



HAL
open science

État des lieux de la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte, traitée par association thérapeutique synergique

Marine Avenel

► **To cite this version:**

Marine Avenel. État des lieux de la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte, traitée par association thérapeutique synergique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02397360

HAL Id: dumas-02397360

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397360>

Submitted on 6 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2019

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

AVENEL Marine

Née le 14 décembre 1990, à Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 OCTOBRE 2019

**Etat des lieux de la prise en charge de la maladie de
Still de l'adulte, traitée par association
thérapeutique synergique**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Ygal BENHAMOU

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ
Monsieur le Docteur David NOËL
Monsieur le Docteur Vincent LANGLOIS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Agnès LIARD-ZMUDA

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNQC	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

<u>I/ INTRODUCTION</u>	1
1/ Historique	2
2/ Epidémiologie	2
3/ Physiopathologie	3
4/ Données cliniques	4
5/ Données paracliniques	6
5.1. <i>Biologie</i>	6
5.2. <i>Syndrome d'activation lympho histiocytaire</i>	7
5.3. <i>Bilan infectieux et immunologique</i>	7
5.4. <i>Examens radiologiques</i>	8
6/ Diagnostic	8
6.1. <i>Critères diagnostiques de Yamaguchi</i>	8
6.2. <i>Critères diagnostiques de Fautrel</i>	9
6.3. <i>Diagnostic différentiel</i>	10
7/ Profils évolutifs et pronostic	10
7.1. <i>Profils évolutifs</i>	10
7.2. <i>Pronostic</i>	12
7.3. <i>Facteurs pronostiques</i>	12
8/ Traitement	13
8.1. <i>Anti-inflammatoires non-stéroïdiens</i>	13
8.2. <i>Corticostéroïdes</i>	14
8.3. <i>Méthotrexate</i>	14
8.4. <i>Autres disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>	14
8.5. <i>Immunoglobulines par voie intraveineuse</i>	14
8.6. <i>Biothérapies</i>	15
8.6.1. <i>Anti-TNF-α</i>	15
8.6.2. <i>Antagonistes de l'Interleukine-1</i>	15
8.6.3. <i>Antagonistes de l'Interleukine-6</i>	17
8.7. <i>Stratégie thérapeutique proposée par le PNDS</i>	17
9/ Problématique thérapeutique actuelle	20
<u>II/ MATERIEL ET METHODES</u>	21
1/ Type d'étude et population	21
2/ Recueil de données	21
2.1. <i>Données cliniques au diagnostic</i>	21
2.2. <i>Données paracliniques</i>	22
2.3. <i>Thérapeutiques utilisées et évolution de la maladie</i>	22
3/ Analyses statistiques	23
<u>III/ RESULTATS</u>	24
1/ <i>Population</i>	24
2/ <i>Caractéristiques démographiques</i>	26
3/ <i>Caractéristiques cliniques et biologiques</i>	27
4/ <i>Etude descriptive des thérapeutiques mises en place, et de leur efficacité</i>	30
4.1. <i>Traitement de première ligne</i>	31
4.2. <i>Traitement des rechutes</i>	33
4.2.1. <i>Stratégies thérapeutiques de seconde ligne</i>	33
4.2.2. <i>Stratégie thérapeutique de troisième ligne et plus</i>	35
5/ <i>Effets secondaires</i>	36
6/ <i>Facteurs associés à la réponse au traitement</i>	38

6.1. Réponse au traitement.....	38
6.2. Facteurs associés à une réponse thérapeutique.....	38
7/ Analyse des rechutes et des modalités de sevrage.....	40
7.1. Taux de rechute/réussite de sevrage.....	42
7.2. Modalités de sevrage.....	42
7.2.1. Méthotrexate.....	43
7.2.2. Anakinra	44
7.2.3. Tocilizumab.....	45
8/ Place du Méthotrexate et des biothérapies.....	46
8.1. Comparaison du devenir des patients en fonction de leur première ligne de traitement.....	46
8.2. Comparaison du devenir des patients en fonction de leur seconde ligne de traitement	49
<u>IV/ DISCUSSION</u>	51
1/ Principaux résultats	51
2/ Démographie et caractéristiques clinico-biologiques.....	52
3/ Traitement de première ligne.....	53
4/ Traitement de seconde ligne.....	54
5/ Modalités de sevrage.....	59
6/ Points forts et limites de ce travail.....	61
<u>V/ CONCLUSION</u>	62
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	63

ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AOSD : Adult Onset Still's Disease
CAPS : Cryopyrin Associated Periodic Syndrome
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPK : Créatine Phosphokinase
CRP : Protéine C Reactive
DAMP : Damage Associated Molecular Pattern
DMARD's : Disease Modifying Anti-Rheumatic drug
E : Echec
IFN : Interféron
IL : Interleukine
Lymphocytes NK : Lymphocytes Natural Killer
MTX : Méthotrexate
OR : Odd Ratio
PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
PNN : Polynucléaire neutrophile
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
RC : Réponse complète
RCP : Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire
RP : Réponse partielle
SAM : Syndrome d'activation macrophagique
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRAPS : TNF Receptor Associated Periodic Syndrome

Etat des lieux de la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte traités par association thérapeutique synergique

I/ INTRODUCTION : LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto-inflammatoire systémique rare, dont l'étiopathogénie reste imprécise. Décrite pour la première fois en 1971 par Bywaters (1), elle entraîne des pics fébriles souvent vespéraux, des manifestations articulaires, un rash cutané concomitant de la fièvre, parfois des douleurs pharyngées et un syndrome inflammatoire biologique avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une hyperferritinémie (2). Sa principale complication en aigüe est la survenue d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire et de sérites, notamment péricardite, pouvant menacer le pronostic vital.

Plusieurs profils évolutifs ont été décrits, avec une forme monophasique systémique, une forme chronique avec une prédominance de symptômes articulaires et une forme récurrente systémique. Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie systémique. Cependant, certains patients nécessitent l'introduction d'un traitement complémentaire, soit par échec primaire de la corticothérapie, soit à visée d'épargne cortisonique. Le Méthotrexate a démontré un effet bénéfique en termes de contrôle de la maladie et d'épargne cortisonique (3). L'avènement des biothérapies ont permis d'améliorer le pronostic de la maladie de Still de l'adulte en modulant la production de cytokines pro-inflammatoires, responsables des symptômes observés au cours de la maladie. Ces cytokines pro-inflammatoires notamment IL-18, IL-1 et IL-6 (4) sont donc des cibles thérapeutiques de choix, et ont permis le développement des molécules inhibant leurs effets comme l'Anakinra et le Canakinumab pour l'IL-1 et le Tocilizumab pour l'IL-6. Ces traitements ont ainsi conduit à une épargne cortisonique non négligeable, cependant leur place dans la stratégie thérapeutique reste imprécise tout comme leurs modalités d'arrêt. Les rechutes sont en effet fréquentes, et la question de l'arrêt de ces nouvelles thérapeutiques se pose chez les patients en rémission prolongée.

Ces questions nous ont donc conduit à la réalisation de ce travail, dont l'objectif principal était de recenser les stratégies thérapeutiques actuellement menées dans notre région en présence d'une maladie de Still de l'adulte cortico-résistante ou cortico-dépendante, afin de définir la place du Méthotrexate et des biothérapies actuellement disponibles.

Par ailleurs, l'objectif secondaire de ce travail était également de définir s'il existait une modalité de sevrage des traitements associés (Méthotrexate et biothérapies) permettant moins de rechute.

1/ Historique

C'est à Bywaters, en 1971 (1), que l'on doit les premières descriptions de maladie de Still de l'adulte. Il avait ainsi rapporté le cas de 14 patientes ayant un tableau clinique similaire à une arthrite juvénile idiopathique, apparu à l'âge adulte. Ces patientes décrivaient toutes une polyarthrite séronégative, associée à une fièvre intermittente, une élévation de la vitesse de sédimentation et un rash cutané.

Par la suite, l'existence de cette entité a été validée par la publication de nombreux cas similaires, ayant conduit à l'élaboration de critères diagnostiques clinico-biologiques en 1992 par Yamaguchi (5), révisés par Fautrel en 2002 (6).

2/ Epidémiologie

La maladie de Still de l'adulte ne fait pas l'objet de données épidémiologiques précises, du fait de sa rareté, et de la difficulté diagnostique qu'elle pose. En effet, celui-ci impose l'élimination de tout diagnostic différentiel, ce qui implique la possibilité d'erreurs en cas de diagnostic trop précoce. Une cohorte prospective française (RADICO STILL) financée par le PHRC est en cours et devrait apporter de nombreuses informations.

La maladie de Still est ubiquitaire et semble toucher majoritairement des adultes jeunes, avec un âge médian au diagnostic de 36 ans (7). Cependant plusieurs cas ont été décrits, avec un diagnostic posé après 80 ans (8). Sa prévalence et son incidence sont peu étudiées, et les données épidémiologiques reposent sur des études de faibles effectifs.

En France, une étude épidémiologique a été publiée en 1995, collectant les cas de maladies de Still de l'adulte diagnostiqués dans l'ouest de la France entre 1982 et 1991, avec une incidence annuelle de 0.16 pour 100 000 habitants, avec un sexe ratio proche de 1. (9). L'incidence est estimée à 0.22 pour 100 000 habitants au Japon (10) et 0.4 en Norvège (11).

Enfin, bien que certaines cohortes rhumatologiques semblaient décrire une population majoritairement féminine (12-13), ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les données issues de départements de médecine interne (7).

3/ Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte reste imprécise.

Une meilleure compréhension de celle-ci résulte de la mise en évidence d'un *continuum* entre l'arthrite juvénile idiopathique et la maladie de Still de l'adulte. En effet, Nirmal et *al.* ont démontré que l'expression des gènes de régulation de l'IL-1 était réprimée après l'introduction de Canakinumab, de manière similaire chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique et de maladie de Still de l'adulte (14). De même, Inoue et *al.* ont retrouvé des profils cytokiniques similaires entre les 2 maladies, suggérant qu'il s'agissait de 2 formes d'un même spectre de maladie (15).

La physiopathologie de l'arthrite juvénile idiopathique est mieux décrite et a permis d'améliorer la compréhension de la maladie. Ainsi, une susceptibilité génétique, associée à un facteur déclenchant, souvent non identifié sont suspectés d'être à l'origine de la maladie.

Un trigger infectieux ou environnemental est donc détecté par les PAMP/DAMP, qui entraînent une activation de l'inflammasome dans les cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles), le clivage de la Caspase-1 entraînant ainsi la transformation de pro-IL-1 β en Interleukine-1, cytokine pro-inflammatoire centrale dans la maladie de Still de l'adulte. (4).

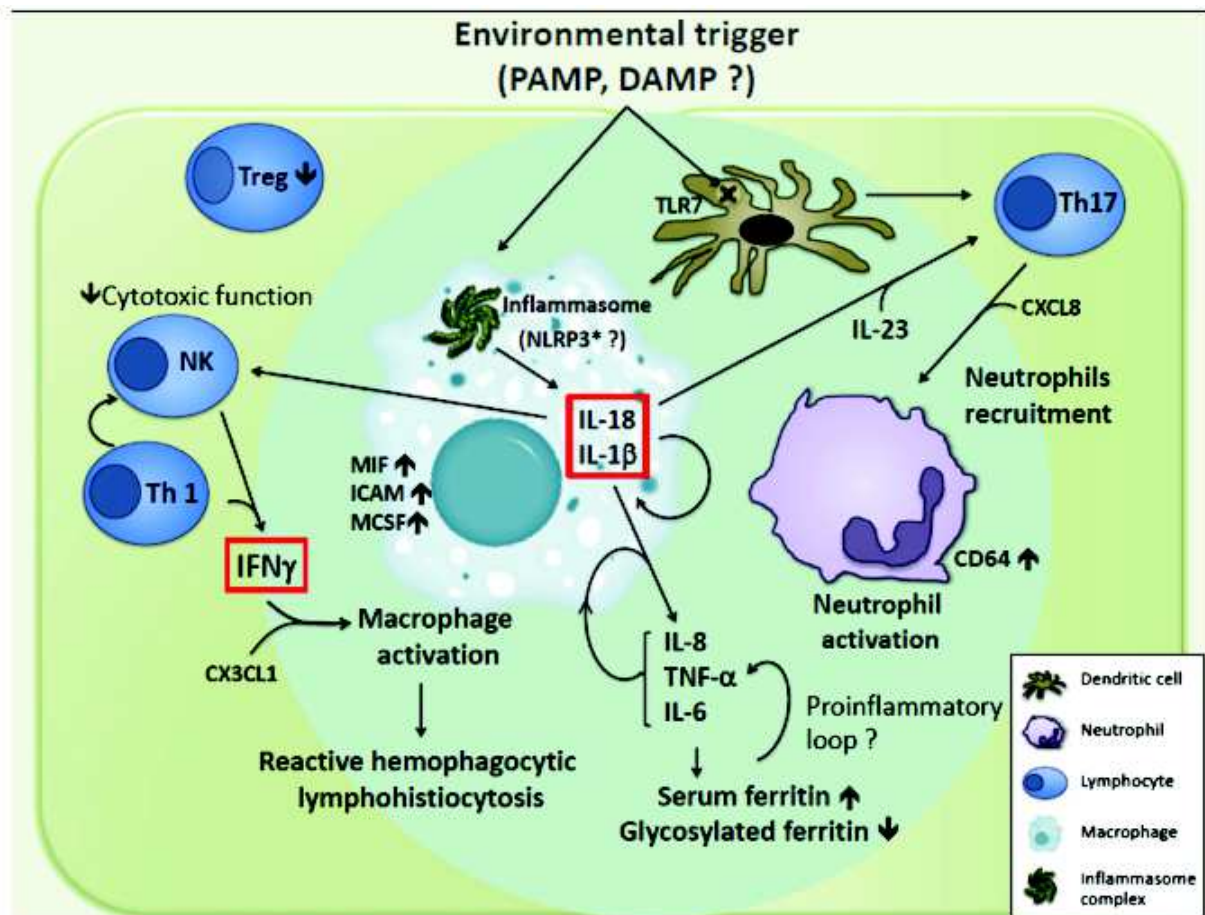
Plusieurs études ont ainsi démontré le rôle majeur des cytokines pro-inflammatoires dans la maladie, avec la mise en évidence d'une production excessive précoce d'IL-18, IL-1, puis, plus bas dans la cascade de l'inflammation, d'IL-8, TNF- α et IL-6 (16). Ces taux élevés de cytokines pro-inflammatoires sont le témoin de l'activation du système immunitaire inné. Cependant, elles ne sont pas spécifiques de la maladie de Still, puisqu'une élévation de ces mêmes taux de cytokines est également présente au cours du sepsis. (17).

L'IL-1 et l'IL-18 sont responsables de l'activation des lymphocytes Th-17, permettant d'activer de nouvelles cellules de l'immunité innée et ainsi d'amplifier la réponse inflammatoire. Cette boucle va ainsi favoriser l'auto-entretien de la réponse inflammatoire.

L'IL-18 va également entraîner une stimulation des lymphocytes NK, entraînant une production accrue d'IFN- γ , pouvant conduire à l'apparition d'un orage cytokinique, responsable d'un syndrome d'activation macrophagique.

(Figure 1). (4).

Figure 1 : Gerfaud and al. (4) Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte.



4/ Données cliniques

La fièvre est un symptôme quasi-constant. Elle classiquement décrite comme étant hectique, pouvant monter jusqu'à plus de 40°C, à prédominance vespérale et évoluant souvent depuis plus de 4 semaines (2). Elle peut s'accompagner d'une altération de l'état général avec perte de poids et asthénie intense.

Les manifestations articulaires sont les secondes manifestations les plus fréquentes, présentes chez 70 à 100% des patients selon les cohortes. Elles peuvent se traduire par des arthralgies d'horaire inflammatoire ou des arthrites. L'atteinte peut être proximale ou distale, les localisations les plus fréquentes étant les genoux, les poignets, les hanches, le plus souvent

de manière symétrique. L'atteinte articulaire est souvent transitoire, mais elle peut évoluer vers une polyarthrite chronique et destructrice. (4). Les manifestations articulaires peuvent également s'accompagner de myalgies, avec ou sans élévation des CPK.

Un rash cutané est également fréquemment décrit, chez 87% des patients, mais peu spécifique. Typiquement, l'éruption est maculeuse ou maculo-papuleuse, rose saumonée, évanescence et concomitante des pics fébriles et prédomine au tronc et à la racine des membres. (2). Toutefois, des éruptions atypiques ont également été décrites : permanentes, prurigineuses, urticariformes, vésiculo-pustuleuses ou encore mimant une dermatomyosite (18).

La pharyngite ou mal de gorge non spécifique sont décrits chez 50 à 90% des malades (4 ; 2). Elle est souvent présente au diagnostic et peut survenir de manière très précoce. Elle peut également être présente au moment des rechutes et en être un des premiers symptômes.

Une polyadénopathie avec ou sans hépato-splénomégalie est également fréquemment rapportée, chez environ 70% des patient. Celle-ci peut allonger le délai diagnostique puisqu'elle conduit souvent à exclure le diagnostic d'hémopathie lymphoïde.

Des complications viscérales de la maladie ne sont pas exceptionnelles, les plus fréquentes étant les atteintes pulmonaires (épanchement pleural, douleur thoracique, pneumopathie interstitielle), et cardiaques (péricardites, myocardites), décrites chez environ 30% des patients.

Des atteintes oculaires sont également rapportées avec des conjonctivites, des xéropthalmies, pouvant être en lien avec des syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires, des épisclérites, (2), des uvéites (19) ou encore des pseudo-tumeurs inflammatoires orbitaires (20).

Les atteintes rénales sont beaucoup moins fréquentes, pouvant se révéler par une atteinte glomérulaire, une glomérulonéphrite extra-membraneuse ou une néphropathie tubulo-interstitielle.

Enfin, les atteintes neurologiques sont exceptionnelles, avec quelques cas décrits de méningite aseptique, d'encéphalite ou encore de surdité bilatérale. (4).

Tableau 1.

Tableau 1 : Résumé des manifestations cliniques de la maladie de Still de l'adulte et de leur fréquence, selon Gerfaut et al. (4)

Findings	Pouchot (2)	Fautrel (6)	Pay (84)	Cagatay (56)	Zhu (85)	Kong (12)	Colina (86)	Chen (13)	Gerfaut-Valentin(7)
	1991	2002	2005	2007	2009	2010	2011	2012	2013
Number of patients	62	72	95	84	77	104	76	61	57
Males	34 (55)		45 (47)	25 (30)	23 (30)		32 (42)	29 (48)	27 (47)
Females	28 (45)		50 (53)	59 (70)	54 (70)		44 (68)	32 (52)	30 (53)
Diagnosis at ages 16 to 35	50 (81)			45 (54)	51 (66)			43 (70)	27 (47)
Age at diagnosis (years)									
Mean		35.2				32.5 [16-64]	36 [11-70]		
Median [range]			27 [16-82]						36 [16-75]
Delay to final diagnosis (months)									
Mean							21 months		
Median [range]			3 [0.5-84]						4 [0-312]
Fever	62 (100)	61 (85)	94 (99)	80 (95)	77 (100)	104 (100)	76 (100)	61 (100)	54 (95)
Weight loss			17 (18)	16 (19)					25 (44)
Rash	54 (87)	51 (71)	78 (82)	50 (60)	66 (86)	98 (94)	44 (58)	48 (79)	44 (77)
Arthralgia/arthritis	62 (100)	64 (89)	95/95 (100)	81 (96)	67 (87)	93 (90)	55 (72)	49 (80)	54 (95)
Sore throat/pharyngitis	57 (92)	38 (53)	63 (66)	55 (66)	60 (78)	81 (78)	28 (37)	51 (84)	30 (53)
Myalgia	52 (84)		66 (70)	11 (13)	43 (56)		8 (13)	22 (36)	25 (44)
Lymphadenopathy	46 (74)	32 (45)	35 (37)	28 (33)	35 (45)	69 (66)	29 (38)	32 (52)	34 (60)
Splenomegaly	34 (55)		40 (42)	24 (29)	22 (29)	HSMG 46 (44)	22 (29)	39 (64)	17 (30)
Hepatomegaly	27 (44)		43 (45)	32 (38)	9 (12)			13 (21)	12 (21)
Pleurisy	33 (53)		21 (22)	8 (10)	9 (12)	Both 31 (30)	18 (24)	7 (11)	10 (18)
Pericarditis	23 (37)	15 (21)	8 (8)	10 (12)	2 (3)		15 (20)	6 (10)	11 (19)
Abdominal pain	30 (48)			1 (1)	16 (21)			2 (3)	10 (18)
Evolutive onset									
Monocyclic			20 (21)	28 (33)			20 (26)		17 (30)
Polycyclic			16 (17)	28 (33)			23 (30)		25 (44)
Chronic			39 (41)	23 (27)			33 (43)		15 (26)

5/ Données paracliniques

5.1. Biologie

Aucun test biologique n'est spécifique de la maladie de Still de l'adulte. Cependant, le syndrome inflammatoire biologique est constant, avec une élévation de la vitesse de sédimentation et de la CRP. Une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaire neutrophile est présente dans 90% des cas. Il peut s'y associer une anémie, d'origine inflammatoire, ou secondaire à un syndrome d'activation lympho-histiocytaire. Des perturbations du bilan hépatique sont observées chez environ 65% des patients ; il s'agit alors d'une cytolyse hépatique aspécifique, en règle générale modérée (2 ; 4).

