rheumatol, 1997; 5: 263–275.
- 82. Roberto Giacomelli, Piero Ruscitti, Yehuda Shoenfeld.**
A comprehensive review on adult onset Still's disease
Journal of Autoimmunity 93 (2018) 24–36.
- 83. Esdaile Jm, Tannenbaum H, Hawkins D.**
Adult Still's disease.
Am J Med 1980; 68: 825–30
- 84. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Lavialle S, Arnaud L Et Al.**
Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset still's disease.
Semin Arthritis Rheum 2018; 47:578–85.
- 85. Blidi M, Gatfosse M, Barjonet G.**
Maladie de still de l'adulte associée à une infection aiguë par le parvovirus B19 survenant en cours d'une grossesse.
Ann Méd Interne, 1996 ; 147 : 518–519.
- 86. Le Loët X, Daragon A, Duval Thomine E , Lauret P et Humbert G.**
Adult onset Still' s disease and pregnancy.
J Rheumatol, 1993; 20:1158– 1161.
- 87. Ernestho–Ghoud I M1, Randrianarivo B 2**
Adult-onset Still's disease diagnosed during pregnancy in malagasy woman
RAFMI 2018 ; 5 (2) : 84–87
- 88. Schiffer T, Lewinska Uh.**
Adult onset still's disease associated with Epstein–Barr virus infection in a 66 years old woman.
Scand J Rheumatol, 1998; 27: 458–460.

- 89. Stoica G, Cohen R, Rossof L.**
Adult Still's disease and respiratory failure in a 74 year old woman.
Postgrad Med J, 2002; 78: 916, abstract.
- 90. H.Nielly C, Jacquier.**
maladie de Still du dujet âgé
La Revue de Médecine Interne, 2015, 36 :1, A160
- 91. Suzuki J, Nawata M, Koike, M Ryo Wada, Iwao Sekigawa, Noboru Iida Et Al**
Two cases of reactive hemophagocytic syndrome: a patient with adult onset Still' s 1
disease and a patient herpes zoster and autoimmune abnormalities.
Med Rheumatol, 2001; 11:336–339
- 92. Grascan A, Le Maitre F, Pouchot J , Hazera P , Bazin C et Vinceneux P .**
Adult onset still's disease after hepatitis A and B vaccination.
Rev Méd Interne, 1998 ; 19, 2 : 134–136.
- 93. Tiab M, Mechiraud F et Hamidou M**
Syndromes hémophagocytaires. Une série de 23 observations.
Ann Méd Interne, 1996 ; 147 : 138–144.
- 94. Silva Ca, Silva Ch, Robazzi Tc, Lotito Ap**
Macrophage Activation Syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. J
Pediatr (2004) 80(6):517–522
- 95. Ethan S. Sen ,Sarah L. N. Clarke**
Macrophage Activation Syndrome a frequent but under–diagnosed complication
associated with rheumatic diseases.
The Indian Journal of Pediatrics March 2016, Volume 83, Issue 3, pp 248–253
- 96. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G**
(2010) Macrophage activation syndrome treated with anakinra.
J Rheumatol 37(4):879– 880, PubMed PMID: 20360206. Epub 2010/04/03. Eng
- 97. Sijpkens Y, Westendorp R, Hazes J**
Still's disease associated with Yersinia enterocolitica infection.
Neth J Med, 1996; 48: A53–A54.

- 98. Medsgerjrta, Christywc.**
Carpal arthritis with ankylosis in late onset Still's disease. *Arthritis Rheum*, 1976 ; 19 :232–242.
- 99. Sawhney S, Woo P, Murray Kj**
Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* (2001) 85(5):421–426,
- 100. Arai Y, Handa T, Mitani K**
Adult-onset Still disease presenting with disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki*(2004) 45(4):316–318
- 101. Sampalis J, Esdaile J, Medsger T, Carol L, James F, Daniel M Et Al.**
A controlled study of the long term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med*, 1995; 98:384–388.
- 102. Aellen P, Raccaud O, Waldburger M Et Al**
Still's Disease In Adults With disseminated intravascular coagulation. *Revue suisse de medecine*,1991;80(15):376–378,
- 103. Kchir M, Abid F, Hajrir**
Amylose au cours de la maladie de Still de l'adulte. Intérêt du traitement par cyclophosphamide. *Ann Méd Interne*, 1998; 149,8:527–529.
- 104. Park Jh, Bae Jh, Choi Ys, Lee Hs, Jun Jb, Jung S Et Al**
Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine *Korean Med Sci*,2004;19(1):137–141
- 105. Sanada I, Kawano F Tsukamoto A, Kiyokawa T, Shido T, Koga S.**
Disseminated intravascular coagulation in a case of adult onset Still's disease. *The Japanese journal of clinical hematology*,1997;38(11):1194–1198,

