



HAL
open science

Facteurs clinico- biologiques au diagnostic et prédiction du profil évolutif de la maladie de Still de l'adulte : étude multicentrique en région Normandie

Kirthana Mahendran

► **To cite this version:**

Kirthana Mahendran. Facteurs clinico- biologiques au diagnostic et prédiction du profil évolutif de la maladie de Still de l'adulte: étude multicentrique en région Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04721520

HAL Id: dumas-04721520

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04721520v1>

Submitted on 4 Oct 2024

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2024

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

MAHENDRAN Kirthana

Né le 3 janvier 1995

à PARIS (75)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 SEPTEMBRE 2024

**Facteurs clinico- biologiques au diagnostic et prédiction du
profil évolutif de la maladie de Still de l'adulte :
étude multicentrique en région Normandie**

PRESIDENT DE JURY : Professeur Ygal BENHAMOU

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Nicolas OZANNE

JURY DE THESE :

Professeur Olivier VITTECOQ

Docteur Marine AVENEL

Docteur Vincent LANGLOIS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
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 Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie

Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
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
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
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
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
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 Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes

Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

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

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
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 – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN**

UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET**

UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER**

UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**

UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE**

UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU**

UFR Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT**

UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
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)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Roue

LEXIQUE

ADP : adénopathie

AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens

AJI : arthrite juvénile idiopathique

ALAT : alanine aminotransférase

AOSD : adult onset Still disease

ASAT : aspartate aminotransférase

bDMARDs : biologic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs

CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée

CRP : protéine C réactive

DAMPs : damage-associated molecular patterns

FAN : facteurs anti-nucléaires

GB : globules blancs

GGT : gamma-glutamyl transférase

HLH : Lymphohistiocytose hémophagocytaire

HMG : hépatomégalie

IFN :interferon

IL : interleukine

IL1-Ra : l'IL-1 récepteur antagoniste

IV : intra veineux

JAK : janus kinase

LDH : lactate déshydrogénase

LT : lymphocytes T

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MSA : maladie de Still de l'adulte

mSMS : modified Systemic Manifestation Score

mTOR C1 : mammalian target of rapamycin complex 1

MTX : methotrexate

NETs : neutrophiles extra cellular traps

NLRP3 : NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3

PAL : phosphatase alcaline

PAMPS : pathogen-associated molecular patterns

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PNN : polynucléaires neutrophiles

PO : per os

PR : polyarthrite rhumatoïde

PTT : purpura thrombopénique thrombocytopénique

SAM : syndrome d'activation macrophagique

SC : sous cutané

SMG : splénomégalie

SpA : spondyloarthrite ankylosante

TLR : Toll like receptor

TNF : tumor necrosis factors = facteurs de nécrose tumorale

« Mono » : monocyclique

« Poly » : polycyclique

« Art chr»: articulaire chronique

Table des matières

I.	<u>INTRODUCTION</u>	19
1)	Généralités et épidémiologie	19
2)	Physiopathologie	19
3)	Continuum entre AJI et MSA	22
4)	Diagnostic	22
	a. Les signes cardinaux	
	b. Autres manifestations cliniques	
	c. Autres manifestations biologiques	
5)	Les scores d'activité	27
6)	Les complications	28
7)	Les traitements	29
8)	Evolution	33
	a. Définitions	
	b. Description de différents profils de MSA	
	c. Pronostic de la maladie de Still de l'adulte	
	d. Prédiction du profil évolutif	
II.	<u>Matériels et méthodes</u>	36
1)	Problématique	36
2)	Type d'étude et population d'étude	37
3)	Recueil de données	37
	a. Facteurs démographiques	
	b. Facteurs cliniques	
	c. Facteurs biologiques	
	d. Traitements reçus	
III.	<u>Résultats</u>	39
1)	Caractéristiques de la population d'étude	39
2)	Comparaison entre les groupes	45
IV.	<u>Discussion</u>	48
V.	<u>Conclusion</u>	52
VI.	<u>Références bibliographiques</u>	53
	 Annexes	 59

I. INTRODUCTION

1) Généralités et épidémiologie

La maladie de Still est une maladie systémique inflammatoire rare d'étiologie indéterminée, caractérisée par des pics fébriles, un rash évanescent, des arthralgies et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

En 1897, George Frederic Still décrit une cohorte de 22 patients présentant un tableau d'arthrite chronique juvénile avec fièvre et rash cutané qu'il nomme « maladie de Still » et qui représente ce que l'on connaît aujourd'hui sous le terme d'arthrite juvénile idiopathique (AJI). (1)

Puis, de nombreux cas de patients présentant un tableau de pics fébriles, polyarthrite, adénopathies, rash évanescent, odynophagie et hyperleucocytose d'origine indéterminée ont été décrits et regroupés en Europe sous le nom de syndrome de Wissler–Fanconi.(2)

En 1971, Eric Bywaters publie une description de 14 patients avec une présentation similaire à l'AJI, le terme maladie de Still de l'adulte (MSA) est alors utilisé pour l'adulte. (3)

Dans les populations européennes et japonaises, la prévalence de la MSA est estimée entre 0.1 et 0.34 cas pour 100 000 habitants avec une incidence jusqu'à 0.4 pour 100 000 habitants en Norvège. (4,5)

La MSA est décrite comme une pathologie de prédominance féminine dans la plupart des cohortes (6,7) mais cette prédominance n'est pas toujours retrouvée : plusieurs cohortes retrouvent une répartition égale entre hommes et femmes. (8,9). Initialement décrit comme maladie du jeune adulte (10,11), on remarque un âge vieillissant des cohortes de Still notamment au Japon. (12)

2) Physiopathologie :

L'une des premières hypothèses décrites dans les années 1990 suppose que la maladie est déclenchée par une réaction allergique à un trigger infectieux chez des patients avec un terrain atopique. (8) De manière complémentaire, l'hypothèse qu'un terrain génétique confère une susceptibilité de développer une réaction auto inflammatoire à un trigger environnemental est suggérée.(4) La physiopathologie reste encore méconnue avec de nombreuses hypothèses sur les divers mécanismes qui pourraient entrer en jeu dans le déclenchement de la MSA.

L'implication de gènes de susceptibilité notamment via système HLA est évoqué dès 2015 dans l'AJI avec la mise en évidence d'une association forte avec deux allèles spécifiques de HLADRB1*11. (13) Certains variants du système HLA plus souvent retrouvés chez les patients atteints de MSA pourraient être associés aux différents profils de MSA. (9,14)

Néanmoins, le plus souvent, on ne retrouve pas d'antécédents personnels ou familiaux de maladies dysimmunitaires. (4)

L'expression phénotypique de la maladie résulte d'une activation inflammatoire systémique avec fièvre et syndrome inflammatoire biologique, de manière disproportionnée à un trigger (le plus souvent non identifié), ce qui nous permet d'affirmer le rôle de l'immunité innée. (15)

Les progrès récents dans la compréhension des maladies auto inflammatoires monogéniques ont permis de mettre en lumière le rôle des mécanismes immuno pathogéniques dans la MSA. (4)

Les PAMPS (pathogen-associated molecular patterns) et les DAMPS (damage-associated molecular patterns) sont des signaux de dangers qui comprennent les agents infectieux et les agressions environnementales, et sont impliqués dans l'initiation du processus inflammatoire. (16). Ces signaux de danger internes et externes activent l'inflammasome par le biais de l'activation des Toll-like receptors (TLRs). L'inflammasome NLRP3 est le principal complexe impliqué dans la maladie de Still et entraîne la production excessive d'IL-1 β active et d'IL18 via l'activation d'une caspase. (17,18)

La gasdermine D est une protéine effectrice pro-gène qui médie la libération de cytokines pro inflammatoires en relarguant ses fragments N-terminal et entraîne la formation de pores transmembranaires. La gasdermine est également un effecteur de la pyroptose en aval de la voie de signalisation de l'inflammasome. (19)

On observe une production importante d'IFN chez les patients atteints de maladie de Still.

L'IFN α stimule la production de NETs (pièges extracellulaires à neutrophiles qui contiennent des ADN mitochondriaux) initiant ainsi le processus pro-inflammatoire via l'exposition des PNN aux agents pathogènes.(20) L'IFN γ produit par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, est un puissant activateur des macrophages et induit un risque de SAM. (21)

Dans les modèles expérimentaux, l'activation de mTOR C1 (cible mécaniste du complexe 1 de la rapamycine) est corrélée un risque de développer une maladie de Still et un sur-risque de développer un SAM. (22)

Les découvertes récentes sur les mécanismes de la maladie évoquent également une implication du système immunitaire adaptatif via le rôle du système HLA dans la prédisposition génétique et via le rôle des cellules présentatrices d'antigène et des lymphocytes T dans la production de cytokines pro-inflammatoires.