Une élévation de la ferritine est également décrite chez plus de la moitié des patients, celle-ci est souvent supérieure à 500µg/L. En 2005, Fautrel et al. ont démontré, dans une étude rétrospective portant sur 205 patients ayant bénéficié d'un dosage de ferritine et de ferritine glycosylée, que le dosage de ferritine était significativement plus élevé dans le groupe de patients avec une maladie de Still de l'adulte comparativement aux patients sans maladie de Still. Dans cette étude, le taux moyen de ferritine était de 4753 µg/L.

Par ailleurs, les auteurs ont rapporté que les taux de ferritine glycosylée étaient significativement plus bas chez les patients avec une maladie de Still de l'adulte. Ainsi, la combinaison d'une hyperferritinémie et d'une diminution de la ferritine glycosylée (< à 20%) peut orienter le diagnostic vers une maladie de Still de l'adulte, avec une sensibilité à 70.5% et une spécificité à 83.2% (21).

5.2. Syndrome d'activation lympho-histiocytaire

Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire est une complication redoutée de la maladie de Still, résultant de la production accrue de cytokines pro-inflammatoires, entraînant une activation incontrôlée des lymphocytes T cytotoxiques et NK. Les signes cliniques et paracliniques sont alors aspécifiques associant un syndrome inflammatoire biologique une hyperferritinémie majeure, une hypertryglycémie, une cytolyse hépatique et des cytopénies (anémie, thrombopénie).

Dans une cohorte de 119 patients suivis pour une maladie de Still de l'adulte, 17 patients, soit 14%, ont développé un syndrome d'activation lympho-histiocytaire. Celui-ci pouvait survenir au moment du diagnostic (chez 12 patients), mais aussi au moment des rechutes (chez 5 patients) (22). Il peut alors menacer le pronostic vital, et nécessite une prise en charge thérapeutique urgente.

5.3. Bilan infectieux et immunologique

Bien qu'un trigger infectieux ait été évoqué, aucune étude n'a mis en évidence de pathogène responsable de la maladie. Les sérologies virales (EBV, CMV, HSV, parvovirus B19) doivent cependant être réalisées, puisque l'origine infectieuse constitue un diagnostic différentiel de la maladie de Still de l'adulte, pouvant également être responsable d'un syndrome d'activation macrophagique.

De même, le bilan immunologique est négatif, bien qu'il puisse exister la présence de facteurs anti-nucléaires à faible taux, sans spécificité, témoignant simplement d'une stimulation intense du système immunitaire (7).

5.4. Examens radiologiques

Aucun examen radiologique ne permet de confirmer le diagnostic. La radiographie thoracique peut mettre en évidence un épanchement pleural, comme l'échographie cardiaque un épanchement péricardique. Les radiographies des articulations sont normales au début de la maladie, ou faire découvrir une destruction articulaire en cas d'atteinte articulaire chronique.

Le PET-scanner a également une utilité restreinte, mais peut aider au diagnostic différentiel. Il montre un hypermétabolisme ganglionnaire souvent diffus, aspécifique.

6/ Diagnostic

6.1. Critères diagnostiques de Yamaguchi

Suite aux nombreuses observations similaires de maladie de Still, des premiers critères diagnostiques ont été développés par Yamaguchi et *al.* en 1992, en étudiant une cohorte de 90 patients japonais suivis pour une maladie de Still de l'adulte, et 267 patients contrôles.

Ces critères comportent les principales manifestations cliniques (fièvre, douleur articulaires, éruption cutanée typique maculo-papuleuse rose saumonée, polyadénopathie, mal de gorge), et para-cliniques (perturbations du bilan hépatique, hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile). Ces critères imposent également d'avoir éliminé tout diagnostic différentiel, avec notamment l'absence de facteurs antinucléaires et de facteur rhumatoïde, l'absence de néoplasie ou d'infection. Ainsi, la sensibilité est de 96.2% et la spécificité de 92.1%.

(Figure 2). (5).

Figure 2 : Critères diagnostiques selon Yamaguchi.

Major criteria

1. Fever of 39°C or higher, lasting 1 week or longer
2. Arthralgia lasting 2 weeks or longer
3. Typical rash: macular or maculopapular nonpruritic salmon-pink eruption usually appearing during fever
4. Leukocytosis ($\geq 10 \times 10^9/l$) including $\geq 80\%$ neutrophils

Minor criteria

1. Sore throat
2. Lymphadenopathy and/or splenomegaly
3. Abnormal liver tests, particularly elevations in aspartate and alanine aminotransferase and lactate dehydrogenase concentrations
4. Negative rheumatoid factor and negative antinuclear factor

Exclusions

- I. Infections
- II. Malignancies
- III. Other rheumatic diseases

Classification of adult Still's disease requires 5 or more criteria including 2 or more major criteria. Any disease listed under "Exclusions" should be excluded.

6.2. Critères diagnostiques de Fautrel

En 2002, Fautrel a développé à son tour de nouveaux critères diagnostiques, soulevant le problème des critères de Yamaguchi qui nécessitent l'exclusion des diagnostics différentiels, ce qui n'est pas toujours possible, notamment à la phase aiguë de la maladie.

Par ailleurs, la mise en évidence de la spécificité importante de l'hyperferritinémie associée à une diminution de la ferritine glycosylée à moins de 20% dans la maladie de Still (21), a permis d'intégrer ces données dans la démarche diagnostique.

Ainsi, les critères de Fautrel ont été validés à partir d'une série rétrospective de 207 patients, permettant de confirmer le diagnostic sans critère d'exclusion, et intégrant la ferritine glycosylée. (Figure 3) (6).

Figure 3 : Critères diagnostiques selon Fautrel.

Major Criteria	Minor Criteria
Spiking fever ≥ 39 °C	Maculopapular rash
Arthralgia	Leukocytes $\geq 10,000/\text{mm}^3$
Transient erythema	
Pharyngitis	
PMN $\geq 80\%$	
Glycosylated ferritin $\leq 20\%$	

4 or more major criteria
or
3 major criteria + 2 minor criteria

Ces critères de classification ont ensuite été validés en 2018, par une étude sur une cohorte indépendante de 54 patients atteints de maladie de Still et 278 patients contrôles. Les critères de Fautrel permettent de classer la maladie avec une sensibilité diagnostique de 87% et une spécificité de 97.8% (23).

6.3. Diagnostic différentiel

La maladie de Still de l'adulte associe des manifestations cliniques et biologiques aspécifiques, et conduit souvent à rechercher une autre cause.

De nombreuses descriptions de patients avec des manifestations similaires à une maladie de Still, mais avec un diagnostic final différent, ont été rapportées. On peut notamment noter les étiologies infectieuses (maladie de Lyme (24), rubéole (25), EBV (26), maladie de Whipple (27), hépatite A (28), légionnelle (29), bartonelle (30)), les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé (31)), les causes inflammatoires (maladie de Castleman (32), maladie de Crohn (34)), les causes néoplasiques (35 ; 36 ; 37).

7/ Profils évolutifs et pronostic

7.1. Profils évolutifs

Plusieurs profils évolutifs de la maladie ont été individualisés. En 1971, les premières descriptions de maladie de Still de l'adulte par Bywaters mettaient déjà en évidence un spectre clinique vaste avec aux deux extrémités des patients avec des

manifestations articulaires prédominantes, et des patients avec des manifestations systémiques prédominantes (fièvre, éruption cutanée). L'évolution de la maladie semblait être plus favorable dans ce dernier groupe (1).

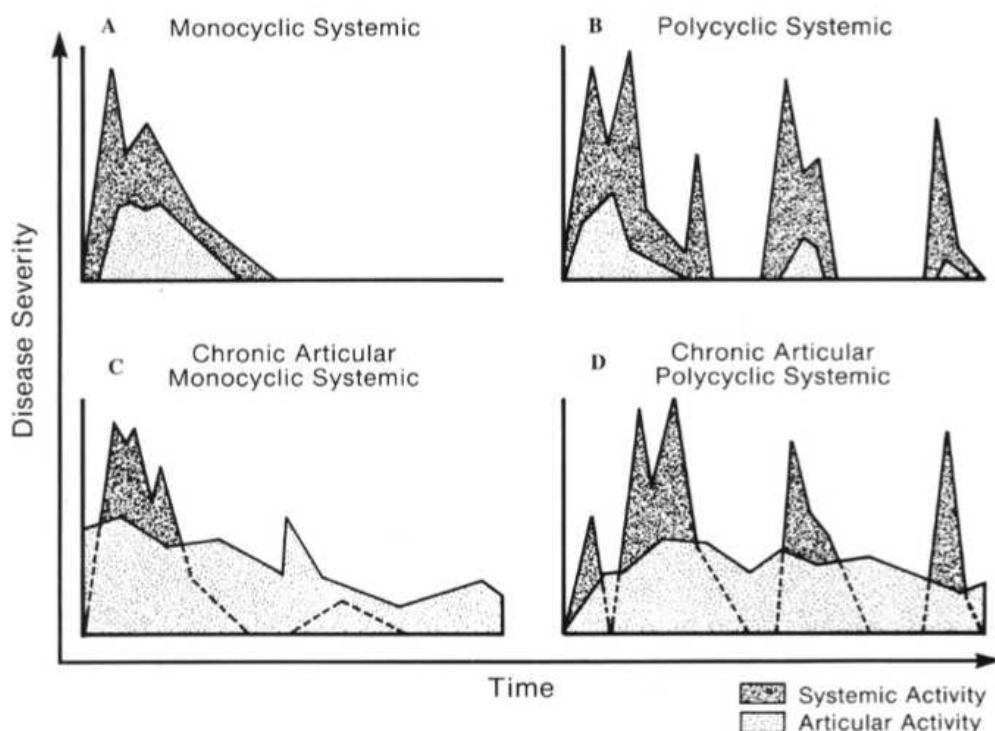
Par la suite, en 1986, Wouters et *al.* ont étudié 45 patients sur une durée médiane de 41 mois. Plus de la moitié des patients (51 %) avaient une maladie spontanément résolutive, caractérisée par une ou plusieurs poussées, suivies d'une rémission prolongée à plus d'un an de l'épisode initial. Parmi ces patients, 23 patients avaient une forme polycyclique (au moins 2 poussées) et 15 patients une forme monophasique.

Les patients (49%) avec une forme chronique, avaient des signes d'activité de la maladie persistants, se manifestant par une polyarthrite chronique (38).

Ces données ont ensuite été confirmées par l'équipe de Cush en 1987, qui a décrit une cohorte de 21 patients suivis pendant plus de 10 ans. Une forme monophasique, avec des symptômes à prédominance systémique était rapportée chez 4 patients, une forme polycyclique chez 2 patients (plusieurs poussées de la maladie, avec symptômes systémiques, entrecoupées de périodes de rémission) et une forme chronique articulaire chez 15 patients.

Parmi les patients avec une forme chronique articulaire, 2/3 avaient des signes systémiques lors de la poussée initiale, et 1/3 avaient des signes systémiques chroniques associés aux manifestations articulaires (39). Figure 4.

Figure 4 : Profils évolutifs de la maladie de Still de l'adulte selon Cush et *al.* (39).



Des cohortes plus importantes ont par la suite retrouvé ces mêmes profils de patients. Kim et *al.* ont ainsi étudié 82 patients, dont 40.2% avaient une de forme monocyclique, 40.2% une forme systémique polycyclique et 17.1% une forme chronique articulaire (40).

Le chronique à prédominance articulaire semble être moins fréquent que celui des formes systémiques monophasique ou polycyclique.

7.2. Pronostic

Du fait du peu d'études, des faibles effectifs et de leur caractère pour l'heure exclusivement rétrospectif, le pronostic de la maladie est difficile à établir.

Cependant, le pronostic vital est grevé par la présence ou non d'une complication de maladie, notamment les péricardites et myocardites, qui peuvent conduire à un choc cardiogénique et par la survenue d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire, pouvant mener à une défaillance multiviscérale. La prise en charge devient alors urgente et nécessite une prise en charge spécifique en unité de soins intensifs.

Les décès liés à la maladie de Still restent rares, notamment depuis le développement des biothérapies qui ont permis d'obtenir une réponse thérapeutique rapide (41). Les décès constatés sont ainsi souvent secondaires à des complications infectieuses liées au traitement.

Les rechutes sont fréquentes, présentes chez environ 70% des patients (4), conduisant à la prescription de traitement au long cours chez la moitié des patients à 10 ans d'évolution de la maladie (42).

Le pronostic fonctionnel est moins bon, puisque 90% des patients avec une forme articulaire chronique auront des destructions articulaires au cours de la maladie. (38), pouvant conduire à une impotence fonctionnelle, à des douleurs chroniques, avec un potentiel retentissement sur la vie sociale et professionnelle. (42).

7.3. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs pronostics ont été décrits. Ainsi, dans une cohorte de 104 patients atteints de maladie de Still de l'adulte, les patients traités initialement par une dose de Prednisone supérieure à 0.8mg/kg/jour obtenaient une réponse plus rapide et avaient moins de rechute au cours du suivi. A l'inverse, un taux de leucocytes supérieurs à 30G/L, une vitesse

de sédimentation supérieure à 100 mm/L/heure et un taux de ferritine supérieure à 1500ng/mL au moment du diagnostic, sont statistiquement associés à un plus haut risque de rechute (12).

8/ Traitement

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte fait l'objet de recommandations françaises, mises à jour en 2017 dans le cadre d'un protocole national de soins (43). Compte tenu de la rareté de la maladie, il n'existe pas d'essai thérapeutique randomisé, et les données de prise en charge reposent sur des études souvent rétrospectives et de faibles effectifs. Ainsi la prise en charge thérapeutique reste empirique.

Cependant la meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, et le développement des biothérapies ont permis d'améliorer la prise en charge.

8.1. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, bien que souvent utilisés comme traitement d'appoint, notamment durant la période diagnostique, n'ont pas leur place comme thérapeutique de première ligne de la maladie de Still.

En effet, dans une cohorte rétrospective de 57 patients, 82% des patients traités par des AINS n'observaient pas de bénéfice sur les symptômes. A contrario, 21% de ces patients décrivaient des effets secondaires notamment gastro-intestinaux (7).

8.2. Corticostéroïdes

La corticothérapie systémique est la thérapeutique de première ligne. La posologie initiale doit être de 1mg/kg/jour, puisque plusieurs études rétrospectives ont mis évidence qu'une posologie initiale inférieure 0.8mg/kg/jour était associée à un plus haut risque de rechute (12). Celle-ci permet une réponse rapide, chez 63% des patients, avec une meilleure efficacité dans les formes systémiques que dans les formes articulaires. (44).

Cependant, une cortico-dépendance est fréquente, chez près de 45% des patients. De plus, 75% des patients auront des effets secondaires de la corticothérapie (Syndrome de Cushing, ostéoporose, hypertension artérielle) (7). Ainsi, il est recommandé d'initier une décroissance rapide, sur 6 à 12 semaines (43). Mais cela nécessite fréquemment d'initier un traitement d'épargne cortisonique.

8.3. Méthotrexate

Le premier traitement d'épargne cortisonique utilisé est le Méthotrexate, immunomodulateur *via* son action anti-métabolite, inhibant la synthèse de l'ADN.

En 1999, Fautrel a étudié rétrospectivement une cohorte de 26 patients recevant du Méthotrexate, parmi lesquels une efficacité était observée chez 23 des patients, dont une rémission complète, chez 18 d'entre eux. L'efficacité entre les formes articulaires ou systémiques semblait identique. Le Méthotrexate avait permis l'arrêt de la corticothérapie chez 11 patients (3). Cependant, aucun essai contrôlé n'a pu confirmer ces données.

Depuis le développement des biothérapies, la place du Méthotrexate est controversée. En effet, l'efficacité spectaculaire des antagonistes de l'interleukine-1 et de l'interleukine-6, en termes d'efficacité et de rapidité d'action, a relégué le Méthotrexate à un traitement d'appoint, en association ou en cas de maladie de Still pauci-symptomatique.

8.4. Autres disease-modifying anti-rheumatic drugs

D'autres molécules ont été utilisées dans la maladie de Still, avec une efficacité modérée. Là encore, les données reposent sur des cohortes rétrospectives de faibles effectifs. L'utilisation de la ciclosporine a été étudiée par Mitamura et *al.*, chez 7 de leurs 34 patients avec une forme systémique de maladie de Still corticorésistante. Cinq de ces patients étaient réfractaires à un traitement par méthotrexate ou cyclophosphamide. Une rémission complète et précoce a ainsi été obtenue chez 86% des patients. Cependant, sa tolérance, avec le risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale, en limite l'utilisation (45).

D'autres équipes ont également prescrit de l'Hydroxychloroquine, l'Azathioprine ou la Sulfasalzine, avec une efficacité globale modérée, y compris en association (44). Ces molécules ont donc une place très limitée dans la stratégie thérapeutique.

8.5. Immunoglobulines par voie intraveineuse

Une étude ouverte a retrouvé une efficacité modérée des immunoglobulines par voie intra-veineuse, sur 5 des 7 patients inclus. Compte tenu de la pauvreté des données de la littérature, et de la pénurie actuelle d'approvisionnement en immunoglobulines, elles ne représentent pas une alternative thérapeutique justifiée dans la maladie de Still.

8.6. Biothérapies

Le développement des biothérapies a changé le pronostic et la stratégie de prise en charge des patients atteints de maladie de Still. Plusieurs équipes ont étudié les profils cytokiniques des patients atteints de maladie de Still de l'adulte, mettant en évidence un taux significativement plus élevé d'interleukine-6, d'interleukine-18, d'interleukine-8 et d'anti-TNF- α , que dans la population générale. Ainsi, l'utilisation de biothérapie ciblant ces cytokines pro-inflammatoires semble justifiée (16). Elles ont démontré leur efficacité y compris chez les patients réfractaires aux autres thérapeutiques et aux formes compliquées, avec une rapidité d'action spectaculaire.

8.6.1. Anti-TNF- α

Les premières biothérapies à avoir été utilisées dans la maladie de Still de l'adulte sont les anti-TNF. Les plus utilisés sont l'Etanercept, forme recombinante de la protéine de fusion composée du domaine extracellulaire du récepteur TNFR2, et la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1. La seconde est l'Infliximab, anticorps monoclonal chimérique se liant au TNF- α .

La plus grande cohorte de patients traités par anti-TNF comporte 20 patients. Le délai d'action était de 2 à 4 semaines. L'efficacité était cependant modérée, avec l'obtention d'une rémission complète chez seulement 5 patients, et une rémission partielle chez 16 des 25 prescriptions (46). Une absence ou une perte d'efficacité est parfois observée et peut conduire à changer d'anti-TNF- α , bien que cela ne permette que rarement d'obtenir une réponse thérapeutique satisfaisante (7).

8.6.2. Antagonistes de l'Interleukine-1

L'interleukine-1 est une des cytokines pro-inflammatoires centrales de la maladie de Still de l'adulte. Plusieurs molécules inhibant la production ou l'effet de cette cytokine ont donc été développées.

Anakinra

L'Anakinra est un antagoniste recombinant du récepteur de l'interleukine-1. D'abord développé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, avec des résultats décevants, son efficacité sur les maladies inflammatoires impliquant l'inflammsome a conduit à son utilisation dans les maladies auto-inflammatoires monogéniques (cryopyrin associated periodic syndrome). Par la suite, l'étude pilote de Pascual dans l'AJI a rapporté une rémission complète chez 7 sur 9 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique réfractaire à tout traitement et une rémission partielle chez 2 patients (47).

Ces résultats encourageants ont été confirmés par une étude multicentrique randomisée en ouvert, chez 22 patients avec une maladie de Still de l'adulte cortico-résistante. Après 24 semaines de traitement, 6 patients sur 12 ayant reçu de l'Anakinra étaient en rémission, contre 2 patients sur 10 ayant reçu des DMARD's. La prescription d'Anakinra avait permis un sevrage de la corticothérapie chez 3 patients (48).

Son efficacité a ensuite été démontrée chez les patients avec une maladie de Still réfractaire aux autres thérapeutiques, avec un délai d'action de quelques heures (49).

Il est prescrit à la dose de 100mg par jour, par injection sous-cutanée, mais la posologie peut être majorée dans les formes sévères et réfractaires, avec une bonne tolérance (50). La tolérance est bonne, et les principaux effets secondaires décrits sont les infections, les neutropénies, et les réactions au point d'injection, qui peuvent entraîner un défaut d'observance et conduire à changer de molécule (51).