- 106. Perez Mg, Rodwig Fr Jr**
Chronic Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Adult Onset Still's Disease
South Med J,2003;96(1):46-49
- 107. Masuyama A, Kobayashi H, Kobayashi Yet Al**
A Case Of Adult-Onset Still's Disease complicated by thrombotic thrombocytopenic
purpura with retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema.
Modern rheumatology/ the Japan Rheumatism Association 2013;23(2):379-385,
- 108. Tandon Nn, Rock G, Jamieson Ga**
Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura.
Br J Haematol 1994;88(4):816- 825
- 109. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G**
Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic
thrombocytopenic purpura.
Kidney Int 2001;60(3):831-846,
- 110. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H.**
Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic 312
Clin Rheumatol ,2014;33:305-314
- 111. Onundarson Pt, Rowe Jm, Heal Jm, Francis Cw .**
Response To Plasma Exchange And splenectomy in thrombotic thrombocytopenic
purpura. A 10-year experience at a single institution. Arch Intern Med,1992; 152(4):791-
796
- 112. Robert A, P. Eszto Et Al, J.-L. Perrotez a, M. Galzin b et J.-F. Poussel .**
Prise en charge par échanges plasmatiques d'un purpura thrombotique
thrombocytopenique au cours d'une maladie de Still : à propos d'un cas
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 25 (2006) 532-534
- 113. Suzuki J,Nawata M,Koike M**
Two cases of reactive hemophagocytic syndrome: a patient with adult onset still's 1
disease and a patient herpes zoster and autoimmune abnormalities. Med Rheumatol,
2001; 11:336-339.

- 114. Kurabayashi, Kubota K, Tamura K et T SHIRAKURA**
Cerebral haemorrhage complicating adult onset Still's disease: a report case. *J Int Med Res*, 1996; 24: 492-494.
- 115. Walker Nj, Zurier Rb**
Liver abnormalities in rheumatic diseases.
Clin Liver Dis ,2002;6:933-946
- 116. Kishimoto T**
Interleukin-6: from basic science to medicine
Annu Rev Immunol ,2005;23:1-21
- 117. Dino O, Provenzano G Giannuoli G , Sciarrino E , Pouyet M et Pagliaro L**
Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease.
J Rheum,1992; 23:784-785
- 118. Mcfarlane M, Harth M, Wall Wj**
Liver transplant in adult Still's disease.
J Rheum,1997; 24:2038-2041
- 119. Cheema Gs, Quismorio Fp Jr**
Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease.
Curr Opin Pulm Med,1999;5(5):305-309
- 120. Sari I, Birlik M, Binicier O, Akar S, Yilmaz E, Onen F Et Al**
A case of adult-onset Still's disease complicated with diffuse alveolar hemorrhage.
J Korean Med Sci,2009;24(1):155-157
- 121. Collard Hr, Schwarz Mi**
Diffuse alveolar hemorrhage.
Clin Chest Med,2004; 25(3):583-592
- 122. Desai S, Allen E, Deodhar A**
Miller Fischer Syndrome in adult onset Still's disease: case report and review of the literature of others neurological manifestations. *Rheumatology*, 41, 2, 216-222.

- 123. G.Valentin M, Maucort D, Hot A, Isabelle D, Christiane B, Pascal Sève Et Al.**
Adult-Onset Still Disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients.
Medicine (Baltimore), 2014; 93(2): 91-99.
- 124. Hot A, Toh MI, Coppéré B, Perard L, Girard-Madoux Mh, Mausservey C, Et Al.**
Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients.
Medicine (Baltimore) 2010;89:37-46.
- 125. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L Et Al.**
Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review.
Arthritis Rheum 2003;49:633-9
- 126. Kong Xd, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X et Zhang F.**
Clinical Features And prognosis in adult-onset still's disease : A study of 104 cases.
Clin Rheumatol, 2010; 29: 1015-1019.
- 127. Kim Ha, Sung Jm, Suh Ch.**
Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease.
Rheumatol Int 2012;32:1291-8
- 128. Cush J, Medsger T, Christy W et DAVID C**
Adult onset Still' s disease. Clinical course and outcome. Atthritis Rheum, 1987;30 : 186-194.
- 129. Kurabayashi, K KUBOTA, K TAMURA et T SHIRAKURA.**
Cerebral haemorrhage complicating adult onset Still's disease: a report case.
J Int Med Res, 1996; 24: 492-494.
- 130. Goldman Ja, Beard Mr, Casey HI.**
Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults: cause of polyarthritis and fever.
South Med J 1980; 73: 555-63