En effet, le développement de réponses pathogènes T helper 1 (TH1) et T helper 17 (TH17) via la production d'IL1 indépendamment de la voie de l'inflammasome et l'inhibition simultanée de l'activité des cellules T régulatrices pourraient participer à l'entretien du processus inflammatoire et ainsi entraîner une chronicisation des symptômes. (16,23)

Les phénomènes inflammatoires qui résultent de ces mécanismes dysimmunitaires et génétiques sont une production excessive de cytokines pro inflammatoires (principalement IL1, IL6, IL 18, TFN, IFN de type 1). (16,17) Les propriétés pro-inflammatoires de la ferritine via l'activation de la voie NFkB semblent contribuer au développement de la maladie de Still. (15)

L'interleukine 1, produite par les cellules mononuclées est le médiateur principal de la cascade inflammatoire (17). Elle entraîne également une activation rétrograde des macrophages et des neutrophiles et représente la cible principale des biothérapies dans la maladie de Still. (16)

L'interleukine 6 est synthétisée en réponse aux infections et aux dommages tissulaires. Il s'agit d'une cytokine avec une activité pléiotrope agissant sur la moelle osseuse, l'endothélium, le foie, le système nerveux, et les lymphocytes B et T régulateurs. (24)

L'interleukine 18 qui est une cytokine produite par des cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques, participe à la défense de l'hôte contre les infections et régule la réponse immunitaire innée et acquise. Des niveaux élevés d'IL18 ont été retrouvés dans de nombreuses maladies auto immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou les MICI. (25)

Des facteurs environnementaux semblent également jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie. Des infections virales et bactériennes peuvent être retrouvées chez les patients atteints de Still mais leur imputabilité dans le déclenchement de la maladie de Still n'a pas été prouvé (4). Les facteurs hormonaux notamment chez les femmes semblent être des périodes à plus haut risque de rechute de la maladie. (26) L'exposition au tabac était associée à un tableau plus sévère avec un surrisque de développer un SAM et de présenter une atteinte pulmonaire parenchymateuse. (27)

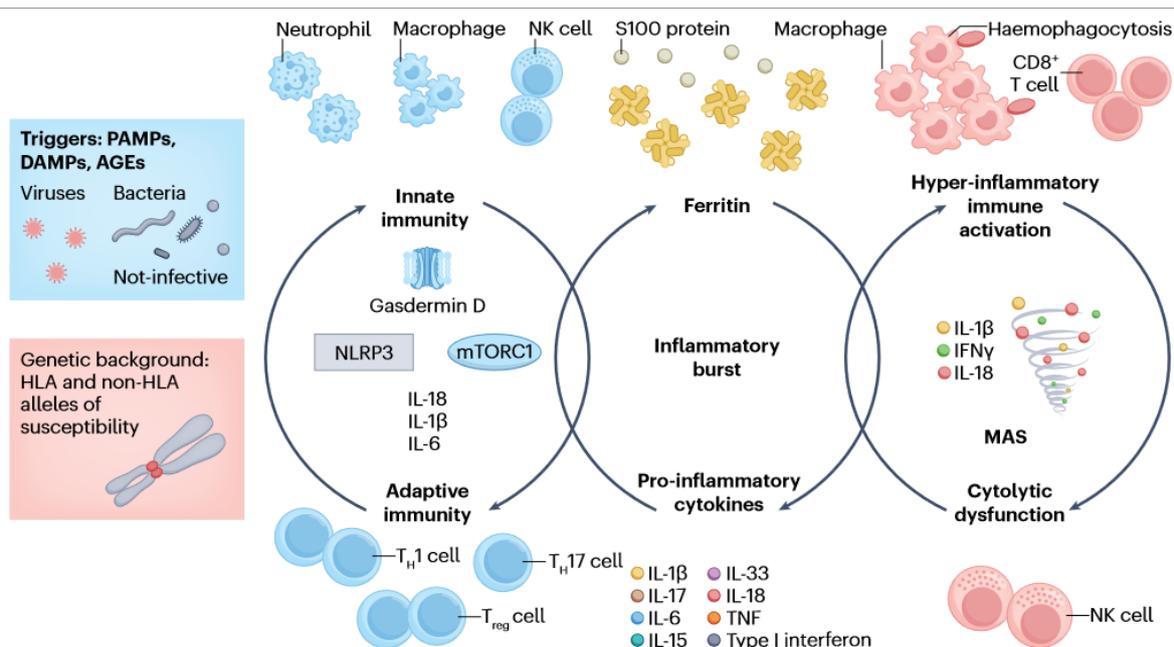


Figure 1 : Mécanismes principaux du développement de la maladie de Still de l'adulte et de ses complications engageant le pronostic vital.(15)

3) Continuum entre AJI et MSA :

Les travaux sur l'AJI et la MSA ont permis d'établir des similarités entre les deux pathologies concernant la physiopathologie, les caractéristiques clinico-biologiques et le mode évolutif (28,29) ce qui nous fait considérer ces 2 pathologies au sein d'une même entité appelée maladie de Still. (30)

Il semble exister quelques différences entre les patients atteints d'AJI et les patients atteints de MSA. En effet, les symptômes tels que les myalgies, l'odynophagie et de la perte de poids sont plus fréquemment rapportés dans la MSA que dans l'AJI tandis que la prévalence de d'amylose AA est plus élevée chez les patients avec AJI.(31)

4) Diagnostic :

a. Les signes cardinaux

Les signes cardinaux de la maladie sont la fièvre, les arthralgies inflammatoires, le rash cutané et l'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte est un diagnostic d'élimination devant l'absence de marqueur spécifique de la maladie, néanmoins le

diagnostic peut être posé devant un faisceau d'arguments cliniques et biologiques en l'absence de diagnostic différentiel.(32)

La fièvre est constante au cours de la MSA. Il s'agit d'une fièvre typiquement élevée à 39-40°C, intermittente à prédominance vespérale. Cette fièvre s'accompagne fréquemment d'une altération de l'état général avec un amaigrissement parfois très important. L'enquête infectieuse est négative, et les antibiotiques divers très souvent prescrits sont inefficaces. (32)

L'atteinte articulaire est présente dans 72 à 100% des cas selon les cohortes le plus souvent au moment du diagnostic de MSA avec une intensité des douleurs plus marquée au moment des pics fébriles. La présence d'arthrite et de synovite est fréquente avec parfois un tableau de polyarthrite initialement migratrice puis qui se fixent pour former un tableau de polyarthrite symétrique (32). Toutes les articulations peuvent être touchées, plus fréquemment les articulations radio-carpiennes ou carpiennes avec la "classique arthrite ankylosante bilatérale du carpe", très évocatrice lorsqu'elle est isolée (33) qui progresse vers une ankylose dans 25% des cas. (9)

Lorsqu'une ponction articulaire est réalisée, on retrouve un liquide inflammatoire et aseptique. La biopsie synoviale si elle est pratiquée ne révèle qu'une synovite aiguë et non spécifique. (32)

L'atteinte cutanée, présente dans 58% à 94% des cas selon les cohortes est typiquement représentée par une éruption maculeuse ou maculopapuleuse touchant le tronc et les racines des membres, concomitante des pics fébriles et très fugaces. (32)

D'autres atteintes cutanées plus atypiques sont décrites dans la littérature et représentent 14 à 78% des patients selon les cohortes : papules ou plaques prurigineuses, érythème persistant non prurigineux, urticaire ou urticaire like, éruptions vésiculo pustuleuse, aspect de peau d'orange diffuse et œdème des paupières. (34,35) L'atteinte cutanée atypique et persistante serait de moins bon pronostic avec des complications systémiques et une corticorésistance plus fréquentes (36) ainsi qu'un surrisque de développer un SAM (37). L'histologie retrouvait le plus souvent un œdème dermique et périvasculaire ainsi qu'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et de neutrophiles.

L'hyperleucocytose à PNN présente chez 60% des patients est caractérisée par un taux de leucocytes $\geq 10G/L$ comprenant au moins 80% de PNN. Une hyperleucocytose lorsqu'elle est franche, à plus de 15 000/mm³ avec polynucléose neutrophile doit faire évoquer le diagnostic lorsque l'enquête infectieuse est négative (32).

b. Autres manifestations cliniques

L'atteinte ORL typique qui comprend classiquement l'odynophagie et la pharyngite non exsudative est présente dans 37% à 92 % des cas selon les cohortes. (32) Il s'agit souvent d'un des premiers symptômes au moment du diagnostic de MSA et précède souvent la survenue d'une rechute. (38)

Les adénopathies, présentes dans 33% à 74% des cas selon les cohortes sont généralement de volume modéré, mobiles, parfois discrètement sensibles et superficielles. Elles concernent classiquement les aires ganglionnaires cervicales mais aussi d'autres territoires notamment axillaires et inguinales. (32)

La splénomégalie, retrouvée dans 29% à 65% des cas selon les cohortes, est classiquement de taille modérée et peut être mise en évidence sur une échographie ou un scanner. (32)

L'atteinte hépatique peut se manifester par une hépatomégalie (12 à 48% des cas), une cytolyse hépatique (36% à 76% des cas) classiquement modérée et qui régresse avec contrôle de la maladie. (32,39) L'atteinte hépatique peut également entrer dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique avec classiquement une hépatomégalie et une cytolyse hépatique importante notamment >10N. L'atteinte hépatique est associée à un moins bon pronostic indépendamment de la présence ou non d'un SAM. (32)

Les sérites sont essentiellement représentées par la pleurésie (10% à 53% des cas) et la péricardite (3 à 37% des cas) qui peut parfois être associée à une myocardite. Il existe quelques rares cas de péritonite et d'orchite. (32)

L'atteinte pulmonaire parenchymateuse est rare avec une prévalence est estimée à 5.3% dans la littérature. (40) Elle est le plus souvent asymptomatique, l'aspect radiologique est représenté par des infiltrats bilatéraux et l'histologie retrouve un aspect de pneumopathie ou de fibrose interstitielle.(32) La présence d'une pneumopathie interstitielle serait associée à un surrisque de SAM et de décès (41).