Canakinumab

Le Canakinumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre l'Interleukine-1 β . Leur liaison entraîne une inhibition de l'Interleukine-1 β , et donc l'inactivation de sa voie de signalisation. Cette molécule a démontré son efficacité dans les maladies auto-inflammatoires monogéniques telles que le TRAPS et le CAPS.

En 2012, 2 études de phase 3 randomisées ont évalué l'efficacité et la tolérance du Canakinumab dans l'arthrite juvénile idiopathique, démontrant que cette molécule permettait de réduire l'activité de la maladie de plus de 30% chez 84% des patients, permettait de diminuer le risque de rechute, et de réduire significativement la posologie de corticothérapie (52).

Des résultats similaires ont été retrouvés sur une cohorte de plus de 300 patients, associant des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique et de maladie de Still de l'adulte, avec une amélioration de 70% chez plus de la moitié des patients.

Les effets secondaires principalement décrits sont les infections, souvent peu sévères et ne justifiant donc pas l'arrêt de la molécule, les troubles gastro-intestinaux et les cytopénies (53). Ainsi, il peut être prescrit dans la maladie de Still de l'adulte, à la posologie de 4mg/kg toutes les 4 semaines.

8.6.3. Antagonistes de l'Interleukine-6

Les profils cytokiniques réalisés chez les patients suivis pour une maladie de Still ont mis en évidence une élévation majeure du taux d'interleukine-6, qui semble être corrélée à l'activité de la maladie (16). L'Interleukine-6 semble donc être également une cible thérapeutique de choix.

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'Interleukine-6, inhibant ainsi son activité.

Après plusieurs cas rapportés de maladie de Still réfractaire ayant répondu au Tocilizumab, Puéchal et *al.* ont rapporté son efficacité sur une cohorte de 14 patients.

Après 3 mois de perfusion de Tocilizumab, de 5 à 8mg/kg toutes les 2 à 4 semaines, 64% des patients avaient une bonne réponse clinico-biologique, et 57% des patients étaient en rémission complète à 6 mois de traitement, avec un effet d'épargne cortisonique important (54). Ces données ont par la suite été confirmées par un essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo en 2018.

Les effets secondaires rapportés étaient des complications infectieuses, des réactions anaphylactiques (55).

8.7. Stratégie thérapeutique proposée par le PNDS

Basé sur ces données de la littérature, le Protocole National de Diagnostic et de Soins a développé des recommandations de prise en charge. (Figure 5).

Ainsi, le traitement de première ligne recommandé est la corticothérapie systémique à 1mg/kg/jour, avec une décroissance sur 6 à 12 semaines.

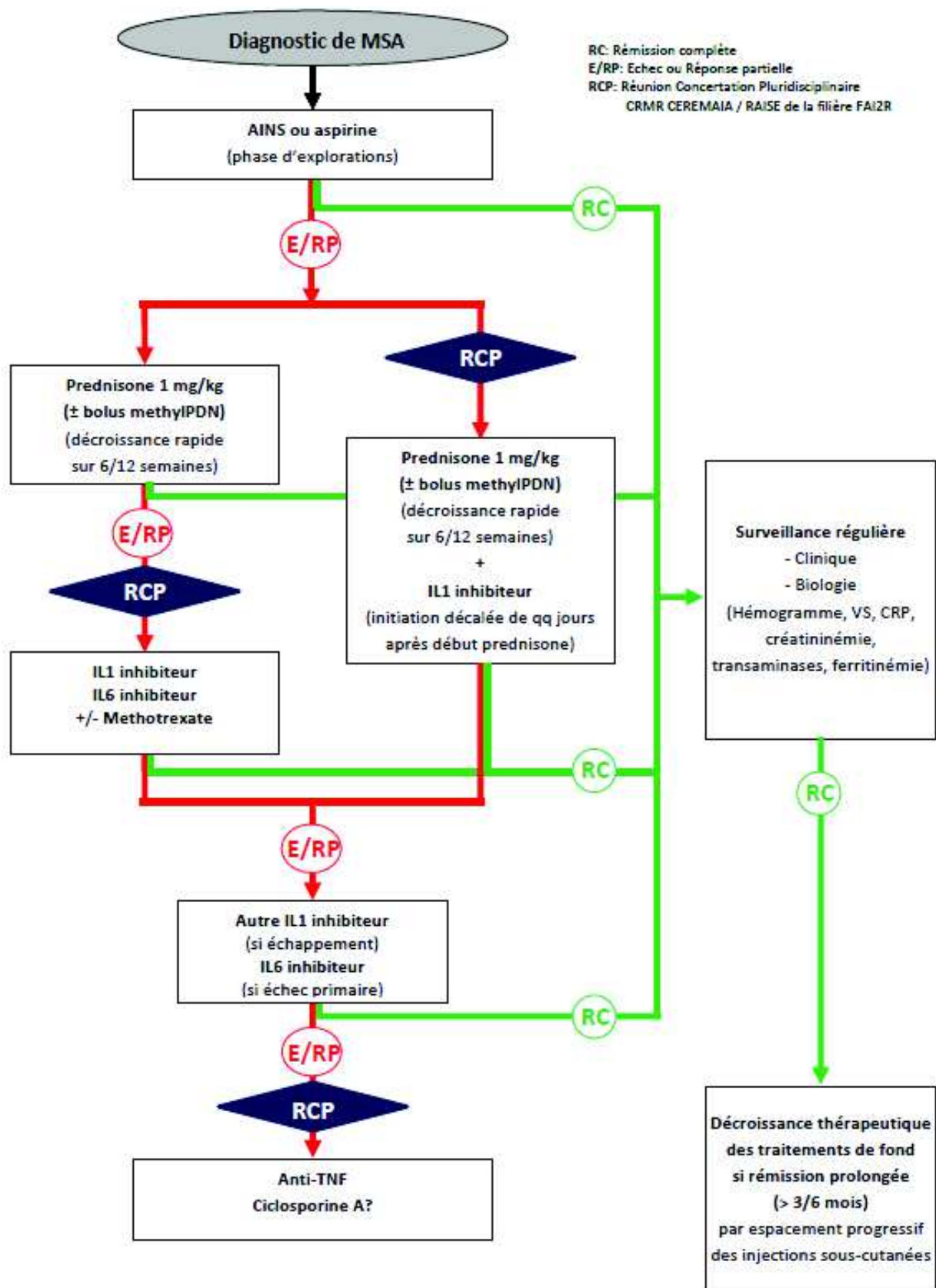
En cas d'échec primaire, de réponse partielle ou de cortico-dépendance, un traitement par biothérapie (inhibiteurs de l'interleukine-1 et de l'interleukine-6) doit être proposé en seconde

ligne. Le Méthotrexate peut avoir une place en traitement d'appoint, en adjonction à la biothérapie utilisée.

Les inhibiteurs de l'interleukine-1 et de l'interleukine-6 peuvent parfois être introduits dès le début de la prise en charge, notamment en cas de complication mettant en jeu le pronostic vital.

Les autres DMARDs et les anti-TNF ne doivent être discutés qu'en dernière ligne de traitement, en cas d'échec des autres biothérapies, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Figure 5 : Proposition d’algorithme de prise en charge thérapeutique de la maladie de Still de l’adulte. (43)



9/ Problématique thérapeutique actuelle

Ainsi, bien que les données de la littérature soient pauvres, avec la quasi-inexistence d'essai randomisé en aveugle, le traitement est bien codifié et de nombreuses ressources thérapeutiques sont disponibles. Cependant, la question de l'arrêt des thérapeutiques se pose. En effet, aucune étude ne s'est intéressée à la durée de traitement et des modalités de leur arrêt. Les rechutes sont fréquentes, et il est probable que les modalités de sevrage des traitements peuvent influencer le risque de rechute.

De plus, la stratégie thérapeutique actuellement proposée dans le PNDS peut être discutée, notamment concernant la place du Méthotrexate et du moment auquel une biothérapie doit être introduite.

Ainsi, nous avons réalisé un état des lieux de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte cortico-résistante ou cortico-dépendante en 2019 en « Haute Normandie », afin de définir quelle stratégie thérapeutique est actuellement privilégiée, avec quelles modalités d'arrêt.

L'objectif final était ainsi de définir quelle stratégie de prise en charge et d'arrêt des traitements permettraient de limiter les rechutes.

II/ PATIENTS ET METHODES

1/ Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée sur une cohorte de patients atteints de maladie de Still de l'adulte répondant aux critères diagnostiques de Yamaguchi (5) ou de Fautrel (6), suivis au CHU de Rouen dans le service de médecine interne, entre janvier 2000 et juin 2019.

L'objectif principal de l'étude est d'établir un état des lieux de la prise en charge thérapeutique actuelle des patients atteints de maladie de Still de l'adulte traités par bithérapie. L'objectif secondaire étant de définir quelles sont les meilleures modalités de prise en charge et de sevrage des thérapeutiques prescrites, afin d'éviter les rechutes.

Nous avons exclu :

- les patients ayant eu un diagnostic initial de maladie de Still, mais dont l'évolution a conduit à un autre diagnostic (maladie de Whipple, lymphome, polyarthrite rhumatoïde)
- les patients avec une forme monocyclique, traités uniquement par corticothérapie, afin de colliger les informations concernant les patients ayant nécessité l'introduction de Méthotrexate ou d'une biothérapie (anti-TNF, Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab).

2/ Recueil de données

Pour cela, nous avons sélectionné les dossiers des patients *via* le logiciel informatique du CHU de Rouen, CDP2, en utilisant le code M06.1 du système de codage CIM 10.

Nous avons recueilli les données concernant les manifestations cliniques au moment du diagnostic, les examens paracliniques, les thérapeutiques utilisées et le nombre de rechute au cours du suivi.

2.1. Données cliniques au diagnostic

Les données cliniques recueillies étaient les suivantes :

- L'âge au moment des premiers symptômes et au moment du diagnostic
- Le sexe

- Les antécédents personnels et familiaux, notamment de maladie auto-inflammatoire, de maladie auto-immune, de néoplasie
- La forme clinique de la maladie (forme systémique monocyclique, forme systémique récurrente, forme chronique articulaire)
- Les signes cliniques généraux : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, adénopathies ou hépato-splénomégalie, douleur pharyngée
- La présence ou non de complications (syndrome d'activation lympho-histiocytaire, complication cardiaque notamment péricardite et myocardite, pleurésie, atteinte ophtalmologique)
- Les caractéristiques cliniques au moment des rechutes

2.2. Données paracliniques

Concernant les examens paracliniques au moment du diagnostic, les données suivantes ont été colligées :

- Le taux de leucocytes, de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles
- Le taux de CRP
- Le taux de ferritine et de ferritine glycosylée quand celle-ci était dosée
- La présence ou non d'une hépatite biologique

2.3 Thérapeutiques utilisées et évolution de la maladie

Les données concernant les thérapeutiques utilisées ont été recueillies, avec :

- Le nombre de lignes de traitement
- Les molécules utilisées, leur posologie et voie d'administration
- Leur efficacité (échec primaire, rémission sous traitement, rechute après une période de rémission).
- Leur modalité d'arrêt, définie par un arrêt brutal ou un sevrage progressif ou un changement de molécule
- La cause de l'arrêt de la molécule
- La durée de traitement
- Les effets secondaires rencontrés pour chaque molécule
- Le nombre de rechute, et les thérapeutiques employées au moment des rechutes
- Le délai avant rechute

Etait défini comme échec primaire l'absence d'amélioration de la symptomatologie clinique et/ou la persistance d'un syndrome biologique.

Etait définie comme rémission, la régression complète des signes cliniques initiaux et du syndrome inflammatoire biologique.

La rechute était quant à elle définie comme la réapparition de symptômes pouvant être compatibles avec la maladie de Still de l'adulte (fièvre, arthralgies, douleur pharyngée), et/ou la réascension du syndrome inflammatoire biologique.

3/ Analyses statistiques

Nous avons étudié les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques, ainsi que le profil évolutif de nos patients, en comparant ceux entrés en rémission, et ceux ayant rechuté.

Les résultats sont exprimés en fréquence observée selon des groupes prédéfinis ou en valeurs réelles (médiane, moyenne).

L'analyse des paramètres qualitatifs a été effectuée soit par le test du Chi-2, soit par le test exact de Fisher en cas de faible effectif.

Les paramètres quantitatifs ont été étudiés par le test non paramétrique de Mann-Whitney. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

III/ RESULTATS

1/ Population

Un total de 73 dossiers de patients a été extrait, à partir du codage informatique pour une maladie de Still de l'adulte, dans le service de médecine interne du CHU de Rouen entre janvier 2000 et juin 2019.

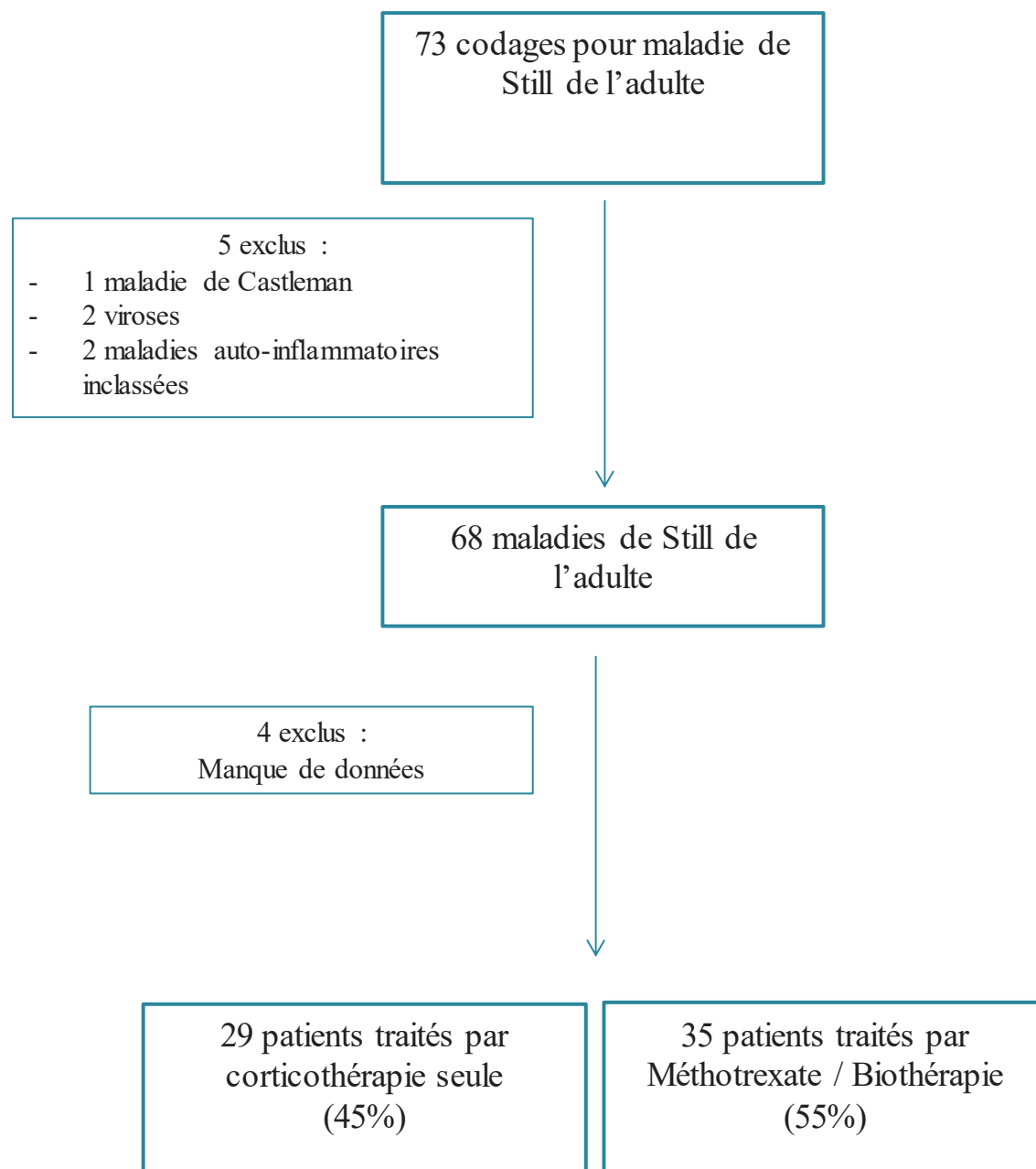
Cinq patients ont été exclus de l'analyse, du fait d'un diagnostic alternatif posé au cours du suivi. Ces 5 patients ont eu un diagnostic final de maladie de Castleman, virose ou maladie auto-inflammatoire non étiquetée, puisque ces patients ne remplissaient pas tous les critères diagnostiques pour affirmer une maladie de Still de l'adulte. Quatre autres patients ont été exclus de la cohorte pour manque de données, puisque le diagnostic avait été posé dans un autre centre hospitalier, et les données cliniques et biologiques au moment du diagnostic étaient limitées.

Les 64 autres patients restants répondaient tous aux critères diagnostiques de Yamaguchi (5) et/ou de Fautrel (6). Parmi eux, 29 patients ont été traités par corticothérapie générale seule et ont donc été exclus de ce travail. Ces patients avaient une forme monophasique de la maladie, et n'ont donc pas nécessité l'introduction d'une biothérapie ou de Méthotrexate.

Au final, 35 patients, soit 55% des patients, ont nécessité l'introduction de Méthotrexate et/ou d'une biothérapie au cours de leur prise en charge. (Figure 6). Aucun patient n'avait une atteinte pédiatrique prolongée à l'âge adulte.

La durée médiane de suivi de cette cohorte était de 48 mois.

Figure 6 : nombre de patients suivis pour une maladie de Still de l'adulte, et leur répartition en fonction des traitements reçus.



2/ Caractéristiques démographiques

Parmi les 35 patients suivis pour une maladie de Still de l'adulte, ayant nécessité l'introduction de Méthotrexate ou d'une biothérapie, le sexe ratio était de 1.06, soit 18 hommes et 17 femmes.

Les comorbidités retrouvées chez ces patients étaient la présence d'un terrain d'auto-immunité chez 4 patients, soit 11% des patients. Deux patients avaient un antécédent personnel de maladie de Basedow ; 1 patient avait un antécédent familial au premier degré de sarcoïdose ; 1 patient avait un antécédent familial au premier degré de maladie de Crohn. Quatre patients avaient des antécédents d'atopie (allergie aux produits de contraste iodés, asthme, rhino-conjonctivite allergique saisonnière).

L'âge médian au diagnostic était de 43 ans [16-76]. Douze patients (34%) décrivaient les premières manifestations de leur maladie avant l'âge de 35 ans alors que 15 patients (43%) avaient une forme tardive, avec apparition des premiers symptômes après l'âge de 50 ans.

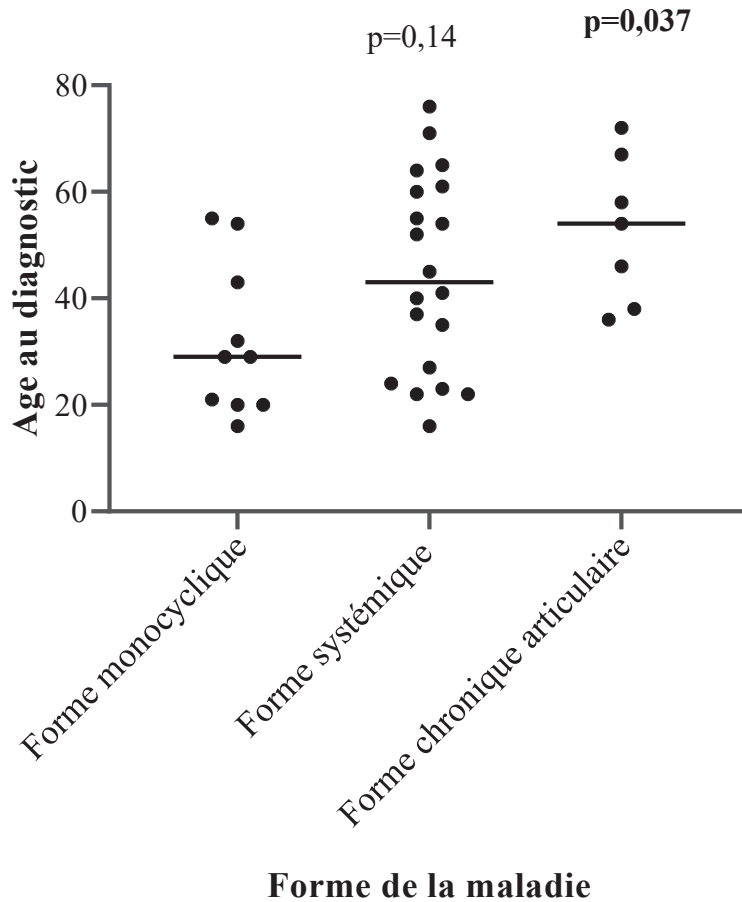
La répartition des profils évolutifs retrouvait 8 patients avec une forme monophasique (23%), 20 patients (57%) avec une forme phénotypique systémique, intermittente et 7 patients (20%) avec une forme chronique à manifestations principalement articulaires.