- 131. Camillo Ribi**
Maladie de Still de l'adulte
Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1039-44
- 132. Reda.Mounir.**
Maladie de Still de l'adulte: Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutives; à propos d'une série de 19 cas. 2011, thèse N°: 153, FMPR.
- 133. Zhenzhen Liu, Xiaoju Lv, Guangmin Tang**
Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China
Int J Clin Exp Med. 2015; 8(9): 16634-16639.
- 134. Franchini S, Dagna L, Salvo F , Aiello P, Baldissera E et Sabbadini MG.**
Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients.
Clin Exp Rheumatol 2010; 28: 41-48.
- 135. J.B.Arlet, J.Pouchot .**
Current concepts on the pathogenesis of adult-onset still's disease. La revue de Médecine interne 26 (2005), 549-556.
- 136. Cagatay Y, Gul , A. Cagatay, Kamali, A. Karadeniz, M. Inan Et Al .**
Adult-onset Still's disease.
Int J Clin Pract 2009; 63: 1050-1055.
- 137. Riera E, Olive A, Narvaez J, Holgado S, Santo P Et Al.**
Adult onset Still's disease: review of 41 cases.
Clin Exp Rheumatol 2011; 29: 331-336.
- 138. Perez C, Artola V.**
Adult still's disease associated with mycoplasma pneumonia infection.
Clin Inf Dis, 2001; 32, 6: 105-106.
- 139. Zaghdoudi , A. El Ouni , S. Toujani, C.Abdelkifi, S. Hamzaoui, Bousalama Et Al**
Maladie de Still de l'adulte : étude de 18 cas
La Revue de Médecine Interne,2019 ;40(1) :103-104

- 140. C. Ben Taarit , S. Turki , H. Ben Maïz**
La maladie de Still de l'adulte : étude d'une série de 11 cas
Journal des Maladies Vasculaires,2002 ;27(1) :31–35
- 141. Julia Yu–Yun Lee, Chao–Chun Yang and Mark Ming–Long Hsu**
Histopathology of persistent papules and plaques in adult–onset Still's disease
J am acad dermatol june 2005 52(6);1003–1008
- 142. Mahfoudhi, M. Shimi, R. Et Al**
Maladie de Still de l'adulte : étude épidémiologique, clinique et évolutive de 14 cas
La Revue de Médecine Interne, 2015 ; 36 : A178
- 143. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y**
Serum ferritin and isoferitins are tools for diagnosis of active adult Still's disease.
J Rheumatol, 1994 ; 21 : 890–895
- 144. Jamilloux Y, Gerfaud–Valentin M, Henry T**
Treatment Of Adult onset Still's disease.
Ther Clin Risk Manag 2015; 11:33–43.
- 145. Meriem Wahb, Wafae Rachidi, Kawtar Nassar, Saadia Janani, Ouafa Mkinsi**
Maladie de Still de l'Adulte : mise au point thérapeutique.
Rev Mar Rhum 2015; 32: 32–8
- 146. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S**
Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. J
Rheumatol 1999; 26: 373–8
- 147. Puéchal, X., DeBandt, M., Berthelot, J.–M., Breban, M., Dubost, X, Et Al.**
Tocilizumab in refractory adult still's disease.
Arthritis Care Res2011; 63:155–9.
- 148. Francisco O., Ricardo B., Vanesa C, J. Narvaez, Esteban R., Alejandro Olive et Al**
Efficacy of Tocilizumab in Conventional Treatment Refractory Adult–Onset Still's Disease
Multicenter Retrospective Open–Label Study of Thirty–Four Patients
Arthritis & rheumatology 2014;66(6):1659–1665.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الجانب السريري، العلاجي و التقدمي لمرض ستيل عند البالغين

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/03

من طرف

السيدة فدوى الكيلة

المزداة في 06 يونيو 1993 بقلعة السراغنة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ستيل- حمى - طفح جلدي -علاج - تقدم

اللجنة

الرئيس

المشرفة

الحكام



السيد	م. الزياتي
السيدة	أستاذ في الطب الباطني ل. السعدوني
السيدة	أستاذة في الطب الباطني م. زحلان
السيد	أستاذة في الطب الباطني ح. قاصف
	أستاذ في الطب الباطني