D'autres atteintes plus rares peuvent également être observées comme l'atteinte neurologique pouvant impliquer le système nerveux central et périphérique, l'atteinte rénale avec une protéinurie modérée et transitoire lors des pics fébriles et l'atteinte oculaire qui est très polymorphe (syndrome sec, syndrome de Gougerot Sjögren, uvéites, épisclérites, ou conjonctivites) (32). D'autres atteintes oculaire plus rares sont décrites dans la littérature (42).

c. Autres manifestations biologiques

Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique dans la maladie de Still de l'adulte, néanmoins il existe des anomalies biologiques que l'on retrouve fréquemment.

Le taux de ferritine est en moyenne plus élevé chez les patients MSA comparativement aux sujets non MSA y compris en présence d'une autre pathologie (maladie systémique autre que la MSA, hépatopathie, fièvre d'origine indéterminée, infections ou néoplasie) ce qui en fait un marqueur diagnostique solide. (43) Le seuil de ferritinémie le plus pertinent pour le diagnostic de MSA reste encore débattu. Les seuils proposés sont $> 4N$ soit $4000 \mu\text{g/L}$ avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 85% (32,44) ou $>5N$ pour une sensibilité de 74.8% et une spécificité de 83.2%. (45)

La ferritine glycosylée est en moyenne moins élevée chez les patients MSA que chez les sujets non MSA malgré la présence concomitante d'une autre pathologie pouvant entraîner un état inflammatoire avec une bonne performance d'une la ferritine glycosylée $<20\%$ dite « effondrée » pour le diagnostic de MSA. (43)

Des caractéristiques biologiques de l'état inflammatoire telles qu'une élévation de la CRP, une hypoalbuminémie, une anémie inflammatoire et une thrombocytose sont également retrouvées.

Le diagnostic peut être retardé car tous les éléments cliniques et biologiques nécessaires au diagnostic ne sont pas toujours présents au début de la maladie. La présentation atypique est parfois au premier plan ce qui complique le diagnostic. (32)

Les critères de Yamaguchi établis en 1992 et les critères de Fautrel établis en 2002 constituent un outil primordial pour le diagnostic de maladie de Still de l'adulte.

Tableau 1a. Critères de classification de maladie de Still de l'adulte.

Yamaguchi	Fautrel
Critères majeurs	
1. Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, depuis 1 semaine ou plus 2. Arthralgies depuis 2 semaines ou plus 3. Rash cutané typique : maculo-papuleux, non prurigineux, rose saumon, concomitant des pics fébriles 4. Hyperleucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$	1. Pics fébriles $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 2. Arthralgies ou arthrites 3. Erythème transitoire ou fugace 4. Pharyngite 5. Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$ 6. Fraction glycosylée de la ferritine sérique (ferritine glycosylée) $\leq 20\%$
Critères mineurs	
1. Pharyngite ou mal de gorge 2. Lymphadénopathie ou splénomégalie 3. Perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases) 4. Absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires	1. Rash typique 2. Hyperleucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$
Critères d'exclusion	
1. Absence d'infection, notamment sepsis profond et infection liée à l'EBV 2. Absence de néoplasie, notamment de lymphome 3. Absence de maladie inflammatoire, notamment de périartérite noueuse	Aucun
Au moins 5 critères dont 2 critères majeurs et pas de critère d'exclusion	4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs

Figure 2 : critères de Yamaguchi et critères de Fautrel (32)

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude (%)
Fautrel	87.0	97.8	88.7	97.5	96.1
Yamaguchi	96.3	98.2	94.6	99.3	98.5
Yamaguchi + Ferritinémie > N	100	97.1	87.1	100	97.6
Yamaguchi + Ferritine glycosylée $\leq 20\%$	98.2	98.6	93.0	99.6	98.5

Figure 3 : Performances diagnostiques des critères de Yamaguchi et des critères de Fautre (32)

La suspicion diagnostique initiale de MSA peut également être infirmée en cours de bilan initial avec la confirmation d'un diagnostic alternatif (le plus souvent infectieux, néoplasique ou auto-immun).(32)

Infections	
♣	Septicémie à pyogènes
♣	Endocardite infectieuse
♣	Sepsis occulte ou profond : biliaire, colique ou urinaire
♣	Brucellose, tuberculose, yersiniose
♣	Hépatites virales, infection par le VIH, parasitose abcédée
♣	Maladie de Whipple
Néoplasies	
♣	Lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien
♣	Lymphadénopathie angio-immunoblastique
♣	Cancers solides : rein, colon, poumon
♣	Syndromes myéloprolifératifs
♣	Syndromes paranéoplasiques
Maladies systémiques	
♣	Vascularite à ANCA ou autre vascularite
♣	Arthrite réactionnelle ou post-streptococcique
♣	Myopathies inflammatoires, lupus érythémateux systémique
♣	Polyarthrite rhumatoïde séronégative
♣	Syndrome de Sweet
♣	Syndromes auto-inflammatoires héréditaires (fièvre méditerranéenne familiale, déficit partiel en mévalonate kinase, TRAPS)
♣	Sarcoïdose
♣	Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, pseudo-lymphome médicamenteux
♣	Syndrome de Schnitzler

Figure 4 : Diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte (32)

5) Les scores d'activité :

Le « modified Systemic Manifestation Score » (mSMS) est un score qui va de 0 à 10 (un mSMS égal à 0 correspondant à une absence de manifestation systémique et un mSMS égal à 10 correspondant à des manifestations systémiques d'activité maximale). (46)

TABLE 1 Modified Systemic Manifestation Score

Clinical or laboratory feature	Points
Fever ^a	
37.5–38°C	1
>38–39°C	2
>39–40°C	3
>40°C	4
Evanescient erythematous rash	1
Generalized lymphadenopathy (enlargement of >3 lymph node stations)	1
Hepatomegaly and/or splenomegaly	1
Serositis (pleuritis, pericarditis or peritonitis)	1
Anaemia (haemoglobin <9 g/dl)	1
Platelet count >600 × 10 ⁹ /l or ferritin >500 ng/ml	1

Figure 5 : score mSMS

Le score de Pouchot est un système de score qui attribue 1 point à chacune des 12 manifestations présentes au moment de l'apparition de la maladie parmi les suivants : fièvre, éruption cutanée typique, pleurite, pneumonie, péricardite, hépatomégalie ou tests fonctionnels anormaux,

splénomégalie, lymphadénopathie, leucocytose >15 000/mm³, mal de gorge, myalgie et douleur abdominale. Le score maximal de 12 points correspond à une activité maximale de la maladie. (9)

Ces deux scores d'activité semblent valides dans l'évaluation de l'activité de la MSA mais le score de Pouchot semble avoir une meilleure performance dans l'identification des formes sévères. (47)

Néanmoins, ces scores ne sont actuellement pas utilisés en pratique clinique.

6) Les complications

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) résulte d'un état hyperinflammatoire caractérisé par une survie inappropriée des histiocytes et des lymphocytes T cytotoxiques responsable d'un orage cytokinique, d'une hémophagocytose pouvant aller jusqu'à la défaillance d'organe (48).

Le terme syndrome d'activation macrophagique est utilisé lorsque la HLH est associée à une maladie rhumatologique, en comparaison avec le terme « HLH secondaire » qui est utilisé lorsque l'HLH est secondaire une infection ou une pathologie maligne (49).

Le syndrome d'activation macrophagique est la complication principale et la plus redoutée de la MSA. La prévalence du SAM dans la MSA est estimée entre 7.3% et 14% selon les cohortes (4,50). Certaines cohortes retrouvent des prévalences plus importantes jusqu'à 22.3 % (51).

Le diagnostic de SAM est posé devant des arguments clinico biologiques et parfois cytologiques avec l'aide de scores diagnostiques : le score HLH 2004 (52) et le H score (ou score de Saint Antoine) qui est le score le plus utilisé aujourd'hui pour le diagnostic de SAM (53).

Tableau 1 Critères diagnostiques HLH* 2004
<p>Critère A : suffit à poser le diagnostic s'il est présent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification d'une anomalie moléculaire cohérente avec une FLH** <p>Critères B : 5 sur 8 critères permettent de retenir le diagnostic de HLH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Splénomégalie • Cytopénies (au moins deux lignées) <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 9 gr/dl - Plaquettes < 100 000/mm³ - Neutrophiles < 1000/mm³ • Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinémie <ul style="list-style-type: none"> - Triglycérides à jeun ≥ 3 mmol/l - Fibrinogène ≤ 1.5 gr/l • Image d'hémophagocytose (moelle, foie, rate ou adénopathie) • Ferritine ≥ 500 µg/l • Soluble CD25 ≥ 2400 U/ml
<p>* <i>Hemophagocytic Lympho-Histiocytosis</i> ** <i>Familial Lympho-Histiocytosis</i></p>

Figure 6 : Critères HLH 2004

Dans la plupart des cas, le SAM est présent au moment du diagnostic de MSA mais il peut parfois survenir au cours du suivi. Quelques études ont tenté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de survenue de SAM.(54) Les patients présentant une ferritine au diagnostic supérieure à 10,448 µg/L avaient un risque significativement augmenté de développer un SAM au cours de leur suivi.(55) La distinction entre une poussée de maladie de Still et la survenue d'un SAM compliquant une maladie de Still n'est pas toujours évidente ce qui peut retarder la prise en charge (55).