Les 8 patients avec une forme monophasique avaient tous nécessité l'introduction de Méthotrexate ou d'une biothérapie d'emblée du fait de la sévérité du tableau clinique initial.

Les patients avec une forme monocyclique étaient plus jeunes (âge médian de 33.7 ans), que ceux avec une forme systémique intermittente (âge médian de 44.5 ans ; $p=0,14$) ou une forme chronique articulaire (âge médian de 53 ans ; $p=0,037$). (Figure 7)

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie de Still variait entre 1 mois et 8 ans, avec un délai médian de 2 mois.

Figure 7 : Répartition de la population en fonction de leur âge et de la forme de la maladie



3/ Caractéristiques cliniques et biologiques

Les caractéristiques cliniques de la cohorte sont décrites dans le tableau 2. Tous les patients étaient fébriles au moment du diagnostic, avec une température supérieure à 39.0°C. Les symptômes les plus fréquents étaient les arthralgies, présentes chez 30 des 35 patients (86%). Les douleurs articulaires étaient d'horaire inflammatoire, avec ou sans arthrites cliniques, touchant majoritairement les grosses articulations (genoux, poignets, coudes), mais pouvant également toucher les petites articulations, avec des arthrites des métacarpo-phalangiennes et des inter-phalangiennes proximales décrites chez 3 patients. Une forme articulaire destructrice était notée chez 2 patients.

Vingt-cinq patients (71%) avaient une éruption cutanée, parfois atypique avec des lésions prurigineuses et persistantes chez 5 patients, et urticariformes chez 2 patients.

Des douleurs pharyngées étaient décrites dans 69% des cas, avec parfois un érythème pharyngé, faisant souvent évoquer le diagnostic d'angine virale conduisant à un retard diagnostic. Enfin, 40% des patients avaient des adénopathies ou une hépato-splénomégalie, découvertes au scanner ou au PET-scanner où était mis en évidence un hypermétabolisme diffus peu spécifique et peu intense. Aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie ganglionnaire.

Un syndrome d'activation macrophagique, était diagnostiqué chez 7 patients (20%), 8 patients avaient des manifestations cardiaques (7 péricardites et 1 myocardite, compliquée de choc cardiogénique)

Une patiente a eu une atteinte ophtalmologique, avec apparition d'un flou visuel à 4 jours du début du traitement, ayant conduit au diagnostic d'uvéite antérieure bilatérale non granulomateuse.

Un épanchement pleural était présent chez 4 patients, de faible abondance, et n'ayant pas nécessité de ponction pleurale.

Enfin, aucun décès n'a été rapporté.

Concernant les données biologiques, décrites dans le tableau 3, tous les patients avaient un syndrome inflammatoire biologique important avec une hyperleucocytose prédominant à polynucléaires neutrophiles, une élévation de la CRP avec un taux moyen de 178mg/dL, une hyperferritinémie majeure dont le taux moyen était de 13 117 μ g/L.

Trois-quarts des patients étaient lymphopéniques, avec un ratio polynucléaire neutrophile/lymphocyte moyen élevé à 14.90. Plus de la moitié des patients avaient une hépatite biologique, caractérisée par une élévation des ASAT et des ALAT allant jusqu'à 10 fois la normale.

Le dosage de la ferritine glycosylée a été réalisé chez seulement 15 patients ; le taux moyen était de 16.5%. Seuls 3 patients avaient une ferritine glycosylée supérieure à 20%.

Enfin, 7 patients avaient une anémie et une thrombopénie, en lien avec un syndrome d'activation macrophagique.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la cohorte

Caractéristiques cliniques	Fréquence n (%)
Fièvre	35/35 (100%)
Arthralgies	30/35 (86%)
Rash	25/35 (71%)
Pharyngite	24/35 (69%)
Polyadénopathie/Hépatosplénomégalie	14/35 (40%)
SAM	7/35 (20%)
Péricardite	7/35 (20%)
Myocardite	1/35 (3%)
Pleurésie	4/35 (11%)
Atteinte ophtalmologique	1/35 (3%)

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques de la cohorte

Caractéristiques biologiques	Résultat dans notre cohorte
Hépatite biologique	21/35 (60%)
Taux moyen de leucocytes (/mm³)	16 379
Taux moyen de PNN (/mm³)	14 901
Lymphopénie	22/30 (73%)
Taux moyen de ferritine (µg/L)	13 117
Taux moyen de ferritine glycosylée (%)	16.5
Taux moyen de CRP (mg/dL)	178
Ratio PNN/lymphocyte	14.90

En comparant leurs caractéristiques clinico-biologiques des patients traités uniquement par corticothérapie avec celles de notre cohorte de patients traités par biothérapie et/ou Méthotrexate, les 2 groupes ne différaient pas. L'âge médian était de 38 ans [20-64].

Cependant, on constate que les patients ayant nécessité un traitement Méthotrexate et/ou une biothérapie cours du suivi avaient significativement plus souvent une hépatite biologique et une ferritinémie supérieure à 3000 µg/L. (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des patients en fonction du traitement reçu

	Corticothérapie seule	Méthotrexate/biothérapie	p
Age médian (ans)	38	43	0.44
Sexe ratio	1.27 (13/11)	1.06 (18/17)	0.84
Complication	5/25	14/35	0.16
SAM	2/25	7/35	0.12
Péricardite	3/25	7/35	0.49
Fièvre	25/25 (100%)	35/35 (100%)	NA
Arthralgie	23/25 (92%)	30/35 (86%)	0.45
Rash	17/25 (68%)	25/35 (71%)	0.78
Pharyngite	15/25 (60%)	24/35 (69%)	0.49
Polyadénopathies	11/25 (44%)	14/35 (40%)	0.76
Hépatite biologique	8/25 (36%)	21/35 (60%)	0.03
Ratio PNN/lymphocytes	16,93	14.90	0.87
CRP	182	178	0.79
Ferritine	3 370	13 117	0.059
<3000 µg/L	15/20 (75%)	13/31 (42%)	0.027

4/ Etude descriptive des thérapeutiques mises en place, et de leur efficacité

Au total, 33 des 35 patients ont eu au moins une rechute de la maladie, conduisant à la prescription de 104 lignes de traitement au total.

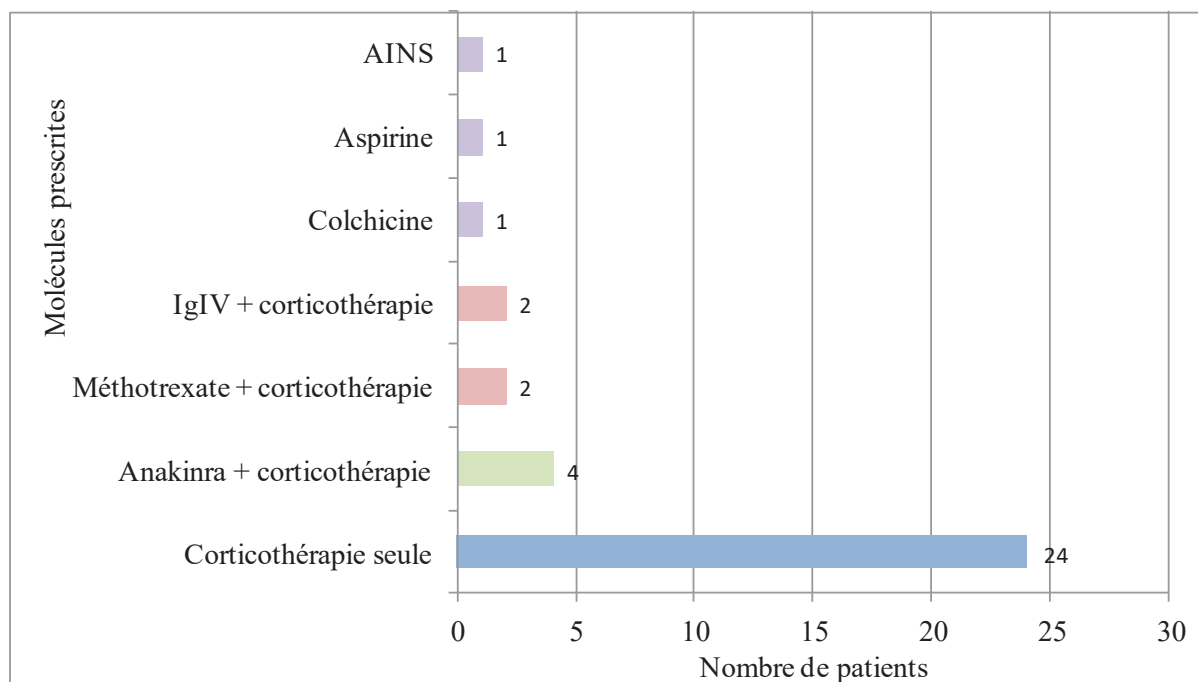
4.1 Traitement de première ligne

Sur les 35 patients, 24 patients ont bénéficié d'une corticothérapie seule en première ligne de traitement.

Deux patients, dont le diagnostic de maladie de Still a été posé dans le cadre d'une péricardite récidivante, ont été traités initialement par de la Colchicine ou de l'Aspirine seules.

Un patient a été traité initialement par anti-inflammatoires non stéroïdiens. Deux patients ont été traités par une association de Corticoïdes et de Méthotrexate dès le diagnostic, 2 patients par Corticoïdes et Immunoglobulines par voie intra-veineuse et 4 patients ont bénéficié d'une biothérapie par Anakinra dès le diagnostic. (Figure 8)

Figure 8 : Stratégie thérapeutique utilisée en première ligne de traitement



Corticothérapie

Près de 95% de notre cohorte (33 patients) ont bénéficié d'une corticothérapie systémique, dont 24 patients en monothérapie. La posologie initiale de corticothérapie était de 1mg/kg/jour chez 18 des 33 patients. Les autres patients avaient eu 0.2mg/kg/jour à 0.8mg/kg/jour de corticoïdes.

Seuls 2 patients ont été en échec primaire de la corticothérapie ; ainsi 92% des patients avaient obtenu une réponse clinico-biologique initiale.

Cependant, 87.5% ont rechuté à la décroissance de la corticothérapie, avec un niveau de cortico-dépendance élevé, à 23.5mg de corticoïdes par jour en moyenne.

Aspirine, Colchicine et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'Aspirine, la Colchicine et les AINS ont été prescrites en monothérapie chez 1 patient respectivement, dans le cadre de leur maladie de Still de phénotype systémique, se manifestant par des péricardites chez 2 d'entre eux. Cependant, ces 3 patients ont été en échec primaire et ont donc nécessité l'introduction d'une corticothérapie systémique.

Association médicamenteuse

Huit patients ont bénéficié d'une association thérapeutique dès le diagnostic, avec une corticothérapie systémique et un inhibiteur de l'IL-1 (n=4), ou du Méthotrexate (n=2) ou des immunoglobulines par voie intra-veineuse (n=2).

Six de ces 8 patients traités par une association thérapeutique d'emblée avaient une forme compliquée au moment du diagnostic, pouvant menacer le pronostic vital (syndrome d'activation macrophagique, myocardite ou péricardite).

Les 2 patients traités par l'association Méthotrexate et corticothérapie ont été en échec primaire et ont nécessité l'initiation d'une seconde ligne de traitement. Le Méthotrexate était prescrit par voie orale à 15 mg par semaine.

L'Anakinra était prescrit à la posologie de 100mg par voie sous-cutanée une fois par jour. Les 4 patients traités par Anakinra d'emblée avaient une forme systémique, avec complication (syndrome d'activation macrophagique ou péricardite). Il n'y a eu aucun échec primaire et 3 des 4 patients traités par Anakinra en première ligne ont pu bénéficier d'une décroissance progressive de la corticothérapie, puis d'un espacement progressif des injections d'Anakinra.

Les patients traités par corticothérapie et 3 perfusions d'immunoglobulines par voie intra-veineuse ont obtenu une réponse thérapeutique initiale au traitement, mais ont rechuté à la décroissance de la corticothérapie.

Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par anti-TNF, par Canakinumab ou par Tocilizumab en première ligne de traitement.

Au total, seuls 3 patients sont entrés en rémission prolongée après leur première ligne de traitement. Ces 3 patients avaient une forme systémique et compliquée et étaient traités par Anakinra dès la première ligne de traitement.

4.2 Traitement des rechutes

Au cours du suivi, 32 patients ont eu au moins une rechute de la maladie, avec un nombre total de 58 rechutes, soit 1.7 rechutes par patient en moyenne. Il y a ainsi eu 104 lignes de traitement prescrites, avec un maximum de 7 lignes de traitement prescrites pour un patient.

4.2.1 Stratégies thérapeutiques de seconde ligne

Sur les 32 patients ayant nécessité un traitement de seconde ligne, 19 patients ont bénéficié d'un ajout de Méthotrexate à leur corticothérapie initiale. Le Méthotrexate était privilégié en cas de cortico-dépendance, peu importe la forme systémique, articulaire ou compliquée.

Dix (30%) patients ont eu de l'Anakinra, 1 patient a été traité par Tocilizumab.

L'Anakinra était prescrit chez les patients cortico-résistants malgré 1 mg/kg/jour de traitement, dans les formes systémiques ou compliquées. Le Tocilizumab était prescrit dans le cadre d'une forme articulaire, cortico-dépendante.

Un patient, initialement traité par Méthotrexate et corticothérapie a bénéficié d'un ajout d'anti-TNF (Rémicade). Ce patient avait une forme articulaire, cortico-résistante. Le traitement par anti-TNF n'a pas permis d'obtenir de réponse complète. Un changement de classe d'anti-TNF a donc été proposé, mais sans permettre d'obtenir un contrôle de la maladie.

Enfin, le patient, qui avait initialement été traité par Aspirine en première ligne, a été mis sous corticothérapie à 1mg/kg/jour alors que le patient traité par AINS en première intention a été traité par une association de corticoïdes et Méthotrexate après avoir rechuté (Figures 9).

La réponse thérapeutique aux traitements de deuxième ligne est décrite dans la figure 10.

Figure 9 : Stratégie thérapeutique utilisée en seconde ligne de traitement

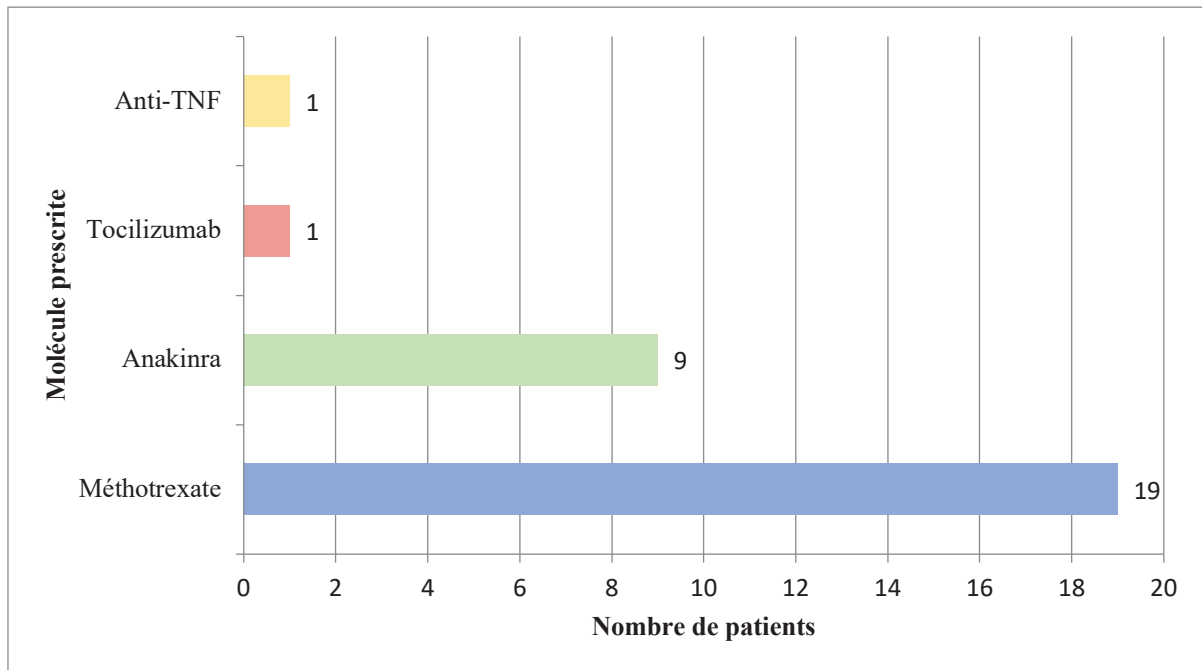
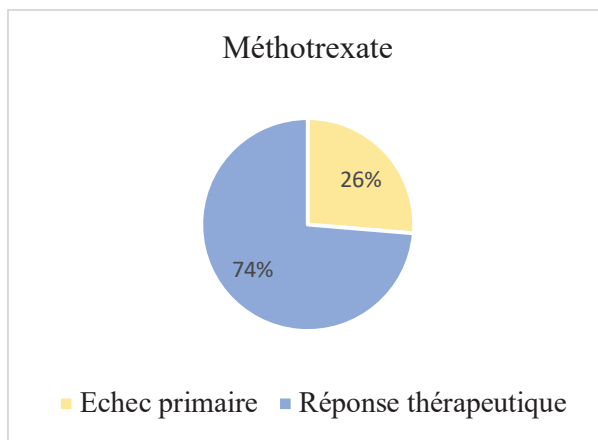
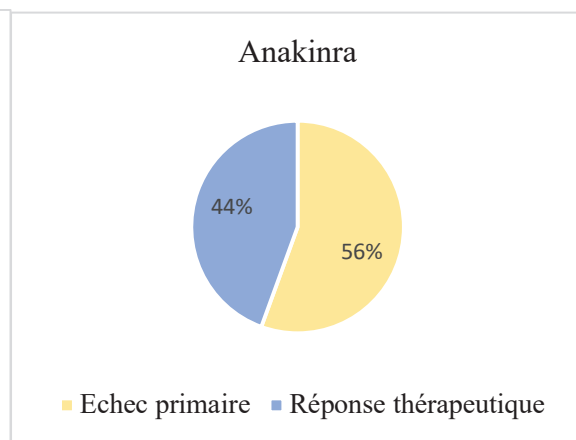


Figure 10 : Réponse thérapeutique initiale aux traitements de seconde ligne

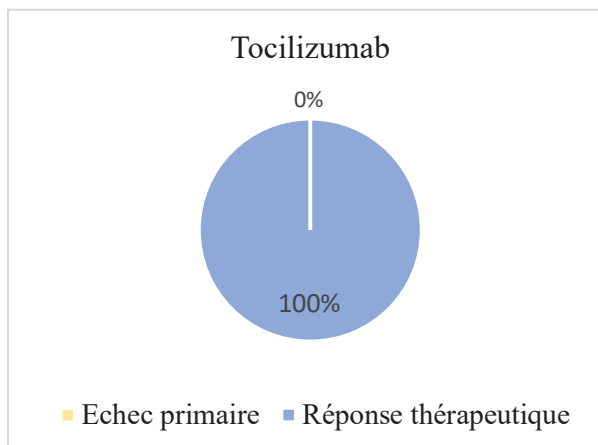
10.a. Réponse au Méthotrexate



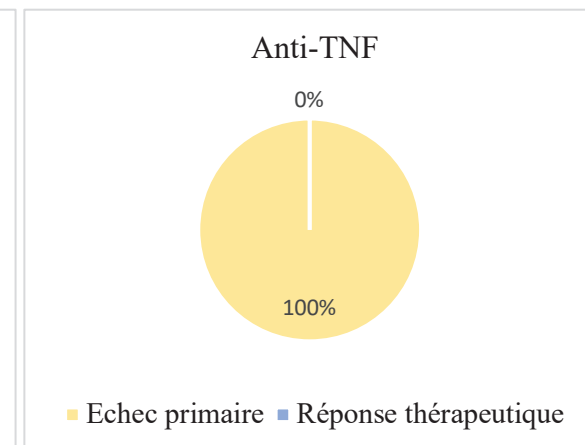
10.b. Réponse à l'Anakinra



10.c. Réponse au Tocilizumab



10.d. Réponse aux anti-TNF



4.2.2. Stratégie thérapeutique de troisième ligne et plus

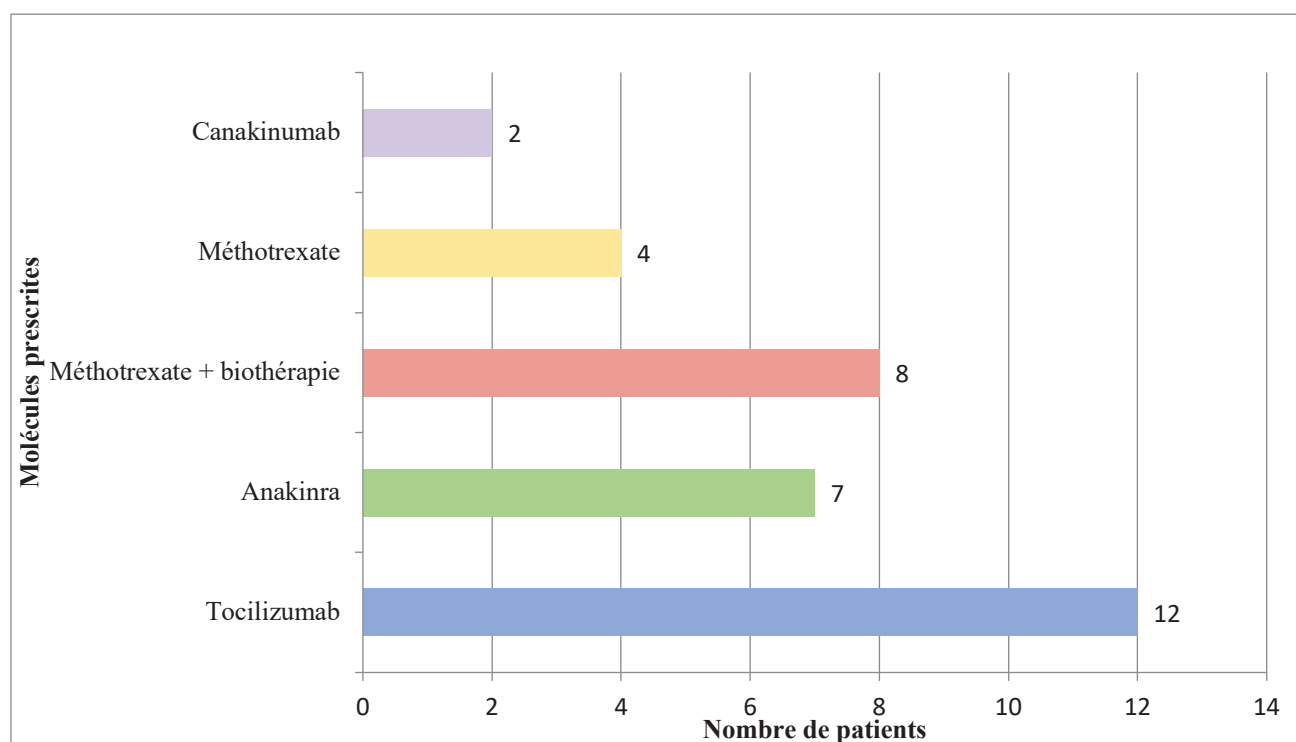
Dix-huit patients (58%) ont nécessité au moins un traitement de troisième ligne après échec primaire, effet secondaire ou échec de sevrage du traitement de seconde ligne. Ainsi, en troisième ligne thérapeutique, 8 patients ont été traités par ajout d'Anakinra, dont 3 en association avec du Méthotrexate. Le Tocilizumab a été prescrit à 6 reprises, après échec du Méthotrexate ou effet indésirable du Méthotrexate ou de l'Anakinra qui avaient été prescrits précédemment. Deux patients ont bénéficié d'un traitement par Canakinumab qui avait été prescrit après échec ou effet secondaire de l'Anakinra. Le Canakinumab était prescrit par voie sous-cutanée à la posologie de 4mg/kg toutes les 4 semaines. Ces 2 patients, après une période de 3 mois de contrôle de la maladie, ont rechuté.

Douze patients ont été en échec de leur traitement de troisième ligne, et ont donc bénéficié d'un autre traitement :

- 2 patients ont été traités par Anakinra,
- 6 patients par Tocilizumab,
- 3 patients par Méthotrexate.
- 8 patients ont dû être traités par une association de Méthotrexate et d'une biothérapie (Anakinra, Tocilizumab ou anti-TNF) pour entrer en rémission.
- 1 patient a été traité par de l'Anakinra à double dose, soit 2 injections par voie sous-cutanée par jour, avec une bonne tolérance

La stratégie thérapeutique de troisième ligne et plus est ainsi résumée dans la figure 11.

Figure 11 : Stratégie thérapeutique utilisée en troisième ligne de traitement et plus



Ainsi, on peut constater que l'ajout de Méthotrexate était privilégié en stratégie de seconde ligne. L'Anakinra était également rapidement débuté après échec de la corticothérapie.

Au contraire, le Tocilizumab n'était utilisé qu'en troisième intention ou plus, tout comme les anti-TNF et le Canakinumab.

En dernier recours, et en cas de contrôle imparfait sous biothérapie, un traitement d'appoint par Méthotrexate était ajouté. Cette association de Méthotrexate et biothérapie n'était jamais utilisée en première ou seconde intention.

Tous les patients traités par Tocilizumab, par Anakinra et par association de Méthotrexate ont obtenu une réponse thérapeutique.

En revanche, les patients traités par Canakinumab ont tous les 2 rechuté, après 3 mois de réponse thérapeutique.

5/ Effets secondaires

Trente et un effets indésirables imputés aux traitements ont été répertoriés, survenus chez 16 des 35 patients. La majorité de ces événements (68%) était liée à la corticothérapie prolongée : 5 effets indésirables étaient jugés comme graves, ayant entraîné une hospitalisation, il s'agissait d'un érysipèle sous corticoïdes et Anakinra, de 2 ostéonécroses

aseptiques et de 2 diverticulites sigmoïdiennes sous corticoïdes. Aucun décès imputé au traitement n'est survenu au cours du suivi.

Seuls 13 effets secondaires, bien que non graves, ont conduit au changement de molécule, puisqu'ils entraînaient un défaut d'observance au traitement. Les effets secondaires sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Effets secondaires dans notre cohorte

Molécule et effet secondaire	Nombre (n=31)
Corticoïdes	
Syndrome œdémateux	4
Diabète cortico-induit	4
Ostéoporose cortico-induite	7
Diverticulite	2
Myopathie cortisonique	1
Ostéonécrose aseptique	2
Acné	1
Méthotrexate (voie orale)	
Intolérance digestive	2
Perturbation du bilan hépatique	1
Anakinra	
Réaction au point d'injection	4
Eczéma	1
Infection	1
Photosensibilité	1
Tocilizumab	
Eczéma	1
Hypertriglycémie	1
Neutropénie	1
Anti-TNF	
Malaise vagal après perfusion	1
Réaction au point d'injection	1

Le traitement par Méthotrexate a dû être suspendu chez 2 autres patients, dans le cadre d'un désir de grossesse.

Le traitement par Tocilizumab a dû être suspendu chez 2 patients, dans le cadre de la découverte d'une néoplasie au cours du suivi. Il s'agissait d'un mélanome et d'un cancer du col de l'utérus. Le lien avec le traitement par biothérapie n'est cependant pas établi.

6/ Facteurs associés à la réponse au traitement

6.1. Réponse au traitement

Au total, 25 patients ont eu du Méthotrexate au cours de leur suivi, avec un taux de réponse initiale de 72%. Ce taux était de 75% pour l'Anakinra (20 prescriptions) et de 100% pour le Tocilizumab. (Tableau 6). Aucun patient n'a pu obtenir de réponse complète après introduction de Canakinumab ou d'anti-TNF.

Tableau 6 : Taux de réponse initiale au traitement

	Méthotrexate (n=25)	Anakinra (n=20)	Tocilizumab (n=13)
Taux de réponse	18/25 (72%)	15/20 (75%)	13/13 (100%)

Aucune différence significative en termes d'efficacité primaire n'a été observée entre le Méthotrexate et l'Anakinra ($p>0.99$), entre l'Anakinra et le Tocilizumab ($p=0.13$), et entre le Méthotrexate et le Tocilizumab ($p=0.07$).

6.2. Facteurs associés à une réponse thérapeutique

Les patients traités par Méthotrexate avec une forme chronique articulaire répondaient significativement moins bien au Méthotrexate que les autres patients ($p=0.03$). Ainsi, 4 des patients en échec primaire avaient une forme chronique articulaire.

Les patients en rémission après introduction de Méthotrexate semblaient plus jeunes (âge à 41 ans vs 51 ans), et avaient tendance à avoir moins fréquemment de syndrome d'activation macrophagique ($p=0.052$). Il n'existait pas d'autres différences phénotypiques entre les patients répondeurs et ceux en échec primaire du Méthotrexate. (Tableau 7)

Tableau 7 : facteurs associés à une réponse au Méthotrexate

	Echec primaire (n=7)	Rémission (n=18)	p
Forme systémique (n=14)	2/14 (14%)	12/14 (86%)	0.18
Forme monophasique (n=5)	1/5 (20%)	4/5 (80%)	>0.99
Forme articulaire (n=6)	4/6 (66%)	2/6 (33%)	0.03
Forme compliquée (n=8)	4/8 (50%)	4/8 (50%)	>0.99
Péricardite (n=4)	1/4 (25%)	3/4 (75%)	>0.99
SAM (n=4)	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0.053
Age moyen (ans)	51	41	0.16
Arthralgies	7 (100%)	16 (89%)	>0.99
Rash	4 (66%)	16 (89%)	0.11
Odynophagie	3 (43%)	15 (83%)	0.06
Adénopathies/hépatosplénomégalie	3 (43%)	8 (44%)	>0.99
Hépatite biologique	4 (57%)	14 (78%)	0.36
Taux moyen de CRP (mg/dL)	121.6	180.2	0.47
Taux moyen de ferritine (µg/L)	17 468	15 190	>0.99

Parmi les patients traités en première intention par Anakinra, ceux en rémission complète avaient tendance à avoir une ferritinémie plus élevée (3 432 vs 15 372 ; p=0.12) que ceux en échec de traitement. (Tableau 8).

L'Anakinra a majoritairement été prescrit chez les patients avec une forme systémique et/ou compliquée ; 100% des patients avec une forme monophasique, 86% des patients avec une forme compliquée et 73% des patients avec une forme systémique ont répondu au traitement par Anakinra. Inversement, seuls 50% des patients avec une forme articulaire ont répondu au traitement. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes, en termes de phénotype clinique.

La prescription concomitante de Méthotrexate n'avait pas d'effet sur la réponse au traitement.

Tableau 8 : facteurs associés à une réponse à l'Anakinra

	Echec primaire (n=5)	Rémission (n=15)	p
Forme systémique (n=15)	4/15 (27%)	11 (73%)	>0.99
Forme monophasique (n=3)	0	3 (100%)	0.54
Forme articulaire (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0.45
Forme compliquée (n=11)	1/11 (9%)	10/11 (91%)	0.61
Péricardite (n=5)	1/5 (20%)	4/5 (80%)	>0.99
SAM (n=6)	0	6/6 (100%)	0.27
Age moyen (ans)	38.2	47.2	0.46
Arthralgies	5 (100%)	12 (80%)	0.54
Rash	4 (80%)	10 (67%)	>0.99
Pharyngite	3 (60%)	10 (67%)	>0.99
Adénopathies/hépatosplénomégalie	2 (40%)	6 (40%)	>0.99
Hépatite biologique	3 (60%)	8 (53%)	>0.99
Taux moyen de CRP (mg/dL)	216	157	0.46
Taux moyen de ferritine (µg/L)	3 432	15 372	0.12
Ratio PNN/lymphocyte	10.33	16.60	0.29
Association avec du Méthotrexate	1 (20%)	3 (20%)	>0.99

Il n'y a pas eu d'échec primaire du traitement par Tocilizumab.

Le Tocilizumab a été utilisé chez des patients ayant une forme systémique (n=8) ou articulaire (n=5).

7/ Analyse des rechutes et des modalités de sevrage

Au cours du suivi, 32 patients ont eu au moins une rechute de la maladie, avec un nombre total de 58 rechutes, soit 1.7 rechutes par patient en moyenne.

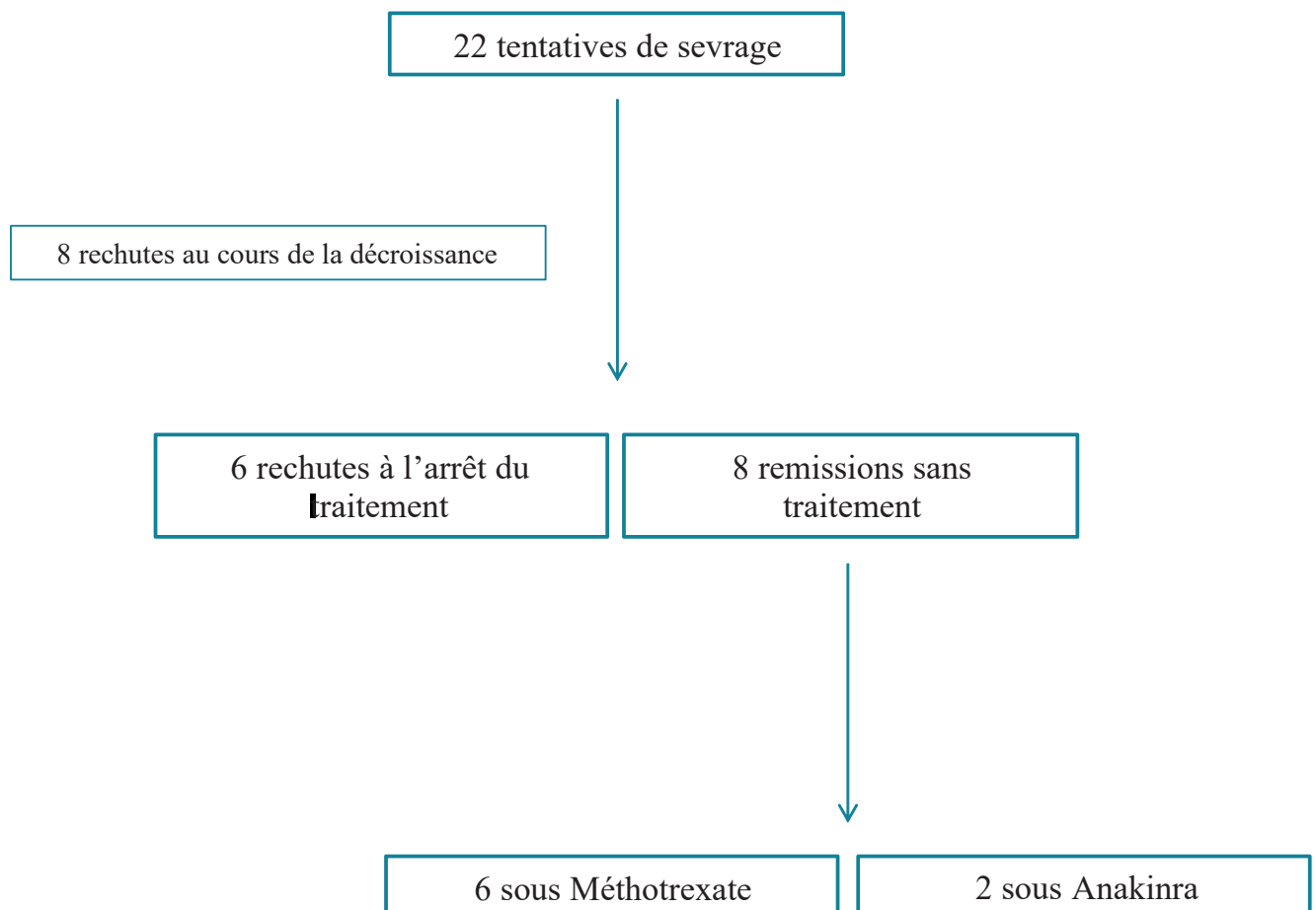
Toutes les rechutes étaient diagnostiquées précocement, avec des symptômes similaires aux manifestations initiales, au moment du diagnostic de la maladie. Cependant, 3 patients avec une forme initiale compliquée de péricardite, ont rechuté sur le même mode, avec un nouvel

épisode péricardite au moment de la rechute. Aucune rechute ne s'est compliquée de syndrome d'activation macrophagique.

Un total de 22 tentatives de sevrage (Méthotrexate (n=8), Anakinra (n=9), Tocilizumab (n=5)) a été observé. Sur ces 22 tentatives de sevrage, 14 ont abouti à un arrêt de traitement (n=4 pour l'Anakinra, n=2 pour le Tocilizumab, n=8 pour le Méthotrexate). Les 8 autres patients ont rechuté au cours de la décroissance.

Après sevrage du traitement, 8 patients resteront en rémission prolongée sans traitement. (Figure 12). Il n'y a pas eu de tentative de sevrage de Canakinumab ou d'anti-TNF puisque ces molécules n'ont pas permis d'obtenir une rémission complète et prolongée.

Figure 12 : Résumé de l'évolution des patients après tentatives de sevrage de traitement



7.1. Taux de rechute/réussite de sevrage

Sur ces 22 tentatives de sevrage de traitement, 75% ont abouti à une rémission sans traitement chez les patients sous Méthotrexate, 22% chez les patients traités par Anakinra, sans différence statistiquement significative entre les groupes ($p=0.057$). Aucune rémission n'a été obtenue après tentative de sevrage du Tocilizumab, quelle que soit la modalité d'arrêt choisie. Cinq patients sevrés de traitement avaient une forme monophasique, et sont entrés en rémission rapidement, et sevré de traitement en moins d'un an, sans rechute par la suite.

En excluant ces patients ayant une forme monophasique, seuls 3 patients ont été sevré de traitement ; tous avaient une forme systémique, traitée par Méthotrexate.

Ainsi, aucune forme chronique articulaire ou systémique intermittente n'a pu être sevrée de traitement après l'introduction d'Anakinra ou de Tocilizumab. (Tableau 9).

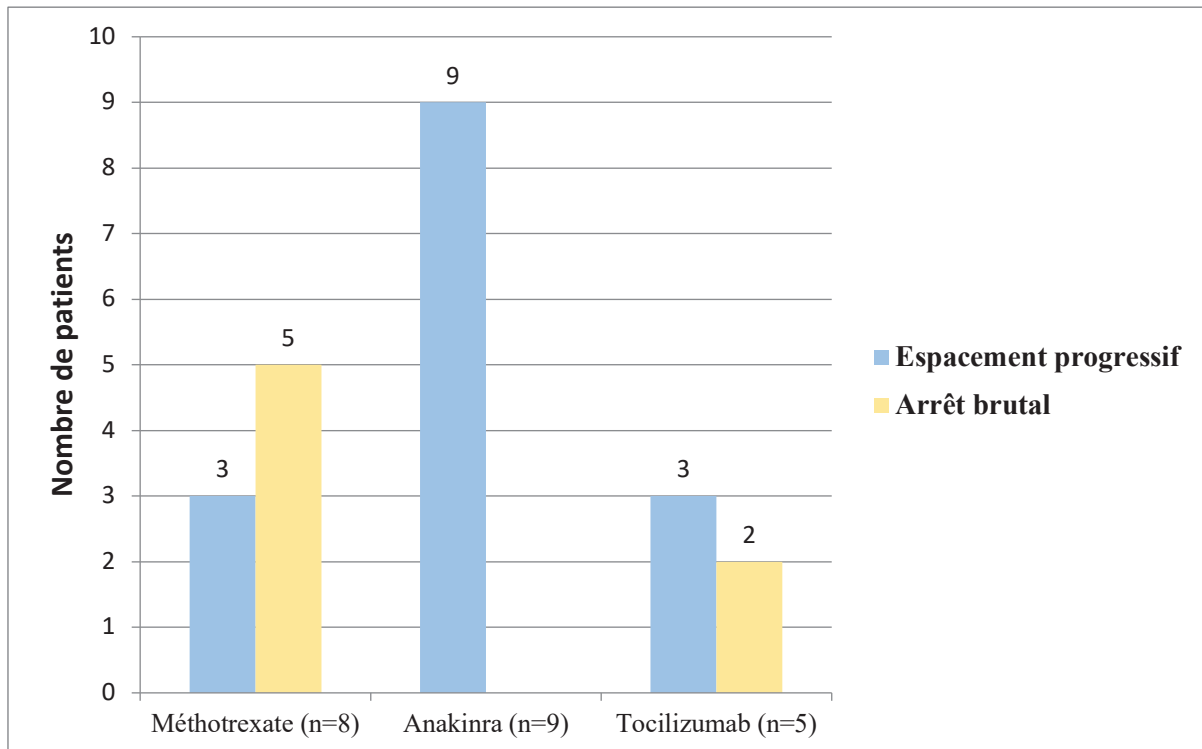
Tableau 9 : Taux d'obtention d'une rémission sans traitement, en fonction du traitement prescrit

	Méthotrexate (n=8)	Anakinra (n=9)	Tocilizumab (n=5)
Taux de sevrage	6/8 (75%)	2/9 (22%)	0

7.2. Modalités de sevrage

Les modalités de sevrage du Méthotrexate, de l'Anakinra et du Tocilizumab sont décrites dans la figure 13.