Le SAM est une complication engageant le pronostic vital avec un taux de mortalité entre 10 et 20%. (56,57) Il peut être responsable de complications hémorragiques (du fait des cytopénies), d'une défaillance multiviscérale et peut dans de rares cas évoluer vers une CIVD ou une MAT. (55).

D'autres complications plus rares telles que la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dont l'incidence est estimée entre 1% et 3 % (12) et telles que le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) dont la prévalence est estimée à 0.4% dans la littérature peuvent survenir au cours de la maladie de Still de l'adulte. (58)

7) Les traitements

La stratégie thérapeutique en France diffère de celle de certains pays dont le Japon où les biothérapies ne sont actuellement pas validées dans le traitement de la MSA (12) et la Chine où certains traitements immunosuppresseurs (tels que le cyclophosphamide, l'hydroxychloroquine et la ciclosporine) sont toujours utilisés. (59)

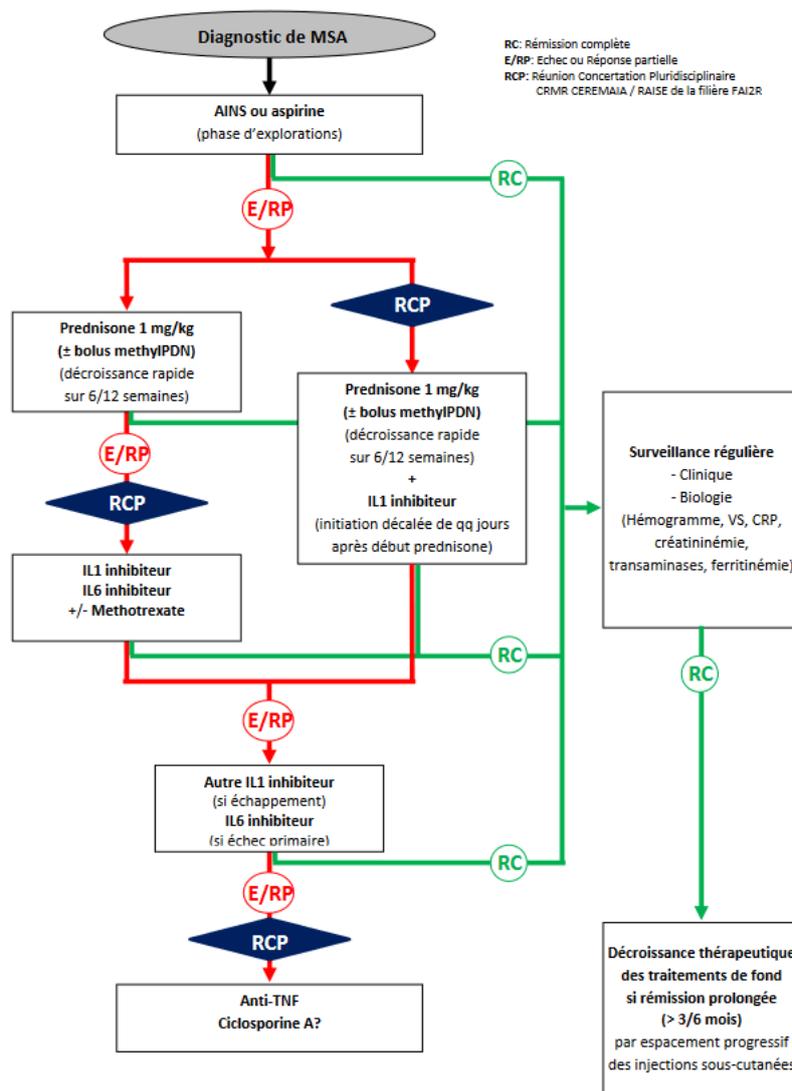


Figure 7 : Algorithme de prise en charge de la maladie de Still de l'adulte (32)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être utilisés pour l'atteinte articulaire isolée qu'elle soit dans le cadre d'une poussée de MSA ou de douleurs chroniques chez les patients avec un

profil articulaire chronique. Ils peuvent parfois entraîner une régression complète des arthralgies permettant d'éviter l'introduction d'une corticothérapie. (32)

La corticothérapie systémique est le traitement de référence de la MSA du fait d'une efficacité quasi constante avec une administration par voie orale sans dépasser 1 mg/kg ou par voie intraveineuse à la dose de 15 mg/kg de méthylprednisolone durant 1 à 3 jours en cas d'atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM avec un relai par prednisone orale. Une décroissance rapide est fortement recommandée avec objectif de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et un arrêt complet à 3 mois afin d'éviter au mieux les complications d'une corticothérapie prolongée (ostéonécrose aseptique, infections, surrisque de maladies cardiovasculaires, de diabète et de fractures ostéoporotiques). (32)

Le méthotrexate est un traitement immunomodulateur prescrit sur le schéma posologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR), soit 0,2 à 0,3 mg/kg/semaine, par voie orale (jusqu'à 15 mg/sem) ou sous-cutanée (SC) au-delà de 15mg/semaine. Dans la MSA, son efficacité a été démontrée chez les patients ayant développé une cortico-dépendance et est donc utilisé à visée d'épargne cortisonique. Son efficacité semble meilleure dans les formes articulaires chroniques que dans les formes systémiques pures. Il peut être associé aux biothérapies ciblant l'IL-1 et l'IL-6. (32)

Les inhibiteurs de l'IL1 ont été initialement développés dans la PR mais sont actuellement utilisés dans les maladies liées à une hyperactivation de la voie de l'inflammasome. Deux molécules sont disponibles : l'IL-1 récepteur antagoniste (IL1-Ra) de synthèse ou Anakinra, administré à la dose de 100 mg/jour en SC qui permet plus souvent spectaculaire en quelques jours et un anticorps monoclonal anti-IL-1 le Canakinumab plus coûteux mais qui permet des injections plus espacées dans le temps. L'ANAKINRA est introduit chez les patients en réponse inadéquate à la corticothérapie ou corticodépendante. Il peut également être introduit de façon concomitante de la corticothérapie et plus récemment seuls en traitement de 1ere intention après discussion en RCP de centre de référence. Les effets indésirables fréquents sont les réactions au point d'injection avec l'Anakinra et le risque infectieux. (32)

L'inhibiteur du récepteur de l'IL6 le plus utilisé est le tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-6 développé dans la PR qui a montré son efficacité rapide dans la MSA en termes d'activité inflammatoire de la maladie et d'épargne cortisonique. Il peut être administré par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg/mois ou par voie sous-cutanée à la dose de 162 mg/semaine. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. Les effets indésirables sont le risque infectieux, le risque de perforation digestive pauci-symptomatique et le risque de réaction allergique.

Le Sarilumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie spécifiquement aux récepteurs de l'IL6 et inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs de l'IL6. (32)

De nombreux autres traitements ont été testés dans la MSA, avec plus ou moins de succès.

Les anti-TNF α semblent avoir une efficacité mais ne permettent que rarement d'obtenir une rémission complète et durable des patients. Certains auteurs les recommandent pour les formes articulaires chroniques de la MSA. (32)

La ciclosporine A a été proposée avant l'ère des biothérapies dans les formes systémiques prédominantes ou les SAM, avec une efficacité intéressante mais une tolérance médiocre. Elle reste une option thérapeutique pour les situations complexes ou réfractaires. (32)

La place des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses est désormais nulle étant donné l'efficacité des autres thérapeutiques disponibles. (32)

Les inhibiteurs de JAK se sont avérés efficaces dans plusieurs maladies inflammatoires telles que la PR, le lupus érythémateux disséminé et la spondyloarthrite présentant une hyperactivation de la voie de signalisation « JAK-signal transducteur et activateur de la transcription » (JAK-STAT). (60,61)

Des études préliminaires suggèrent l'utilité potentielle des inhibiteurs de JAK chez les patients réfractaires et difficiles à traiter atteints de la maladie de Still mais d'autres études sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans cette indication. (15)

Phases of Still's disease	Uncomplicated	Refractory	Complicated
Therapeutic management according to severity of clinical manifestations	(Oral)	Glucocorticoids	(Intravenous)
	Lack of clinical response to glucocorticoids and/or methotrexate	Methotrexate	
		IL-1 inhibitors	
		IL-6 inhibitors	
		JAK inhibitors	
		Calcineurin inhibitors	
		IFN γ inhibitor	
	Occurrence of MAS		
Clinical targets	Drug-free remission	Clinical remission	Survival

Figure 8 : Prise en charge thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte et du syndrome d'activation macrophagique. (15)

Lorsque la MSA se complique d'un SAM, le traitement repose sur la corticothérapie en première intention avec un recours à l'ANAKINRA à forte doses en cas de contrôle insuffisant du SAM par la corticothérapie. L'etoposide, inhibiteur des topoisomères I et II, peut être discuté en cas d'absence d'évolution favorable sous corticothérapie et ANAKINRA.