Figure 13 : modalités de sevrage des traitements employés dans la cohorte

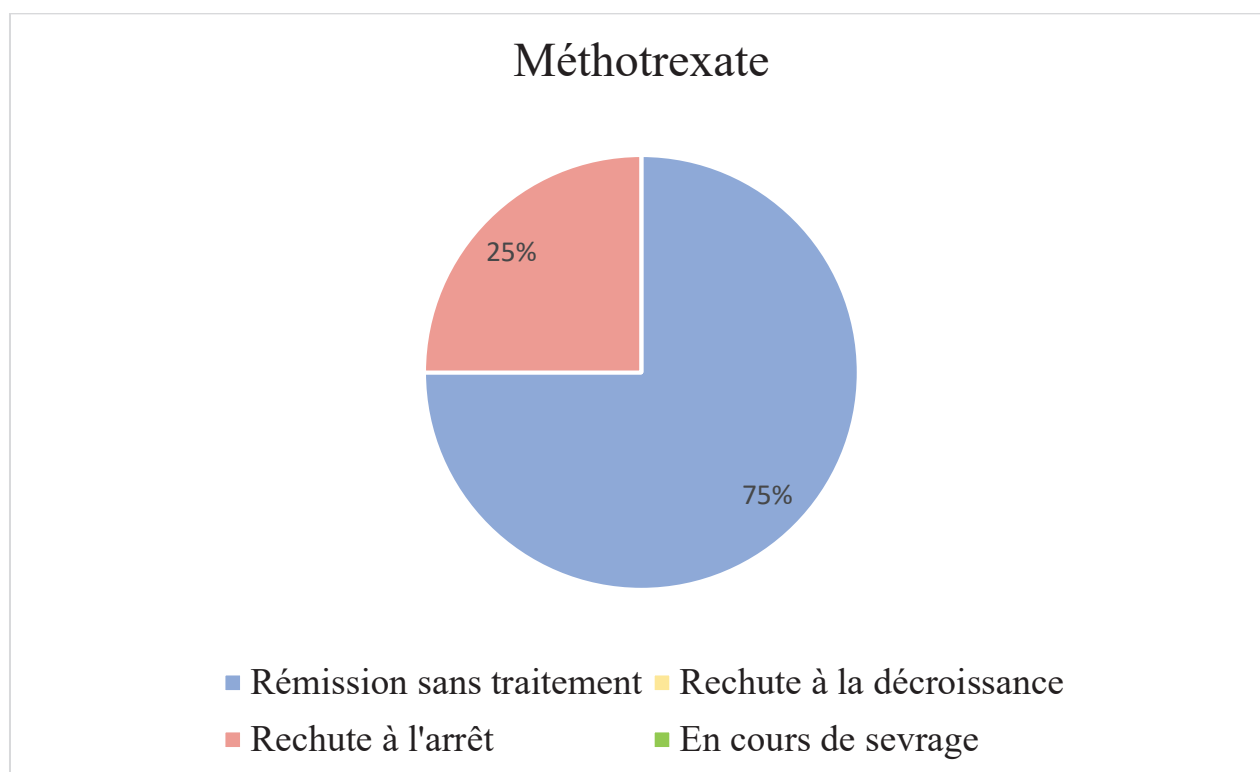


7.2.1. Méthotrexate

L'arrêt du Méthotrexate a été brutal pour 5 patients alors que 3 patients ont bénéficié d'une baisse progressive de posologie après 12 à 24 mois de traitement à 15mg par semaine par voie orale, et n'ont pas rechuté à 18 mois. (Figure14.a)

Tous les patients qui ont rechuté à l'arrêt du Méthotrexate avaient eu un arrêt brutal de traitement (n=2). Aucun facteur prédictif d'un échec de sevrage n'a pu être mis en évidence.

Figure 14.a. : Evolution patients après tentative de sevrage du Méthotrexate



7.2.2. Anakinra

Toutes les tentatives de sevrage de l'Anakinra (n=9) l'ont été de façon progressive en espaçant les injections. Les schémas d'espacement étaient tous différents, avec espacement des injections à un jour sur 2 pendant 1 à 3 mois, puis à 1 jour sur 3 pendant 1 à 3 mois. Parfois, l'espacement était plus progressif, avec passage à 1 injection tous les 4 à 5 jours avant sevrage complet.

Le délai de traitement pleine dose avant tentative d'espacement variait de 1 à 24 mois, pour une durée médiane de 3 mois.

A ce jour, 3 patients sont encore en cours de sevrage avec actuellement une injection tous les 2 ou 5 jours. (Figure 14.b)

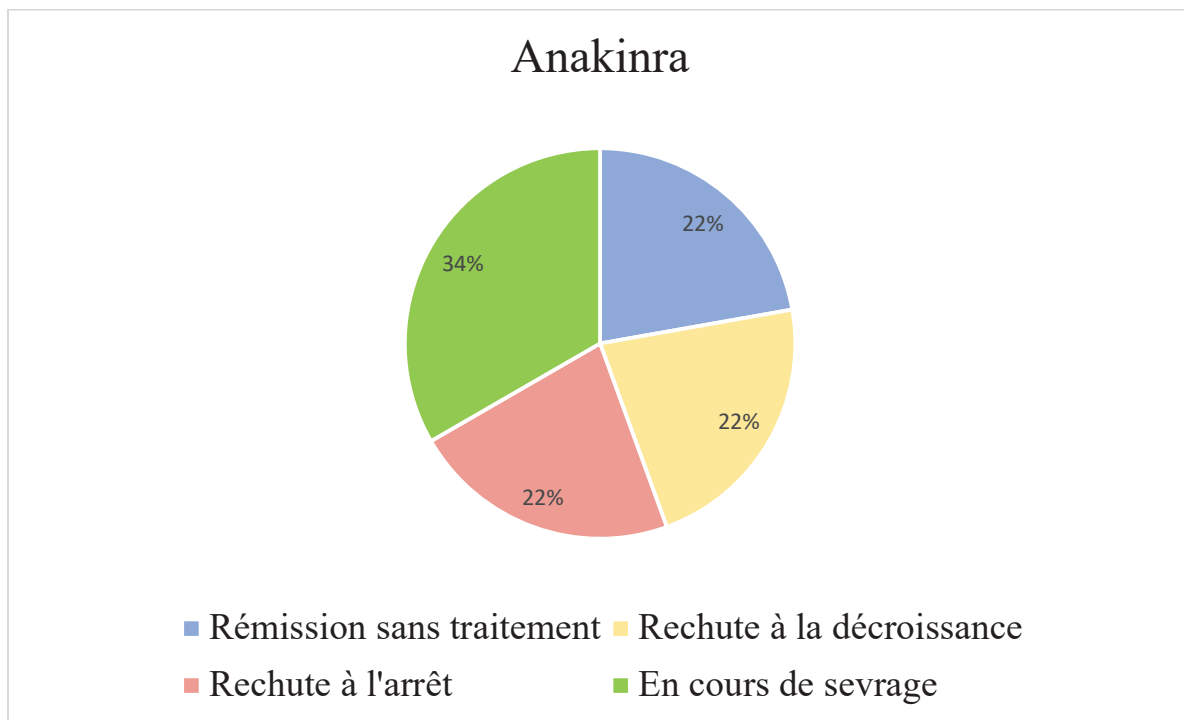
Deux patients traités par Anakinra ont été sevrés et sont en rémission sans traitement depuis 18 mois. Ces 2 patients avaient été traités d'emblée par une bithérapie de corticoïdes et d'Anakinra ou de Méthotrexate, et avaient une forme monophasique.

L'analyse des rechutes fait état de 2 patients rechuteurs au cours de la décroissance de posologie de l'Anakinra et de 2 patients qui ont rechuté après l'arrêt de l'Anakinra de façon

précoce, rechute survenant entre 5 et 30 jours après l'arrêt. Aucun facteur prédictif d'un échec de sevrage n'a pu être mis en évidence.

Par ailleurs, nous avons constaté une perte d'efficacité de l'Anakinra chez 3 patients, qui ont rechuté au cours de l'espacement de l'Anakinra, et chez qui la reprise de l'Anakinra pleine dose n'avait pas permis d'obtenir une rémission. Cela suggère qu'une prescription antérieure d'anti-IL1 peut entraîner une perte d'efficacité si celui-ci est suspendu puis repris

Figure 14.b. : Evolution patients après tentative de sevrage de l'Anakinra



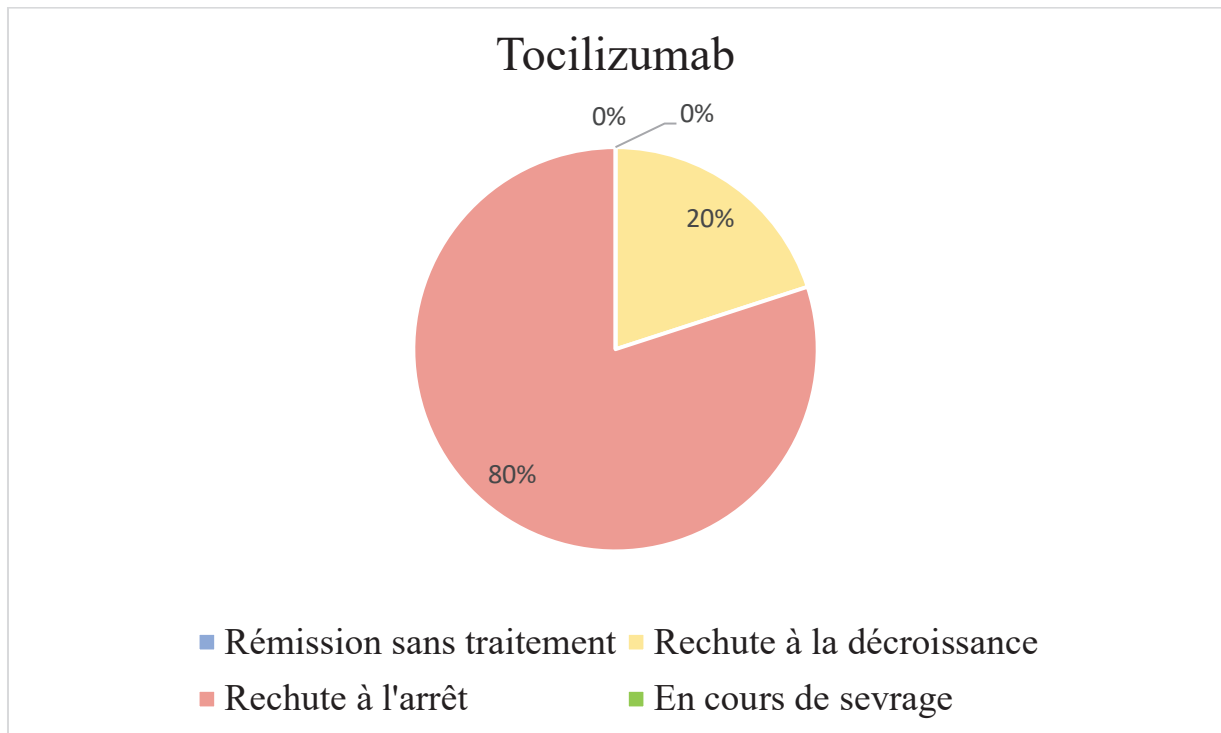
7.2.3. Tocilizumab

Cinq patients ont eu une tentative d'arrêt du Tocilizumab ; 2 patients ont bénéficié d'un arrêt brutal du Tocilizumab après 14 et 15 mois de traitement. Ces patients ont rechuté après 6 mois d'arrêt de traitement, et ont nécessité la reprise du Tocilizumab.

Deux patients ont été sevrés de Tocilizumab par décroissance progressive de posologie, après 1 à 2 ans de traitement pleine dose. L'espacement a conduit à une rechute, pour laquelle le traitement a été repris à pleine dose. Enfin, 1 patient est en cours de sevrage avec un espacement progressif des injections. Il actuellement traité par une injection toutes les 4 semaines, sans possibilité d'arrêt du fait d'une réascension du syndrome inflammatoire biologique à l'espacement à toutes les 6 semaines. (Figure 14.c)

Aucun facteur prédictif d'un échec de sevrage n'a pu être mis en évidence.

Figure 14.c. : Evolution patients après tentative de sevrage du Tocilizumab



8/ Place du Méthotrexate et des biothérapies

8.1. Comparaison du devenir des patients en fonction de leur première ligne de traitement

La posologie initiale de corticoïde prescrite influençait le devenir des patients, puisque les patients ayant reçu une corticothérapie inférieure à 1mg/kg/jour au moment du diagnostic étaient plus à risque d'évoluer vers une forme chronique articulaire (Tableau 10). A l'inverse, 75% des patients évoluant vers une forme monophasique avaient reçu une corticothérapie à 1mg/kg/jour au diagnostic.

Tableau 10 : Forme évolutive de la maladie en fonction de la posologie initiale de corticoïde prescrite

	Corticothérapie à 1mg/kg/jour	Corticothérapie < 1mg/kg/jour	p
Nombre de patients			
Forme monophasique (n=8)	6 (75%)	2 (25%)	0,23
Forme systémique intermittente (n=20)	11 (55%)	9 (45%)	0,74
Forme chronique articulaire (n=7)	1 (14%)	6 (86%)	0,04

L'ajout du Méthotrexate dès le diagnostic ne permettait pas d'améliorer la réponse au traitement puisque le taux de réponse au traitement de première ligne était moins bon chez ces patients que chez ceux traités par corticothérapie seule (taux de réponse au traitement de 92% vs 0 ; p=0,018). De plus, la durée moyenne de corticothérapie au cours du suivi n'était pas modifiée (56 mois vs 90 mois ; p=0.15). Enfin, ces patients ont nécessité le même nombre de ligne de traitement avant d'obtenir un contrôle de la maladie.

L'ajout d'une biothérapie dès la première ligne de traitement, ne modifiait pas les taux d'obtention de rémission sans traitement. Par contre, la durée moyenne de corticothérapie était plus courte (56 mois vs 7.5 mois ; p=0.025), et les patients avaient besoin de moins de lignes de traitement avant l'obtention d'un contrôle de la maladie que les patients sous corticothérapie seule (3.2 lignes de traitement en moyenne vs 1.75 lignes de traitement ; p=0.039).

La comparaison des patients sous Méthotrexate en première ligne et ceux sous biothérapie d'emblée, retrouve une durée plus faible de corticothérapie sous Anakinra (90 mois vs 7.5 mois), et moins de ligne de traitement avant contrôle de la maladie (4 vs 1.75), sans différence statistiquement significative. (Tableau 11).

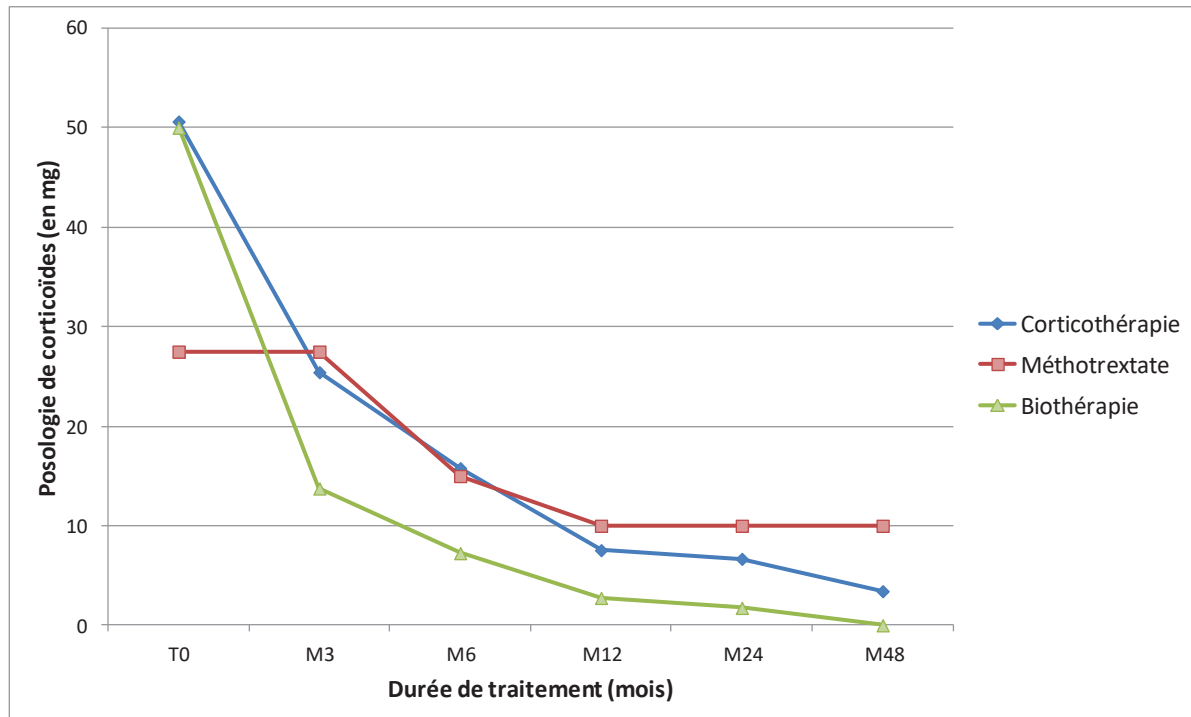
A 4 ans de suivi, la posologie moyenne de corticoïdes était similaire entre les patients « corticothérapie seule » en première ligne et ceux ayant eu du Méthotrexate dès la première ligne (3.5mg vs 10mg ; p=0.54). Cependant, 5 patients n'ont pas pu être sevrés en corticoïdes au terme du suivi et il s'agissait dans 80% des cas de patients « corticothérapie seule » en première ligne. Ces patients étaient statistiquement plus fréquemment des patients avec une forme articulaire (60% des patients non sevrés avaient une forme articulaire, et seulement 10% des patients sevrés [p=0,026]).

En revanche, tous les patients sous biothérapie d'emblée étaient sevrés en corticoïdes à 4 ans de prise en charge. (Figure 15).

Tableau 11 : Analyse poolée du devenir des patients en fonction de leur traitement (corticothérapie ou Méthotrexate ou biothérapie) de première ligne

	Corticothérapie seule (n=24)	Méthotrexate (n=2)	Biothérapie (n=4)
Réponse au traitement	22 (92%)	0	4 (100%)
Forme compliquée	2	1	4
Forme non compliquée	20	1	0
Rémission sans traitement	4	1	1
Durée moyenne de corticothérapie (mois)	56	90	7.5
Nombre moyen de ligne de traitement	3.2	4	1.75
Nombre de patients sevrés de corticoïde	20 (83%)	1 (50%)	4 (100%)

Figure 15 : Evolution de la posologie de corticoïde en fonction de la première ligne de traitement.



8.2. Comparaison du devenir des patients en fonction de leur seconde ligne de traitement

Parmi les patients traités par une corticothérapie seule en première intention, et ayant nécessité l'ajout d'une autre thérapeutique en seconde ligne, nous comptons 19 patients avec du Méthotrexate et 9 avec une biothérapie (Anakinra n=8, Tocilizumab n=1).

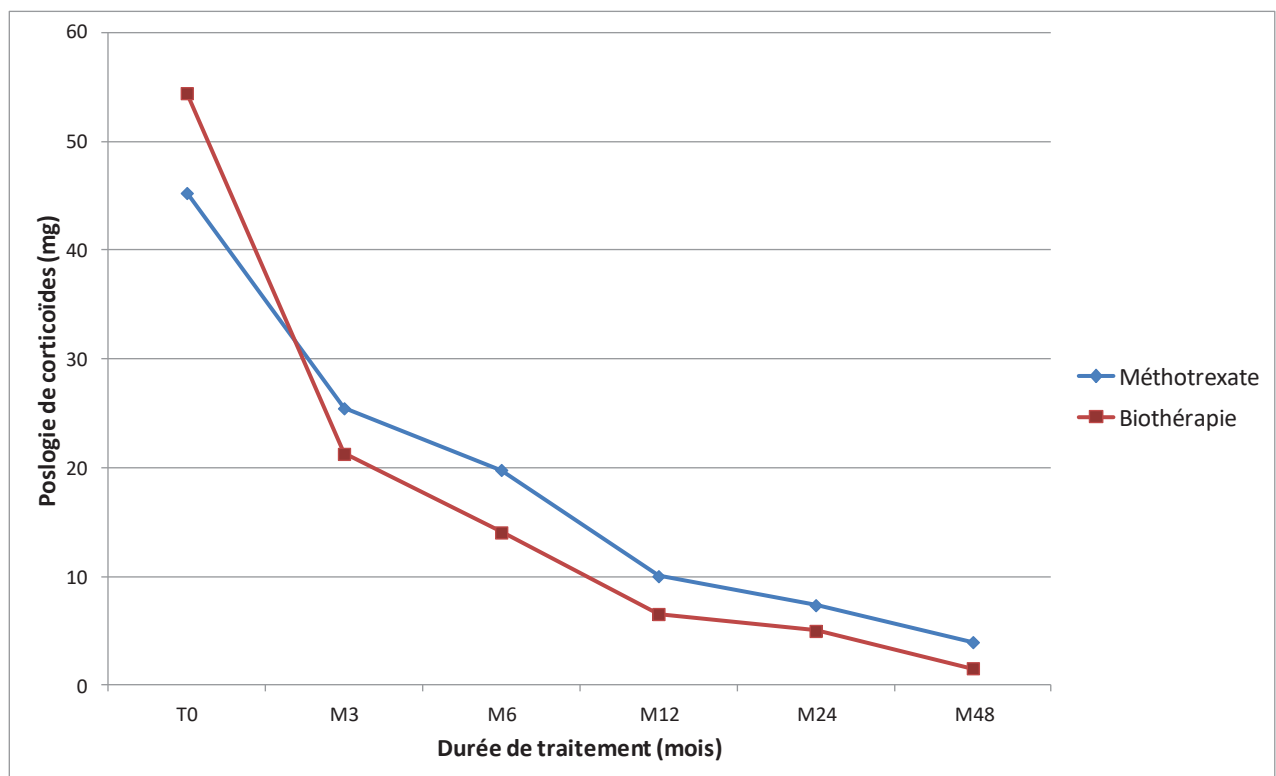
Les patients sous biothérapie comme traitement de seconde intention avaient une durée moyenne de corticothérapie plus courte (66 mois vs 24 mois) que ceux sous Méthotrexate, sans valeur statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence en termes d'obtention d'une rémission sans traitement ou du nombre de ligne de traitement avant d'obtenir une rémission complète. (Tableau 12).

Prescrire une biothérapie plutôt que du Méthotrexate en seconde ligne permettait de décroître plus rapidement la corticothérapie à la phase précoce. Cependant, la posologie de corticoïdes à 4 ans de suivi ne différait (4mg vs 1.5mg ; p=0.45). (Figure 16).

Tableau 12 : Comparaison du devenir des patients ayant eu du Méthotrexate et les patients ayant eu une biothérapie en seconde ligne de traitement.

	Méthotrexate (n=19)	Biothérapie (n=9)	p
Rémission sans traitement	3	2	0.17
Durée moyenne de corticothérapie (mois)	66	24	0.44
Nombre moyen de ligne de traitement	3.25	3.8	0.56

Figure 16 : Evolution de la posologie de corticoïde en fonction du choix de seconde ligne de traitement.



IV/ DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons donc pu décrire précisément la stratégie de prise en charge thérapeutique actuellement employée dans la maladie de Still de l'adulte cortico-dépendante et/ou cortico-résistante.

1/ Principaux résultats

Les principaux résultats de notre travail sont les suivants :

- La corticothérapie en première ligne thérapeutique était privilégiée, sauf en cas de forme menaçant le pronostic vital au diagnostic, où une bithérapie d'emblée avait été prescrite
- Le fait d'avoir une ferritine supérieure à 3000 µg/L et une cytolysé hépatique au diagnostic était associé à la nécessité d'une biothérapie et /ou de Méthotrexate au cours du suivi
- La corticothérapie permet une réponse initiale au traitement dans plus de 90% des cas ; le problème principal de la prise en charge était donc la cortico-dépendance qui était élevée (à 23,5mg par jour de corticoïdes en moyenne) et fréquente (chez 87,5% des patients)
- Une posologie initiale de corticoïdes inférieure à 1mg/kg/jour était associée à un risque accru de passage à une forme chronique articulaire
- La stratégie de seconde ligne privilégiait l'ajout de Méthotrexate ou d'Anakinra
- Les patients réfractaires aux 2 lignes de traitement précédentes, bénéficiaient de Tocilizumab, ou en dernier recours à une association de Méthotrexate et biothérapie
- Les taux de réponse initiale au traitement étaient respectivement de 72% au Méthotrexate, 75% à l'Anakinra et 100% au Tocilizumab, même si ce dernier était prescrit dans des cas de formes réfractaires
- Les patients avec une forme chronique articulaire répondaient moins bien au Méthotrexate
- Nous n'avons pas mis en évidence de facteur associé à la réponse thérapeutique à l'Anakinra ou au Tocilizumab
- Les rechutes étaient fréquentes, quel que soit le mode de sevrage employé.

- Tous les patients traités par Tocilizumab et tous les patients ayant une forme chronique articulaire étaient en échec de sevrage
- La prescription d'une biothérapie dès la première ligne de traitement permettait une épargne cortisonique importante, mais n'améliorait pas le taux de sevrage des traitements.
- Choisir une biothérapie en deuxième ligne de traitement permettait une meilleure épargne cortisonique sur le Méthotrexate.

2/ Démographie et caractéristiques clinico-biologiques

Dans le service de médecine interne du CHU de Rouen, 58% des patients suivis dans le cadre de la maladie de Still de l'adulte avaient une forme monophasique, 11% une forme chronique articulaire et 31% une forme systémique intermittente. Ces données diffèrent de la littérature, puisque Pouchot et *al.* décrivaient dans leur cohorte de 62 patients 34% de formes monophasiques, 24% de formes systémiques intermittentes, et 36% de formes articulaires. Cependant, les données des patients de cette cohorte étaient issues de services de rhumatologie, ce qui explique la forte prévalence des formes articulaires. (2). A l'inverse, le service de médecine interne prend en charge d'avantage de formes à prédominance de symptômes systémiques, avec des symptômes articulaires au second plan, ce qui explique la plus forte prévalence de formes systémiques intermittentes ou monophasique dans notre cohorte.

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques globales de nos patients étaient similaires aux données de la littérature. (4), avec la présence de la fièvre dans 100% des cas, la forte prévalence des arthralgies (86%) et de l'éruption cutanée (71%).

En comparant les différentes formes cliniques évolutives de la maladie, nous avons mis en évidence que les patients avec une forme chronique articulaire étaient significativement plus âgés que ceux avec une forme monophasique. Ainsi, l'âge tardif au diagnostic semble être un facteur pronostic d'évolutivité vers une forme chronique, ce qui n'a pas encore été décrit. En effet, dans la cohorte de Gerfaud et *al.*, l'âge médian au diagnostic était de 36 ans, peu importe la forme clinique de la maladie. (7).

Au plan biologique, les patients évoluant vers une forme sans significativité statistique. Cette tendance a été démontrée par une équipe coréenne qui a mis en évidence, sur une cohorte rétrospective de 164 patients, que le ratio PNN/lymphocytes était un outil diagnostique et pronostic de la maladie de Still de l'adulte. En effet, un ratio PNN/lymphocytes supérieur à

3,08 était évocateur du diagnostic de maladie de Still de l'adulte. L'élévation du ratio PNN/lymphocytes était également significativement associé à la rechute (OR=1,031 [1.005-1,0056] ; p=0,017). (58)

Enfin, dans notre série, la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique, était observée chez 20 % des patients, ce qui est discrètement plus élevée que les données publiées par l'équipe de Ruscitti qui avait spécifiquement étudié le syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still de l'adulte et avait retrouvé cette complication chez 17 de leurs 119 patients, soit 14%. La survenue d'un syndrome d'activation macrophagique était alors associée à un risque significativement accru de décès (p<0,0001). (22).

3/ Traitement de première ligne

En première ligne de traitement, la corticothérapie était privilégiée, utilisée en monothérapie chez 68% de nos patients. Plus de neuf patients sur dix (92%) ont eu une rémission grâce à la corticothérapie. Au cours de la maladie de Still, la problématique de la corticothérapie semble être plus liée à la survenue d'une cortico-dépendance. En effet, dans notre cohorte, 87,5% des patients ont observé une cortico-dépendance, à un seuil élevé de 23,5mg par jour en moyenne. Ainsi, l'enjeu thérapeutique majeur de la maladie de Still de l'adulte est le sevrage de la corticothérapie.

Dans ce travail, bien que non rapporté dans la littérature, nous avons mis en évidence que les patients avec une forme articulaire étaient significativement moins fréquemment sevrés de corticoïdes, motivant dans ce sous groupe un traitement d'épargne plus précoce. Par ailleurs, la posologie initiale employée semble être un élément important dans la prise en charge de la maladie. En effet, la prescription d'une corticothérapie inférieure à 1mg/kg/jour était associée à une évolution vers une forme chronique articulaire, et expose donc à une cortico-dépendance importante.

Cette dernière donnée est cohérente avec les résultats publiés par l'équipe de Kim qui rapportait qu'une posologie de corticoïdes inférieure à 0,5mg/kg/jour au diagnostic était prédictive d'une évolution vers une forme non monophasique (systémique intermittente ou chronique articulaire), avec un Odds Ratio à 5 ([1,520-16,44] ; p=0,008). A l'inverse, une posologie supérieure à 0,5mg/kg/jour était prédictive d'une évolution monophasique de la maladie (OR= 0,322 [0,113-0,923] ; p=0,035). (59). De même, Kong et *al.* retrouvaient qu'une posologie initiale de corticoïdes inférieure à 40mg/jour était pronostique de rechute (38% vs 62% de rechutes, p=0,022). (12)

Enfin, en première ligne de traitement, 8 patients ont bénéficié d'une association thérapeutique d'emblée, avec du Méthotrexate ou de l'Anakinra, ou des immunoglobulines par voie intra-veineuse. Ces associations étaient employées dans les formes compliquées, notamment chez les patients ayant un syndrome d'activation macrophagique au moment du diagnostic. L'objectif du traitement par bithérapie d'emblée était une réponse rapide et drastique. En effet, il a été démontré que ces patients avaient un pronostic moins bon en termes de mortalité et de risque de rechute que les patients n'ayant pas de syndrome d'activation macrophagique. (60) De plus, une étude française publiée par Néel et *al.* a mis en évidence que les patients pris en charge en soins intensifs pour une complication de la maladie de Still semblaient avoir une moins bonne réponse thérapeutique à la corticothérapie seule, avec un taux de réponse de seulement 50%. L'Anakinra permettait alors l'obtention de la rémission dans plus de 80% des cas, alors que les immunoglobulines par voie intra-veineuses étaient inefficaces. (41) Ainsi, dans les formes menaçant le pronostic vital, un traitement en première ligne par Anakinra semble justifié.

Dans les formes moins sévères, dont le pronostic vital n'est pas menacé, aucune étude à ce jour n'a mis en évidence de bénéfice à l'initiation d'une biothérapie d'emblée.

Dans ce travail l'utilisation d'une association en première ligne de traitement ne permettait pas d'obtenir un meilleur taux de réponse que la corticothérapie seule en première ligne. De même, il n'y avait pas plus fréquemment de rémission sans traitement à l'issue du suivi, en cas d'association thérapeutique. Par contre, l'utilisation de l'Anakinra en première ligne permettait une épargne cortisonique significative.

4/ Traitement de seconde ligne

L'efficacité du Méthotrexate dans notre série est de 72%. L'équipe de Francini et *al.* avait retrouvé des résultats identiques, avec un taux de réponse globale du Méthotrexate en monothérapie de 73%. (44) Néanmoins, le phénotype clinique permettait d'affiner ces taux de réponses puisque le taux d'efficacité était de 64% pour les formes chroniques articulaires et 88% pour les formes systémiques. (44)

Au sein de notre cohorte, les patients en échec du Méthotrexate étaient significativement plus souvent des patients avec une forme articulaire, et semblaient avoir plus fréquemment une forme compliquée de syndrome d'activation macrophagique, ce qui n'a pas encore été décrit dans la littérature. De plus, les patients avec une forme articulaire avaient un syndrome inflammatoire biologique très important au diagnostic, avec une ferritinémie moyenne à plus

de 27 000 µg/L et une CRP moyenne à 167mg/dL, se rapprochant des valeurs des formes systémiques. Cependant, l'étude de Fautrel en 1999 ne rapportait pas ces résultats puisque 18 des 26 patients traités par Méthotrexate avaient obtenu une rémission complète sans différence d'efficacité entre les patients avec une forme articulaire et ceux avec une forme systémique. Toutefois, dans cette cohorte rhumatologique, il n'y avait pas de forme compliquée, très inflammatoire. (3)

Dans notre travail, l'utilisation du Méthotrexate en première de ligne de traitement ne permettait pas d'obtenir plus de rémission sans traitement que les patients ayant eu une corticothérapie seule en première ligne. De plus l'utilisation du Méthotrexate d'emblée ne permettait pas de réduire la posologie de corticoïdes plus rapidement, ni la durée totale de la corticothérapie. Ainsi, l'utilisation du Méthotrexate en première ligne de semble pas se justifier. Par contre, en seconde ligne de traitement, chez les patients cortico-dépendants, le Méthotrexate permet de réduire le niveau de cortico-dépendance et d'obtenir un contrôle de la maladie chez les patients imparfaitement contrôlés. Seuls 4 patients n'ont pas pu être complètement sevrés de corticoïdes malgré l'adjonction de Méthotrexate. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Fautrel qui avait démontré que, sur 26 patients traités par Méthotrexate, la posologie de corticoïdes avait pu être diminuée de 69%, mais que seuls 42% des patients avaient pu être complètement sevrés de corticoïdes. (3).

Ainsi, il semble licite de proposer le Méthotrexate en 2^{ème} ligne thérapeutique, dans les formes systémiques peu inflammatoires et sans complication.

L'Anakinra a été prescrit le plus fréquemment en seconde intention dans notre cohorte, chez les patients cortico-dépendants ou cortico-résistants. L'efficacité globale était de 75%. Dans un essai thérapeutique randomisé contre placebo dans la maladie de Still de l'adulte, l'Anakinra, a obtenu près de 60% de rémission dans le groupe de patients traités par Anakinra. (48). La première expérience française sur l'Anakinra a été publiée par Lequerré et *al.* et concernait 20 patients avec une arthrite juvénile idiopathique et 15 patients avec une maladie de Still de l'adulte. Les résultats montraient que 11 des 15 patientes « maladies de Still » avaient une amélioration d'au moins 50% de leurs symptômes à 6 mois, avec un effet d'épargne cortisonique important (62). Le taux de réponse obtenu dans cette étude était donc similaire à celui retrouvé dans notre cohorte.

Nous avons essayé, dans notre travail, de mettre en évidence des profils cliniques et/ou biologiques de patients répondeurs au traitement par anti-IL1. Les patients avec une forme chronique articulaire répondaient aussi bien que ceux avec une forme systémique.

Des résultats similaires ont été décrits dans une étude portant sur 141 patients traités par Anakinra pour une maladie de Still de l'adulte où l'efficacité était identique entre les patients avec une forme articulaire et les patients avec une forme systémique. (63). De même, aucun facteur prédictif de réponse initiale au traitement n'a été mis en évidence, et comme dans notre travail, l'utilisation concomitante de DMARD's n'avait pas d'effet sur l'efficacité ou la possibilité de sevrage du traitement.

Par ailleurs, dans notre cohorte, cette molécule a démontré son efficacité, y compris dans les formes compliquées et réfractaires aux autres molécules utilisées précédemment. Dans la littérature, une cohorte de 41 patients s'est intéressée à l'efficacité de l'Anakinra chez des patients avec une maladie de Still de l'adulte réfractaire au Méthotrexate, aux anti-TNF ou aux inhibiteurs de l'IL-6, mettant en évidence une diminution significative de leurs manifestations cliniques et biologiques. (51).

Notre travail a mis en évidence que l'introduction précoce, dès la première ligne de traitement, d'une biothérapie et notamment d'Anakinra, permettait une épargne cortisonique, avec une réduction significative de la durée de corticothérapie et l'obtention plus fréquente d'un sevrage complet en stéroïdes. Ces résultats viennent corroborer les données de la littérature, montrant que l'Anakinra permettait de réduire la posologie de corticoïdes de 45% chez 95% des patients (62).

Nous avons observé dans notre cohorte une perte d'efficacité du traitement par Anakinra, chez 3 patients qui avaient bénéficié d'un arrêt de celui-ci après l'obtention d'une rémission complète. La reprise du traitement par Anakinra à la rechute n'avait pas permis d'obtenir de nouveau une rémission. Cela suggère une potentielle perte d'efficacité après une exposition préalable à la molécule. L'hypothèse d'une immunisation au produit a été avancée, comme cela est déjà décrit pour les traitements par anti-TNF, avec le développement d'anticorps anti-Infliximab, où la présence de ces anticorps dirigés contre les anti-TNF a entraîné une perte d'efficacité et un risque accru de réaction anaphylactique. (64)

Cette perte d'efficacité avait été rapportée dans la cohorte rétrospective de Giampietro *et al.* chez 4 des 28 patients, avec l'apparition d'une rechute sous Anakinra pleine dose, après une période de rémission d'une durée moyenne de 13,8 mois. (65) Cependant, après arrêt de l'Anakinra, la reprise de celui-ci chez 2 patients au moment d'une rechute avait permis d'obtenir une nouvelle rémission. Ainsi, aucune étude n'a encore décrit cette potentielle immunisation à l'Anakinra après arrêt de celui-ci. La présence d'anticorps dirigés contre l'Anakinra a pourtant déjà été décrite dans l'arthrite juvénile idiopathique (66) et dans les Cryopyrin associated periodic syndrome, sans avoir démontré d'effet négatif concernant

l'efficacité du traitement ou en termes d'effet secondaire. (67) Il pourrait alors être pertinent de rechercher une diminution de concentration sérique en Anakinra, et de rechercher ces anticorps chez nos patients, afin d'étayer cette hypothèse.

Ainsi, au vu de ce travail et de la littérature, nous pouvons conclure que l'Anakinra peut être prescrit quelle que soit la forme clinique de la maladie, y compris dans les formes réfractaires aux autres thérapeutiques, ou dans les formes compliquées menaçant le pronostic vital (41). Cette molécule a un excellent effet d'épargne cortisonique, qui semble supérieur à celui du Méthotrexate dans notre étude.

Dans notre travail, le Tocilizumab a permis d'obtenir une rémission chez 100% des patients traités. Pourtant, cette molécule n'était utilisée qu'en 3^{ème} ligne de traitement, ou plus, après échec des autres thérapeutiques.

Ainsi, le Tocilizumab était efficace même chez les patients multi-résistants avec une maladie incontrôlée depuis plusieurs mois et quelle que soit la forme clinique de la maladie (systémique intermittente ou chronique articulaire, avec ou sans complication). Le Tocilizumab a en effet démontré son efficacité dans l'essai de phase III, randomisé contre placebo, de Kaneko et *al.* Dans cette cohorte de 27 patients suivis pour une maladie de Still cortico-résistante, une amélioration de plus de 50% était décrite chez 61,5% des 13 patients sous Tocilizumab (vs 30,8% chez les patients sous placebo). A un an de traitement, près de 85% des patients traités notaient toujours une amélioration de plus de 50% de leurs symptômes. (55) Des taux de rémission sous Tocilizumab similaires ont été obtenus dans la cohorte descriptive prospective de patients mutli-résistants, avec un taux de réponse au traitement de 64% à 3 mois. (54) Ainsi, dans notre cohorte, le taux de rémission sous Tocilizumab était meilleur que celui observé dans la littérature. Cependant, du fait de notre recrutement issu du département de médecine interne, il y avait peu de formes articulaires chroniques dans notre cohorte. Or la population étudiée dans l'étude de Puéchal et *al.* était issue d'un service de rhumatologie, avec 100% d'atteinte articulaire. Il en est de même dans l'essai thérapeutique de Kaneko, dont le travail émanait d'une équipe du département de rhumatologie. Or, les patients avec une forme articulaire chronique semblent être les patients les plus difficiles à traiter et à contrôler. Ceci peut expliquer la meilleure efficacité constatée dans notre travail, puisque le Tocilizumab était majoritairement prescrit dans le cadre de formes systémiques intermittentes.

Certains patients ont bénéficié d'une association en dernière ligne de traitement, associant du Tocilizumab et du Méthotrexate, dans le cadre d'une rémission partielle obtenue par le

Tocilizumab seul. L'adjonction de Méthotrexate avait alors permis d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie chez 2 patients et d'obtenir un sevrage de la corticothérapie avec une bonne tolérance. Cette association a déjà été étudiée par une équipe chinoise, dans une étude observationnelle, mettant évidence une disparition complète de la fièvre, des arthralgies et une régression significative du syndrome inflammatoire biologique. Cette association était bien tolérée, avec aucun effet secondaire grave décrit. (68)

Ainsi, l'association de Tocilizumab et de Méthotrexate en dernière ligne de traitement, après échec des autres thérapeutiques et en cas de contrôle imparfait sous Tocilizumab seul, peut être une option thérapeutique.

Nous n'avons pas, dans ce travail, mis en évidence de différence d'efficacité entre les différentes molécules employées dans la maladie de Still de l'adulte. De plus, aucune étude n'a, à ce jour, comparé les différentes options thérapeutiques actuellement disponibles. Ainsi, le choix de la molécule reste empirique.

Pourtant, une étude rétrospective française, sur 27 patients s'est intéressée à la stratégie thérapeutique des biothérapies dans la maladie de Still : les patients avec un phénotype systémique avaient une meilleure réponse thérapeutique à l'Anakinra (OR 36 [2.6–1703] ; $p=0,0009$), alors que les patients avec un phénotype articulaire avaient une meilleure réponse au Tocilizumab (OR 10 [1.22–92.6] : $p=0,017$). (74)

Cependant, cette étude rétrospective a été réalisée sur une cohorte rhumatologique de faible effectif, et le phénotype clinique des patients a pu influencer le choix de prescription, en utilisant le Tocilizumab dans les formes articulaires, par analogie à la polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, nous n'avons pas retrouvé ces mêmes résultats dans notre travail, notamment lié au fait que tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par Tocilizumab avaient obtenu une réponse thérapeutique, y compris les formes systémiques qui étaient majoritaires dans notre cohorte.