Malgré l'hétérogénéité clinique de la maladie de Still chez l'enfant et l'adulte et les inégalités possibles dans l'accès aux médicaments dans les différents pays, des stratégies thérapeutiques convergentes ont vu le jour, notamment avec un ciblage assez particulier des cytokines. (15,62)

Sur le plan thérapeutique, les données relatives à l'antagonisme de l'IL1 et de l'IL6 et à l'inhibition de la Janus kinase suggèrent l'importance d'une administration précoce dans la maladie de Still. (15)

En effet, le concept de fenêtre thérapeutique émerge suite aux recherches sur l'AJI qui montrent un taux de rémission plus important lorsque le traitement par les antiIL1 est introduit de manière précoce. (63)

8) Evolution :

a. Définitions

Le profil monocyclique est défini par une poussée unique d'une durée inférieure à un an suivie d'une rémission durant toute la durée du suivi.

Le profil polycyclique est caractérisé par plusieurs poussées entrecoupées de périodes de rémission d'au moins 2 mois.

Le profil articulaire chronique défini par la persistance des symptômes articulaires pendant au moins un an sans phase de rémission.

La rémission est définie comme une disparition complète des symptômes et la normalisation des marqueurs biologiques d'activité de la maladie pendant une durée d'au moins deux mois, indépendamment du traitement en cours.

La récurrence est caractérisée par une poussée systémique survenant après une période de rémission et qui nécessite une escalade thérapeutique.

La guérison est l'absence de tout symptôme en l'absence de traitement pendant au moins un an. (6)

b. Description de différents profils de MSA

Il n'existe actuellement pas de moyen de prédire avec certitude l'évolution de la maladie de Still de l'adulte. Divers phénotypes cliniques ont été décrits selon l'évolution des symptômes dans le temps avec les profils monocyclique, polycyclique ou articulaire chronique (64) .

Cette classification est jugée obsolète par certains auteurs qui à la lumière des nouveaux éléments concernant la pathogenèse et le traitement de la MSA, en particulier l'utilisation actuelle des biothérapies, proposent une classification dichotomique, distinguant le phénotype systémique et le phénotype artriculaire. (65)

Néanmoins, il faut noter que ces profils ont été établis sur des séries de cas et non sur des études épidémiologiques robustes, et pour la plupart avant l'arrivée des biothérapies. (33)

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

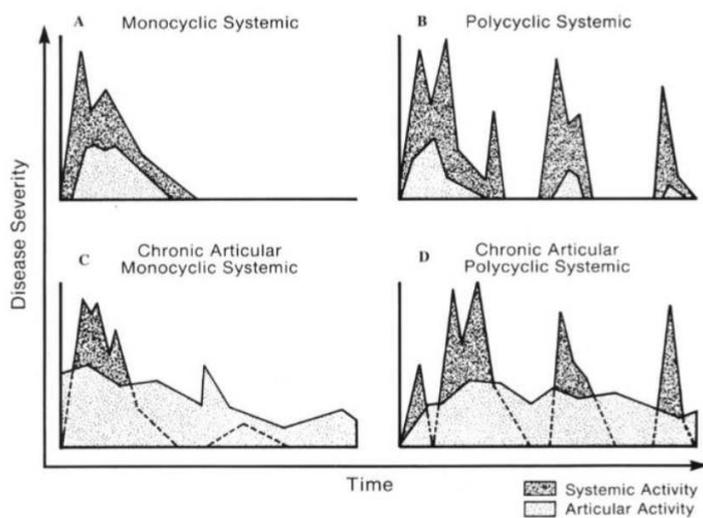


Figure 9 : Proposition de profils évolutif de la maladie de Still (64)

Le sous-type systémique comprend les patients présentant des caractéristiques systémiques (telles qu'une forte fièvre et une éruption cutanée) plus susceptibles de développer des complications mettant en jeu le pronostic vital. (33) Les patients avec un profil systémique avaient en moyenne une hyperleucocytose à PNN plus importante, une ferritine glycosylée plus basse, des taux d'ASAT, de LDH et CRP plus élevés. (66)

Le sous-type artriculaire est défini par la présence d'arthralgies associées le plus souvent à des symptômes systémiques initiaux (fièvre) et parfois à des arthrites pouvant engager le pronostic fonctionnel. (33)

D'autres classifications en clusters ont été récemment proposées tentant de mettre en lumière l'hétérogénéité clinique des patients sans impact sur la prise en charge actuelle. (67)

Avant l'ère des biothérapies, la distribution des profils évolutifs était la suivante : monocyclique dans 19 à 44% des cas, polycyclique dans 10 à 41% des cas et articulaire chronique dans 35 à 67 % des cas. (33)

Avec l'émergence des biothérapies, le concept de fenêtre d'opportunité thérapeutique est décrit sur le postulat qu'un contrôle insuffisant des symptômes dans la phase initiale entraînerait une évolution vers une forme articulaire chronique.(63)

c. Pronostic de la maladie de Still de l'adulte

Le taux de mortalité de la MSA varie entre 2.6 à 16% selon les cohortes (50,58).

L'origine ethnique semblent influencer sur la mortalité avec un pronostic moins favorable chez les patients d'origine asiatique. (58)

Il existe un surrisque de décès en cas de SAM avec un tableau de défaillance multiviscérale. (54)

Les autres facteurs de risque de décès identifiés dans la littérature sont l'âge ≥ 50 ans au début des symptômes, l'hépatomégalie et la survenue d'une infection. (68)

Parmi les facteurs de risque de rechute décrits dans la littérature on retrouve : l'âge ≥ 65 ans au début des symptômes (51), la présence d'adénopathies et la présence d'un SAM au diagnostic (69).

d. Prédiction du profil évolutif

Certaines études tentent de définir les facteurs prédictifs d'évolution vers les différents profils.

Les premières cohortes de MSA identifient la présence d'arthrite ou de rash au diagnostic comme des facteurs prédictifs d'une progression vers un profil articulaire chronique. (9,10)

Une fièvre >39 °C, une élévation des enzymes hépatiques, une thrombopénie, une élévation de la CRP et une hyperferritinémie seraient des facteurs prédictifs d'une évolution vers une forme systémique tandis que le sexe féminin, l'arthrite proximale au diagnostic et la dépendance aux corticostéroïdes seraient prédictifs d'une évolution vers une forme articulaire chronique. (33)

La présence d'une pneumopathie interstitielle, d'une pleurésie, d'un taux de ferritine $>5N$ et une persistance de la fièvre après 3 jours de corticothérapie à 1mg/kg/j ont été décrits comme étant des facteurs de risque d'évolution vers une forme articulaire chronique ou vers un décès. (70)

Dans une cohorte chinoise, la présence de polyarthralgies et un taux élevé de LDH sont identifiés comme des facteurs prédictifs d'évolution défavorable, définie dans cette étude par l'évolution vers un profil polycyclique ou articulaire chronique. (6)

Concernant les traitements, une posologie initiale faible à modérée de corticothérapie ($\leq 0.5\text{mg/kg/j}$ prednisolone) était associée à un taux plus faible de réponse entraînant une durée d'exposition plus longue à la corticothérapie et une durée sans rémission plus importante. (6)

Une des premières cohortes de Still décrit un surrisque de développer une arthrite destructrice dans le groupe articulaire chronique comparativement aux groupes monocyclique et polycyclique. Les auteurs suggèrent une approche thérapeutique plus agressive chez ces patients au vu du risque de limitation fonctionnelle. (64)

En effet, une approche ciblée précoce avec les biothérapies pourrait représenter un changement de paradigme par rapport à la thérapie « progressive » encore utilisée avec un recours aux inhibiteurs de l'IL1 ou de l'IL6 en cas de non-réponse à la corticothérapie. Des recommandations d'experts de 2023 préconisent l'utilisation précoce des biothérapies chez les patients adultes atteints de la maladie de Still, en particulier chez ceux qui présentent des manifestations systémiques sévères. (71,72)

Comme décrits ci-dessus, de nombreux travaux tentent de définir des facteurs prédictifs du profil évolutif de la MSA mais il n'existe actuellement aucun facteur pouvant prédire de manière certaine l'évolution de la maladie et la réponse aux différents traitements.

II. Matériels et méthodes

1) Problématique

L'objectif de notre étude est de définir les facteurs démographiques, cliniques et biologiques pouvant prédire le profil évolutif de la maladie de Still de l'adulte.

L'intérêt de définir ces facteurs est d'identifier les patients avec un risque de rechute (profil polycyclique) et les patients avec un risque fonctionnel pouvant altérer la qualité de vie à long terme (profil articulaire chronique). L'identification de ces facteurs pourrait nous permettre d'établir des clusters de patients correspondant à chaque profil évolutif et de proposer une prise en charge adaptée en termes de suivi et de traitement.

2) Type d'étude et population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique descriptive menée sur quatre centres en Normandie (Rouen, Elbeuf, Le Havre et Dieppe). Nous avons étudié les dossiers médicaux de 156 patients avec un codage de « maladie de Still » sur les 4 centres. Nous avons finalement inclus 86 patients (63 au CHU de Rouen, 9 au CH du Havre, 8 au CH d'Elbeuf et 6 au CH de à Dieppe) dont le diagnostic de MSA a été posé entre 1996 et 2024 sur la période d'inclusion qui se situe entre novembre 2023 et juin 2024.