La large cohorte rétrospective multicentrique italienne de 141 patients de Colafrancesco et *al.* confirme nos résultats, en ne trouvant aucune différence significative en termes de phénotype clinique et biologique entre les patients répondeurs et les non répondeurs aux inhibiteurs de l'Interleukine-1. (75) De même, une étude de cohorte s'intéressant à l'utilisation du Tocilizumab dans la maladie de Still ne retrouve pas de différence d'efficacité entre les différents profils évolutifs de la maladie. (76)

Nous pouvons tout de même constater que dans notre étude, le Méthotrexate était significativement moins efficace dans les formes articulaires et que le Tocilizumab, bien

qu'utilisé en dernière ligne thérapeutique chez les patients multi-réfractaires, permettait toujours d'obtenir une réponse thérapeutique, quelle que soit la forme de la maladie. Par ailleurs les biothérapies ont, dans notre travail, un effet d'épargne cortisonique supérieur au Méthotrexate.

Ainsi, le Méthotrexate serait à privilégier dans les formes systémiques, peu inflammatoires, ou en traitement d'appoint en cas de contrôle partiel de la maladie, mais nous ne pouvons définir formellement de stratégie préférentielle en termes de choix de biothérapie.

L'Anakinra et le Tocilizumab peuvent être prescrits quelle que soit la forme de la maladie, mais doivent être préférés au Méthotrexate en cas de forme articulaire ou de forme compliquée ou très inflammatoire.

5/ Modalités de sevrage

Dans notre cohorte, 8 patients ont bénéficié d'une tentative d'arrêt du Méthotrexate, 4 pour l'Anakinra, 5 pour le Tocilizumab. Au total 8 patients ont pu obtenir une rémission prolongée sans traitement, parmi lesquels 6 avaient, *a posteriori*, une forme monophasique qui aurait donc probablement pu être contrôlée par corticothérapie seule sans initiation d'une biothérapie ou de Méthotrexate.

Au total, seuls 2 patients avec une forme systémique intermittente sont en rémission sans traitement. Ces patients sont aujourd'hui à 18 mois de rémission sans traitement. Or ces patients ont une forme systémique intermittente, et nous ne pouvons pas affirmer que ces patients ne rechuteront pas. En effet, des rechutes à plus de 10 ans de suivi en rémission ont été décrites dans les formes systémiques intermittentes. (39) Inversement, aucun patient avec une forme articulaire n'a obtenu de rémission sans traitement.

L'enjeu de la prise en charge repose sur la mise en évidence de facteurs de risque de passage à une forme chronique. Ainsi, les patients avec un profil clinico-biologique initial en faveur d'une forme monophasique doivent bénéficier d'une corticothérapie seule et pourront rapidement obtenir une rémission sans traitement. A l'inverse, les patients avec des facteurs de risque de passage à une forme chronique articulaire doivent bénéficier d'un traitement d'épargne cortisonique précoce, afin d'éviter les complications de la corticothérapie au long cours. Ces patients ne pourront pas être sevrés de traitement et l'objectif est donc de trouver la posologie minimale efficace de la biothérapie choisie.

Les patients avec une forme systémique intermittente doivent également bénéficier d'un traitement d'épargne cortisonique précoce, mais le sevrage de traitement pourra s'envisager,

avec une surveillance rapprochée compte tenu du risque très élevé de rechute, y compris après plusieurs mois de rémission, ce d'autant plus que certaines rechutes ont été diagnostiquées par une complication (péricardite, stigmates de syndrome d'activation macrophagique).

Dans notre travail, tous les patients rechuteurs après tentative de sevrage avaient eu un arrêt brutal de Méthotrexate ou de Tocilizumab. Aucun patient n'a bénéficié d'un arrêt brutal d'Anakinra. Ainsi, le sevrage doit se faire de manière progressive, quelle que soit la molécule choisie.

Une étude sur 25 patients avec une maladie de Still de l'adulte cortico-dépendante et en échec des DMARD's s'est intéressée à la prescription d'Anakinra précocement dans la stratégie thérapeutique.

Sept patients ont pu bénéficier d'une décroissance de posologie de l'Anakinra, après une rémission clinique prolongée de 7 à 25 mois. Un espacement des injections à un jour sur deux a donc été proposé, conduisant à une rechute après 4 mois d'espacement. 3 patients ont pu être sevrés de traitement après espacement progressif, mais 2 ont rechuté après l'arrêt de l'Anakinra. 5 autres patients ont bénéficié d'un arrêt brutal d'Anakinra.

Au total, 6 patients ont obtenu une rémission prolongée sans traitement, dont un par arrêt progressif, ce qui indiquerait la possibilité d'arrêter les biothérapies, même sans espacement. (77) Cependant, les patients étaient suivis sur une durée médiane de 15 mois et bénéficiaient de l'introduction de l'Anakinra précocement. Ainsi, il est probable que certains de ces patients avaient en réalité une forme monophasique, et qui par définition ne rechuteront jamais et peuvent fausser ces conclusions. De plus, la durée médiane de suivi après sevrage de l'Anakinra était courte, de 6,5 mois ; une rechute est donc possible plus à distance.

Concernant les inhibiteurs de l'IL-6, il a été démontré que la poursuite de celui-ci permet de diminuer significativement le nombre de rechute, ce qui conduit souvent à sa poursuite au long cours. (78) Une équipe a proposé un sevrage progressif du Tocilizumab chez 2 patients, dont un avec une forme compliquée de syndrome d'activation macrophagique. La stratégie de sevrage reposait sur le dosage sérique de l'interleukine 6, après espacement progressif des injections. En cas de dosage de l'IL-6 indétectable, le Tocilizumab était interrompu, ce qui a conduit à l'obtention d'une rémission sans Tocilizumab, sous Méthotrexate seul, chez ces 2 patients, dont un à plus de 48 mois de l'arrêt du Tocilizumab. (79).

Il n'existe pas d'étude s'étant intéressée à l'arrêt du Méthotrexate dans la maladie de Still de l'adulte, et celui-ci est souvent poursuivi au long cours, e prévention des rechutes. Mais dans notre travail, tous les échecs de sevrage de cette molécule faisaient suite à un arrêt brutal de

celui-ci. Il semble donc licite de proposer également une décroissance progressive de posologie quand son arrêt est envisagé.

6/ Points forts et limites de ce travail

Le point fort de ce travail est son originalité, puisque très peu d'études se sont intéressées à la stratégie de prise en charge thérapeutique de la maladie de Still cortico-résistante ou cortico-dépendante. De même, nous nous sommes intéressés aux modalités de sevrage des thérapeutiques dans la maladie de Still de l'adulte, ce qui n'est que très peu étudié dans la littérature.

De plus, la durée de suivi prolongée permettait d'avoir assez de recul afin de connaître l'évolution des patients en fonction de la stratégie thérapeutique employée.

L'exhaustivité des données, notamment concernant les molécules prescrites, les durées de traitements, les posologies, la justification des choix thérapeutiques sont également un des atouts de ce travail.

De plus, certains de nos résultats, notamment démographiques, et cliniques sont concordants avec les données de la littérature actuellement publiées, ce qui conforte la pertinence de nos résultats.

Cependant, le caractère rétrospectif de notre étude, le faible effectif lié à la rareté de la pathologie et son caractère observationnel ne permettent qu'un faible niveau de preuve de nos résultats.

Enfin, notre travail a porté sur une population issue du service de médecine interne, ce qui entraîne nécessairement un biais de recrutement. En effet, on peut supposer que les praticiens rhumatologues n'ont pas le même profil de patients, avec d'avantage de formes chroniques articulaires, et avec des choix de stratégies thérapeutiques différents.

Ainsi, une étude de plus grande envergure, traitant les données issues des différents départements de médecine et de plusieurs centres serait pertinente.

V/ CONCLUSION

L'enjeu de la prise en charge de la maladie de Still repose sur le dépistage des patients à risque de passage à une forme non monophasique puisque ce phénotype clinique ne justifie pas d'un traitement par biothérapie, du fait d'une excellente efficacité de la corticothérapie systémique. De plus, nous rapportons que la corticothérapie initiale doit être prescrite à 1mg/kg/jour, puisqu'une posologie inférieure conduit à un risque accru de passage à une forme chronique articulaire. Ces formes restant difficiles à traiter et n'autorisent pas à un sevrage thérapeutique complet.

Le Méthotrexate était peu efficace dans les formes chroniques articulaires très inflammatoires et serait à proposer aux patients avec une forme systémique intermittente peu inflammatoire et non compliquée. Le recours au Tocilizumab et à l'Anakinra permet une épargne cortisonique importante, supérieure au Méthotrexate, et leur prescription se justifierait précocement dans les formes chroniques articulaires et systémiques intermittentes, à visée d'épargne cortisonique.

Un travail multicentrique, de plus grande envergure est donc nécessaire afin de confirmer ces résultats. Il est également nécessaire qu'une étude prospective soit réalisée afin de comparer les différentes thérapeutiques actuellement disponibles.

VI/ BIBLIOGRAPHIE

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mars 1971;30(2):121-33.
2. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 1991;70(2):118-36.
3. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*. févr 1999;26(2):373-8.
4. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. juill 2014;13(7):708-22.
5. 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*. mars 1992;19(3):424-30.
6. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. mai 2002;81(3):194-200.
7. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2014;93(2):91-9.
8. Ichiki H, Shishido M, Nishiyama S. [Two cases of adult onset of Still's disease in the elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. déc 1992;29(12):960-4.
9. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*. juill 1995;54(7):587-90.
10. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol*. déc 1997;7(4):221-5.
11. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult - onset Still's disease in Northern Norway. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. janv 2006;35(1):48-51.
12. Kong X-D, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol*. sept 2010;29(9):1015-9.
13. Chen P-D, Yu S-L, Chen S, Weng X-H. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol*. janv 2012;31(1):175-81.

14. Nirmala N, Brachat A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 20 nov 2015;13:50.
15. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. août 2016;169:8-13.
16. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. nov 2004;31(11):2189-98.
17. 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*. nov 2010;37(11):2369-76.
18. Narváez Garcia FJ, Pascual M, López de Recalde M, Juárez P, Morales-Ivorra I, Notario J, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore)*. mars 2017;96(11):e6318.
19. Jiang W, Tang L, Duan X, Jiang B. A case of uveitis in adult-onset Still's disease with ophthalmologic symptoms. *Rheumatol Int*. juill 2013;33(7):1867-72.
20. Cush JJ, Leibowitz IH, Friedman SA. Adult-onset Still's disease and inflammatory orbital pseudotumor. *N Y State J Med*. mars 1985;85(3):110-1.
21. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. févr 2001;28(2):322-9.
22. Ruscitti P, Iacono D, Ciccia F, Emmi G, Cipriani P, Grembiale RD, et al. Macrophage Activation Syndrome in Patients Affected by Adult-onset Still Disease: Analysis of Survival Rates and Predictive Factors in the Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale Cohort. *J Rheumatol*. juin 2018;45(6):864-72.
23. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georgin-Lavialle S, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):578-85.
24. Cimmino MA, Trevisan G. Lyme arthritis presenting as adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. juin 1989;7(3):305-8.
25. Huang SH, DeCoteau WE. Adult-onset Still's disease: an unusual presentation of rubella infection. *Can Med Assoc J*. 7 juin 1980;122(11):1275-6.
26. Yoshioka K, Fukushima H, Ishii N, Kita A, Hanioka Y, Minami M, et al. A case of chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol*. janv 2013;23(1):162-6.

27. Zaidan M, Berçot B, Petit A, Bardin T, Richette P. Whipple disease mimicking adult-onset Still's disease and treated by anakinra: diagnosis using PCR. *Scand J Rheumatol.* août 2012;41(4):321-3.
28. Sridharan S, Mossad S, Hoffman G. Hepatitis A infection mimicking adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* juill 2000;27(7):1792-5.
29. Ollivier Y, Desson JF, Zoulim A, Letellier P. Legionellosis mimicking adult onset Still's disease. *Rev Med Interne.* août 2005;26(8):672-3.
30. De Clerck KF, Van Offel JF, Vlieghe E, Van Marck E, Stevens WJ. Bartonella endocarditis mimicking adult Still's disease. *Acta Clin Belg.* juin 2008;63(3):190-2.
31. Markiewicz J, Strzelecki A, Lakomy EA, Czuszyńska Z, Zdrojewski Z. Still's disease or systemic lupus erythematosus in a young adult patient--diagnostic doubts. *Prz Lek.* 2011;68(4):239-41.
32. Bianchi MM, Narváez J, Santo P, Ríos-Rodríguez V, de la Fuente D, Roig-Vilaseca D, et al. Multicentric Castleman's disease mimicking adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* mai 2009;76(3):304-7.
34. Shuo Z, Guanqun C. Small intestine Crohn's disease presenting as fever mistaken for adult onset Still's disease. *Intern Med.* 2011;50(21):2575-8.
35. Mekinian A, Lambert M, Queyrel V, Launay D, Morell-Dubois S, Hachulla E, et al. Adult-onset Still's disease and hepatic angiosarcoma, a fortuitous association or a paraneoplastic syndrome: a case-report. *Rev Med Interne.* nov 2008;29(11):936-9.
36. Wu N, Li Q, Gu C-X, Ahmed T, Yao X-P. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer.* 16 nov 2011;11:487.
37. Okamoto M, Kanno K, Egi H, Ohdan H, Tazuma S. A case of paraneoplastic syndrome mimicking adult Still's disease caused by rectal cancer. *J Am Geriatr Soc.* juill 2013;61(7):1243-5.
38. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med.* nov 1986;61(235):1055-65.
39. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* févr 1987;30(2):186-94.
40. Kim YJ, Koo BS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2014;32(1):28-33.
41. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care.* 11 avr 2018;22(1):88.

42. Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA, Partridge AJ, Yeadon C, Sénécal JL, et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med.* avr 1995;98(4):384-8.
43. Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017 : Maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte.
44. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* août 2010;62(8):2530-5.
45. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, Inoue H, Suematsu R, Ohta A, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):57-63.
46. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* févr 2005;64(2):262-6.
47. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2 mai 2005;201(9):1479-86.
48. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol.* oct 2012;39(10):2008-11.
49. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* juin 2005;52(6):1794-803.
50. Parisi F, Paglionico A, Varriano V, Ferraccioli G, Gremese E. Refractory adult-onset Still disease complicated by macrophage activation syndrome and acute myocarditis: A case report treated with high doses (8mg/kg/d) of anakinra. *Medicine (Baltimore).* juin 2017;96(24):e6656.
51. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castañeda S, Olivé A, Riveros A, et al. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. *Medicine (Baltimore).* sept 2015;94(39):e1554.
52. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 20 déc 2012;367(25):2396-406.
53. Feist E, Quartier P, Fautrel B, Schneider R, Sfriso P, Efthimiou P, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* août 2018;36(4):668-75.

54. Puéchal X, DeBandt M, Berthelot J-M, Breban M, Dubost J-J, Fain O, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. janv 2011;63(1):155-9.
55. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Ishii T, Murakami K, Takamatsu H, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1720-9.
56. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1050–5.
57. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016 Dec 1;14(1):194.
58. Seo J-Y, Suh C-H, Jung J-Y, Kim A-R, Yang JW, Kim H-A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(29):e7546.
59. Kim H-A, Sung J-M, Suh C-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1291–8.
60. Zhang Y, Yang Y, Bai Y, Yang D, Xiong Y, Zeng X. Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Rheumatol*. 2016 May;35(5):1145–51.
61. Fujii T, Akizuki M, Kameda H, Matsumura M, Hirakata M, Yoshida T, et al. Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis*. 1997 Feb;56(2):144–8.
62. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):302–8.
63. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini LM, et al. Long-Term Retention Rate of Anakinra in Adult Onset Still's Disease and Predictive Factors for Treatment Response. *Front Pharmacol*. 2019;10:296.
64. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 12 août 2013;173(15):1416-28.
65. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. mai 2013;65(5):822-6.
66. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. févr 2009;28(2):129-37.

67. Wikén M, Hallén B, Kullenberg T, Koskinen LO. Development and effect of antibodies to anakinra during treatment of severe CAPS: sub-analysis of a long-term safety and efficacy study. *Clin Rheumatol.* déc 2018;37(12):3381-6.
68. Wang C-Y, Guo S-H, Wang L-P, Shen H-L. Refractory adult-onset Still disease treated by tocilizumab combined with methotrexate: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* août 2019;98(32):e16682.
69. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2012;42(2):201-5.
70. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, d'Ascanio A, Talarico R, Tripoli A, et al. Successful Treatment of Refractory Adult-Onset Still Disease With Canakinumab: A Case Report. *JCR Journal of Clinical Rheumatology.* mars 2014;20(2):121.
71. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, Macchioni P, Pazzola G, Salvarani C. Canakinumab in a case of adult onset still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine.* juill 2014;81(4):376-7.
72. Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G, Campochiaro C, Dinarello CA, Baldissera E, et al. Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* déc 2019;21(1):54.
73. Sfriso P, Priori R, Valesini G, Rossi S, Montecucco CM, D'Ascanio A, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clin Rheumatol.* juill 2016;35(7):1683-9.
74. Vercruyse F, Barnetche T, Lazaro E, Shipley E, Lifermann F, Balageas A, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther.* déc 2019;21(1):53.
75. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369.
76. Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, Takahashi H, Fujii T, Horiuchi T, et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol.* sept 2012;22(5):712-9.
77. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 17 juin 2011;13(3):R91.
78. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Takeuchi T. The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study. *Mod Rheumatol.* mai 2015;25(3):401-4.

79. Kobayashi D, Ito S, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. Two cases of adult-onset Still's disease treated with tocilizumab that achieved tocilizumab-free remission. *Intern Med.* 2015;54(20):2675-9.
80. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Perricone C, Pendolino M, Picarelli G, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. *Int J Inflam.* 2012;2012:156890.
81. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* nov 2004;31(11):2189-98.
82. 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.* nov 2010;37(11):2369-76.
83. Maria ATJ, Le Quellec A, Jorgensen C, Toutilou I, Rivière S, Guilpain P. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1149-59.
84. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simşek I, Beyan E, Ertenli I, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:639–44.
85. Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol* 2009;15:284–8.
86. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:279–85.

RESUME

Introduction : La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto-inflammatoire systémique rare, caractérisée par la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Elle entraîne des pics fébriles souvent vespéraux, des manifestations articulaires, un rash cutané concomitant de la fièvre, des douleurs pharyngées, et un syndrome inflammatoire biologique avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une hyperferritinémie. Trois formes évolutives de la maladie sont décrites : monophasique, chronique articulaire ou récurrente systémique. Le traitement de première intention est la corticothérapie systémique. En seconde intention, le Méthotrexate est utilisé, ainsi que les biothérapies (Anakinra, Tocilizumab, Canakinumab, anti-TNF). La place de ces molécules dans la stratégie thérapeutique reste imprécise, ainsi que leurs modalités d'arrêt.

Matériel et méthode : Nous avons donc réalisé une étude rétrospective descriptive sur une cohorte de patients atteints de maladie de Still de l'adulte suivis au CHU de Rouen dans le service de médecine interne, entre janvier 2000 et juin 2019.

Résultats : Nous avons mis en évidence que la stratégie thérapeutique de première intention reste la corticothérapie systémique, à 1mg/kg/jour, puisqu'une posologie inférieure était prédictive d'un passage à une forme chronique articulaire. De même, les patients ayant une cytolyse hépatique et une ferritine supérieure à 3000µg/L étaient plus à risque de nécessiter une biothérapie ou du Méthotrexate au cours du suivi. En seconde intention le Méthotrexate était utilisé, avec un taux de réponse thérapeutique de 72%, ainsi que l'Anakinra avec un taux de réponse de 75%. En troisième intention le Tocilizumab était prescrit, et permettait toujours d'obtenir une rémission. Le Méthotrexate était moins efficace dans les formes chroniques articulaires et compliquées de SAM. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de réponse à une biothérapie plus qu'une autre. Le taux de rechute était élevé, et l'obtention d'une rémission sans traitement était obtenue chez seulement 2 patients, ayant une forme systémique intermittente, après espacement progressif des injections d'Anakinra. Aucune forme chronique articulaire ne pouvait être sevrée de traitement. L'introduction précoce d'une biothérapie permettait une épargne cortisonique supérieure au Méthotrexate.

Conclusion : L'enjeu de la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte est donc le dépistage précoce des patients à risque de passer à une forme chronique afin de leur proposer un traitement d'épargne cortisonique précoce. Ces patients ne pourront pas être sevrés de traitement et nécessitent un espacement progressif afin d'identifier la posologie minimale efficace de traitement.