Parmi ces 86 patients, 70 sont suivis dans un service de médecine interne et 16 sont suivis dans un service de rhumatologie.

3) Recueil de données

Nous avons inclus les patients répondant aux critères de Yamaguchi et aux critères de Fautrel avec un âge au diagnostic ≥ 16 ans. Malgré la nécessité d'une négativité des FAN pour le diagnostic de MSA dans les critères de Yamaguchi, de nombreux travaux montrent qu'il est possible de retrouver des FAN faiblement positifs sans spécificité dans la MSA (55,66,69). De ce fait, nous avons inclus dans cette étude les patients avec des FAN positifs sans spécificité.

Nous avons exclu les patients présentant des données manquantes importantes, les patients ne répondant pas aux critères de Yamaguchi et aux critères de Fautrel, les patients présentant des FAN positifs avec spécificité, les patients ayant un diagnostic certain ou fortement suspecté d'infection, de cancer solide, d'hémopathie, de maladie auto immune, de maladie auto inflammatoire ou de maladie rhumatologique.

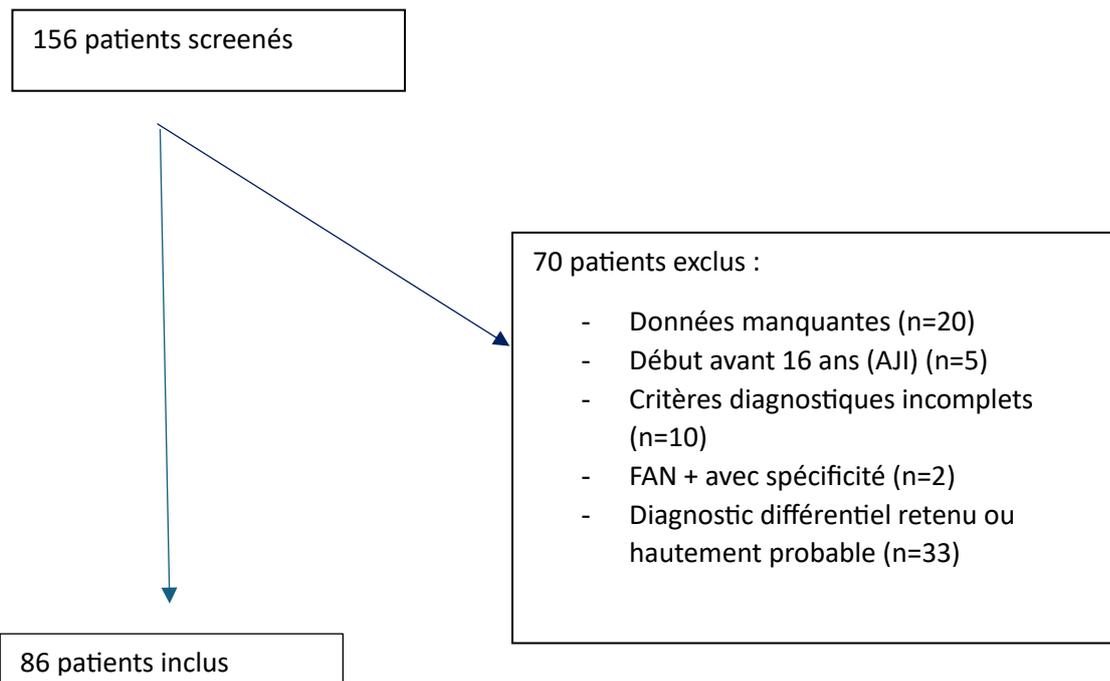


Figure 10 : flow chart

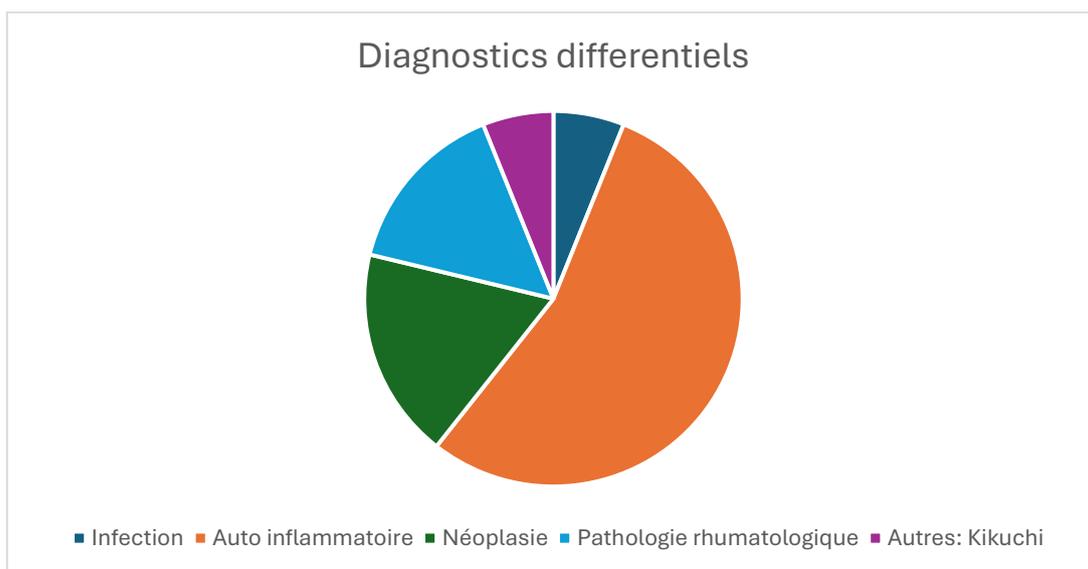


Figure 11 : répartition des diagnostics différentiels de MSA

Parmi les diagnostics différentiels infectieux, on observe un cas de lèpre et un cas de maladie de Whipple.

Parmi le groupe néoplasie, on observe un lymphome de la zone marginale (LNH) et 5 patients présentant des manifestations satellites d'une hémopathie ou d'un cancer solide.

Le groupe « pathologie rhumatologique » correspond aux diagnostics différentiels rhumatologiques qui ne rentrent pas strictement dans le cadre de maladies auto inflammatoire. Nous observons 3 cas de polyarthrite rhumatoïde, un cas de spondyloarthrite ankylosante compliqué de fibromyalgie et un cas de rhumatisme psoriasique.

Parmi les maladies auto inflammatoires nous observons 6 pleuropéricardites inflammatoires sans critères suffisants pour une maladie de Still, deux syndromes VEXAS, un cas de déficit en mévalonate kinase et neuf cas de maladie auto inflammatoire inclassée.

Par ailleurs, nous observons deux patients présentant une maladie de Kikuchi aussi appelée « lymphadénite nécrosante histiocytaire ».

III. Résultats

1) Caractéristiques de la population d'étude

a. Facteurs démographiques

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population d'étude

Caractéristiques de la population	Total (n=86)	Groupe A : polycyclique (n=45)	Groupe B : monocyclique (n=30)	Groupe C : articulaire chronique (n=11)
Age au Dg, μ (sd) années	41,9 (18,9)	36,8 (17,1)	49.2 (18,5)	43.6 (22,1)
Age au Dg (med) [Q1 ;Q3] (années)	40 [23,3 ; 57,8]	33 [22 ; 47]	55 [31,5 ; 62,5]	42 [22 ; 65]
Sex ratio H/F, n(%)	45/41 (52/48)	25/20 (56/44)	17/13 (57/43)	3/8 (27/73)

Dg= diagnostic μ = Moyenne ; sd = écart-type ;

med= médiane ; Q1= premier quartile ; Q3= troisième quartile.

Notre cohorte est représentée par 52% d'hommes et de 48% de femmes. L'âge moyen est de 41,9 ans et l'âge médian est de 40 ans.

L'âge moyen des patients est en moyenne plus faible dans le groupe polycyclique (36,8 ans) comparativement à l'âge moyen dans les groupes monocyclique et articulaire chronique, respectivement de 49,2 ans et 43,6 ans.

Alors que le sex ratio est similaire dans le groupe polycyclique et monocyclique et concorde avec le sex ratio global de la cohorte qui est de 0,5, nous retrouvons une population majoritairement féminine (73%) dans le groupe articulaire chronique.

b. Facteurs cliniques

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude

Caractéristiques de la population	Total (n=86)	Groupe A : Polycyclique (n=45)	Groupe B : Monocyclique(n=30)	Groupe C : Articulaire chronique (n=11)
Fièvre, n (%)	86 (100%)	45 (100%)	30 (100%)	11 (100%)
Arthralgies, n (%)	72 (84%)	38 (84%)	24 (80%)	10 (91%)
Signes ORL, n (%)	59 (67%)	30 (67%)	20 (67%)	9 (81%)
Rash, n (%)	57 (66%)	32 (70%)	20 (67%)	5 (45%)
ADP, n (%)	33 (38%)	18 (40%)	11 (37%)	4 (37%)
HMG, n (%)	11 (13%)	7 (16%)	3 (10%)	1 (9%)
SMG, n (%)	15 (17%)	8 (18%)	4 (13%)	3 (27%)
Sérite, n (%)	28 (33%)	17 (38%)	9 (30%)	2 (18%)
Péricardite, n (%)	22 (26%)	16 (36%)	5 (17%)	1 (9%)
Pleurésie, n (%)	18 (21%)	9 (20%)	8 (27%)	1 (9%)
Myocardite, n (%)	7 (8%)	6 (13%)	0 (0%)	1 (9%)
SAM, n (%)	14 (16%)	10 (22%)	3 (10%)	1 (9%)

μ = Moyenne ; sd = écart-type

Dans notre cohorte, la répartition des profils évolutifs est la suivante : 52,3% polycyclique, 34,9% monocyclique et 12,8 % articulaire chronique.

Les signes cliniques les plus fréquents sont la fièvre, les arthralgies, les symptômes ORL et le rash, qui concernent respectivement 100%, 84%, 67% et 66% des patients.

La prévalence des arthralgies est plus importante dans le groupe articulaire chronique (91%) comparativement aux autres groupes (84% dans le groupe polycyclique et 80% dans le groupe monocyclique).

La prévalence du rash cutané est plus importante dans les groupes polycyclique (70%) et monocyclique (67%) comparativement au groupe articulaire chronique où il ne concerne que 45% des patients.

Les symptômes ORL sont plus fréquents dans le groupe articulaire chronique que dans les groupes polycyclique et monocyclique.

Nous observons la présence d'adénopathies chez 38% des patients avec un taux similaire entre les trois groupes. Nous observons une hépatomégalie chez 13% des patients de la cohorte avec un taux plus élevé dans le groupe polycyclique (16%) comparativement au groupe monocyclique (10%) et articulaire chronique (9%). Nous observons une splénomégalie chez 17% des patients.

Nous observons 33 % de sérites dans notre cohorte avec 26% des patients de cohorte présentant une péricardite et 21% présentant une pleurésie. Le taux de sérites est plus faible dans le groupe articulaire chronique (18 %) que dans les autres groupes.

La prévalence des péricardites est respectivement de 36%, 17% et 9% dans les groupes polycyclique, monocyclique et articulaire chronique. La prévalence des pleurésies est respectivement de 20%, 27% et 9% dans les groupes polycyclique, monocyclique et articulaire chronique.

Le SAM est retrouvé chez 16% des patients avec une prévalence plus importante dans le groupe polycyclique (22%) comparativement au groupe monocyclique (10%) et au groupe articulaire chronique (9%). Parmi les patients présentant un SAM, cinq ont présenté un SAM uniquement au diagnostic, cinq ont présenté un SAM uniquement pendant le suivi et quatre ont présenté un SAM au diagnostic et pendant le suivi.

Nous observons 7 cas de myocardite dont 6 dans le groupe polycyclique et un dans le groupe articulaire chronique.

Nous observons trois cas de CIVD dans notre cohorte lors de la poussée inaugurale de Still.

Nous observons une atteinte ophtalmologique chez deux patients avec un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) avec œdème maculaire à l'occasion d'une rechute et un cas d'uvéïte antérieure bilatérale au diagnostic de Still.

Nous n'avons pas retrouvé de PID liée à la maladie de Still dans notre cohorte.

c. Facteurs biologiques

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques de la population d'étude

Caractéristiques de la population	Total (n=86)	Groupe A : Polycyclique (n=45)	Groupe B : Monocyclique (n=30)	Groupe C : Articulaire chronique (n=11)
GB, μ (sd) (G/L)	18,9 (7,7)	18,1 (6,3)	17,6 (6,3)	25 (12,5)
GB (med) [Q1 ; Q3] (G/L)	17 [13,5 ; 23]	17 [13,2 ; 23]	15,6 [13,5 ; 19,5]	21,4 [17,6 ; 27,6]
PNN, μ (sd) (G/L)	15,9 (7,2)	15,5 (6,0)	14,7 (5,8)	20,9 (12)
PNN med [Q1 ; Q3] (G/L)	14,8 [10,8 ; 19]	15 [10,8 ; 19,6]	13,4 [10,5 ; 17,2]	16,8 [14,3 ; 24,2]
CRP, μ (sd) en mg/L	246 (129)	235 (132)	226 (101)	343 (153)
CRP (med) [Q1 ; Q3] mg/L	221 [158 ; 320]	212 [140 ; 298]	218 [155 ; 317]	307 [264 ; 396]
Ferritine, μ (sd) en μ g/L	14 967 (33 436)	16 465 (27239)	15838 (45716)	6 465 (9261)
Ferritine (méd) [Q1 ; Q3] en μ g/L	2973 [1611 ; 10944]	5144 [1835 ; 15 454]	1910 [844 ; 8980]	2729 [1769 ; 6935]
Fer gly <20%, n (%)	50 (58%)	27 (60%)	17 (57%)	6 (55%)
LDH, μ (sd) en UI/L	670 (947)	697 (749)	645 (1249)	639 (726)
ASAT, μ (sd) en UI/L	148 (291)	181 (354)	108 (218)	120 (138)
ALAT, μ (sd) en UI/L	133 (175)	161 (211)	96 (106)	116 (151)
GGT, μ (sd) en UI/L	186 (252)	220 (317)	166 (168)	104 (54)
PAL, μ (sd) en UI/L	278 (517)	322 (698)	225 (193)	251 (138)

Bili totale, μ (sd) en $\mu\text{mol/L}$	17 (24)	16 (18)	16 (29)	25 (30)
--	---------	---------	---------	---------

μ = Moyenne ; sd = écart-type ;

med= médiane ; Q1= premier quartile ; Q3= troisième quartile.

Bili : bilirubine ; Fer gly= ferritine glycosylée

Concernant les leucocytes (GB), la moyennée observée est de 18,9 G/L et la médiane de 17 G/L. Nous observons une moyenne et une médiane du taux de leucocytes plus important dans le groupe articulaire chronique.

Concernant les polynucléaires neutrophiles (PNN), la moyennée observée est de 15,9 G/L et la médiane de 14,8 G/L. De manière similaire au taux de leucocytes, nous observons une moyenne et une médiane du taux de PNN plus important dans le groupe articulaire chronique.

Le taux moyen de CRP est de 246mg/L avec une CRP en moyenne plus élevée dans le groupe articulaire chronique (343mg/L) comparativement aux autres groupes.

Le taux moyen de ferritine est de 14 967 $\mu\text{g/L}$ dans notre cohorte, avec une ferritine en moyenne plus faible dans le groupe articulaire chronique. On remarque une grande différence entre le taux moyen de ferritine et la médiane qui est de 2973 $\mu\text{g/L}$ du fait de valeurs extrêmes.

La proportion de patients présentant une ferritine glycosylée effondrée est de 58% avec un résultat similaire entre les trois groupes.

Le taux moyen de LDH est de 670 UI/L sans différence majeure entre les trois groupes.

Les taux moyens d'ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine totale sont respectivement de 148 UI/L, 133 UI/L, 186 UI/L, 278 UI/L et 17 $\mu\text{mol/L}$.

d. Traitements reçus

Tableau 4 : Traitements reçus dans la population d'étude

Caractéristiques de la population	Total (n=86)	Groupe A : Polycyclique (n=45)	Groupe B : Monocyclique (n=30)	Groupe C : Articulaire chronique (n=11)
<u>Traitements :</u>				
AINS, n (%)	18 (20,9%)	10 (22,2%)	6 (20%)	2 (18,2%)
Corticothérapie, n (%)	77 (89,5%)	42 (93,3%)	25 (83,3%)	10 (90,9%)
MTX, n (%)	39 (45,3%)	25 (55,6%)	7 (15,6%)	7 (63,6%)
Anti IL1, n (%)	31 (36%)	23 (51%)	3 (10%)	5 (45,5%)
Anti IL6, n (%)	24 (27,9%)	15 (33,3%)	3 (10%)	6 (54,5%)
Corti codépendance, n (%)	35 (40,7%)	21 (46,7%)	6 (20%)	8 (72,7%)

L'usage d'AINS concerne 20,9% des patients de notre cohorte sans différence majeure entre les différents groupes.

Une corticothérapie a été administrée chez 89,5% des patients avec un taux de recours à la corticothérapie globalement similaire entre les groupes.

Le recours au méthotrexate concerne 45,3% des patients avec une utilisation plus faible dans le groupe monocyclique (15,6 % des patients seulement).

Le recours aux biothérapies concerne 36% des patients pour les anti IL1 et 27,9% des patients pour les anti IL6. Dans notre cohorte, 11 patients ont reçu des anti IL1 en première intention, seuls ou en association avec une corticothérapie.

Nous observons un taux global de corticodépendance de 40,7%. Ce taux est plus élevé dans le groupe articulaire chronique (72,7%) comparativement aux autres groupes.

2) Comparaison entre les groupes

Dans un premier temps, nous avons réalisé un test de Fisher exact recherchant une différence entre les trois groupes mais qui, en cas de résultat statistiquement significatif ($p < 0.05$) ne permet pas de déterminer entre quels groupes se situe la différence. Nous avons donc prévu la réalisation d'un test post hoc de comparaison multiple pour résultats statistiquement significatifs ($p < 0.05$) via un test exact de Fisher pour comparaison des paires deux à deux et un p-value ajusté selon la méthode de Bonferroni.

Nous ne trouvons aucun résultat statistiquement significatif avec le test de Fisher exact (tableau 5)

Table 1.

	Poly (n=45)	Mono(n=30)	Art chr (n= 11)	p value \times
Age, n (%)				0,371
<65 ans	40 (88,9)	25 (83,3)	8 (72,7)	
\geq 65 ans	5 (11,1)	5 (16,7)	3 (27,3)	
Sexe, n (%)				0,2037
Masculin	25 (55,6)	17 (56,7)	3 (27,3)	
Feminin	20 (44,4)	13 (43,3)	8 (72,7)	
ADP, n (%)				0,952
Non	27 (60,0)	19 (63,3)	7 (63,6)	
Oui	18 (40,0)	11 (36,7)	4 (36,4)	
Rash atypique, n (%)				0,583
Non	37 (82,2)	22 (73,3)	8 (72,7)	
Oui	8 (17,8)	8 (26,7)	3 (27,3)	
Serite, n (%)				0,472
Non	28 (62,2)	21 (70,0)	9 (81,8)	
Oui	17 (37,8)	9 (30,0)	2 (18,2)	
Ferritine, n (%)				0,051
\leq 2000	13 (28,9)	17 (56,7)	4 (36,4)	
>2000	32 (71,1)	13 (43,3)	7 (63,6)	
Ferritine, n (%)				0,0501
\leq 4000	19 (42,2)	21(70,0)	7 (63,6)	
>4000	26 (57,8)	9 (30,0)	4(36,4)	
Ferritine, n(%)				0,122
\leq 5000	22 (48,9)	21(70,0)	8 (72,7)	
>5000	23 (51,1)	9 (30,0)	3 (27,3)	
Ferritine glycosylée <20%, n(%)^a				0,812
Non	10 (27,0)	9 (34,6)	2 (25,0)	
Oui	27 (73,0)	17 (65,4)	6 (75,0)	
Cytolyse*, n (%)^a				0,395
Non	20 (45,5)	17 (58,6)	7 (63,6)	
Oui	24 (54,5)	12 (41,4)	4 (36,4)	
LDH, n (%)^a				0,495
\leq 300	15 (44,1)	14 (56,0)	3 (33,3)	
>300	19 (55,9)	11 (44,0)	6 (66,7)	

GB, n (%)				0,115
≤ 15	17 (37,8)	13 (43,3)	1 (9,1)	
>15	28 (62,2)	17 (56,7)	10 (90,9)	
Dose, n (%)^a				1
>0,5	37 (88,1)	22 (88,0)	9 (90,0)	
≤0,5	5 (11,9)	3 (12,0)	1 (10,0)	
SAM, n(%)				0,390
Non	35 (77,8)	27 (90,0)	10 (90,9)	
Oui	10 (22,2)	3 (10,0)	1 (9,1)	

Tableau 5 : χ^2 Test exact de Fisher; ^a Owing to missing data, numbers may not sum to column totals;

**Khi-2 test*

Concernant le taux de ferritine avec un seuil de 2000 µg/L, le p étant à la limite de la significativité à 0,051 nous avons réalisé le test de comparaison multiple sans différence significative retrouvée entre les trois groupes.

De même, pour le taux de ferritine avec un seuil de 4000 µg/L, le p étant à la limite de la significativité à 0,0501 nous avons réalisé le test de comparaison multiple sans différence significative retrouvée entre les trois groupes.

Nous avons également réalisé le test de comparaison multiple pour le taux de GB, le p étant à 0.115, sans différence significative mise en évidence entre les trois groupes.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur l'âge au début des symptômes, sur la présence d'adénopathies, de rash cutané ni de sérites entre les groupes.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur la proportion de patients avec une ferritine glycosylée effondrée, la présence d'une cytolyse et l'élévation des LDH.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de prévalence de SAM entre les groupes.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de posologie de corticoïdes entre les groupes.

Dans un second temps, nous avons réalisé une comparaison de moyenne avec un test de Kruskal-Wallis. (tableau 6)

	Poly (n=45)	Mono (n=30)	Art chr (n = 11)	p-value ^b
Age symptomes, μ (sd)	36,8 (17,1)	49,2 (18,5)	43,6 (22,1)	0,022
Age Dg, μ (sd)	37,1 (17, 0)	49,2 (18,6)	45,5 (20,9)	0,023
Ferritine, μ (sd)	16465,0 (27239)	15837,9 (45715.6)	6465,8 (9260,6)	0,080
ALAT, μ (sd)	161,8 (210,7)	95,8 (105,6)	116,1 (150,7)	0,509
GB, μ (sd)	18,1 (6,3)	17,6 (6,3)	25,4 (12,5)	0,057
LDH, μ (sd)	696,6 (749, 0)	644,8 (1248.6)	638,7 (725,6)	0,407
Delai (j), μ (sd)	177,4 (477,2)	35,3 (27,7)	775,7 (2339,5)	0,462

Tableau 6 : Comparaison de moyennes. μ = Moyenne ; sd = écart-type ; ^b Test de Kruskal-Wallis

Test post-hoc : Lorsque les résultats du test de Kruskal-Wallis étaient statistiquement significatifs, un test de comparaison multiple, via un test de Wilcoxon, a été réalisée. Les p-value ont été ajustées selon la méthode de Bonferroni.

Un test post-hoc est réalisé pour l'âge au diagnostic devant un p significatif à 0,023 et retrouve une différence significative entre les groupes polycyclique et monocyclique avec un p à 0.021.

De même, nous réalisons un test post hoc devant une différence significative sur l'âge au début des symptômes avec une p-value à 0,022 qui met en évidence une différence significative entre les groupes polycyclique et monocyclique avec une p-value à 0.015.

Les patients du groupe polycyclique sont statistiquement plus jeunes de 11.8 ans en moyenne que les patients du groupe monocyclique.

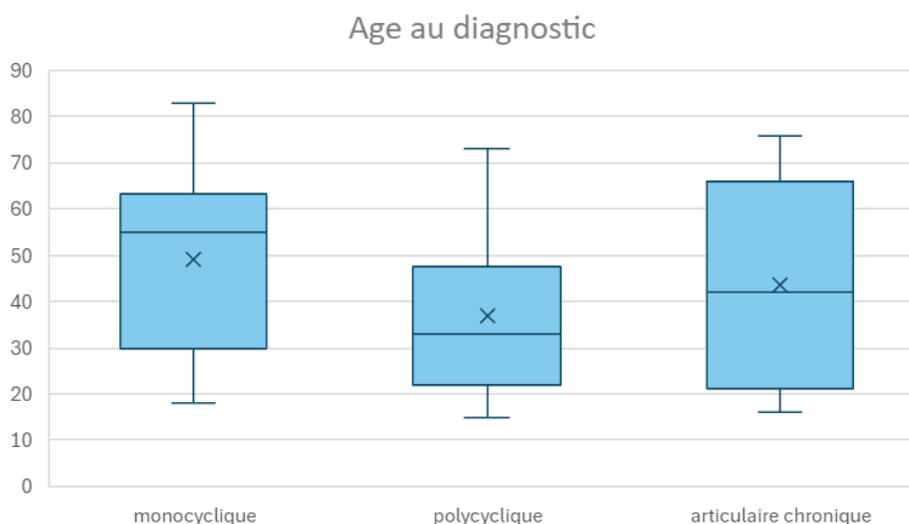


Figure 12 : répartition de l'âge des patients dans chaque profil évolutif

Dans le groupe monocyclique, la moyenne d'âge est de 49,2 ans, la médiane est de 55 ans, l'IQ (interquartile) est [31,5 ; 62,5], l'âge minimal est de 18 ans et l'âge maximal est de 83 ans.

Dans le groupe polycyclique, la moyenne d'âge est de 36,8 ans, la médiane est de 33 ans, l'IQ est [22 ; 47], l'âge minimal est de 15 ans et l'âge maximal est de 73 ans.

Dans le groupe articulaire chronique, la moyenne d'âge est de 43,6 ans, la médiane est de 42 ans, l'IQ est [22 ; 65], l'âge minimal est de 16 ans et l'âge maximal est de 76 ans.

Par ailleurs, nous ne retrouvons pas de différence significative sur le délai d'introduction du traitement (corticothérapie, immunosuppresseur ou biothérapie) et sur les taux moyens de ferritine, ALAT, GB et LDH entre les groupes.

IV. Discussion

Dans ce travail, nous avons tenté de définir les facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques au diagnostic de la maladie de Still de l'adulte pouvant prédire son profil évolutif.

Notre étude multicentrique sur 86 patients atteints de la maladie de Still de l'adulte a révélé une différence significative dans l'âge moyen au diagnostic entre les patients du groupe polycyclique et monocyclique, avec des patients plus jeunes dans le groupe polycyclique.

Ce résultat est discordant avec la littérature qui décrit qu'un âge ≥ 65 ans au début des symptômes est un facteur de risque de rechute avec des patients qui sont en moyenne plus âgés dans le groupe polycyclique. (51)

La moyenne d'âge dans notre cohorte concorde avec la littérature qui retrouve une moyenne d'âge entre 34 ans et 45 ans. (6,50,67)

Au vu des résultats sur l'âge dans notre étude, se pose la question d'un suivi plus régulier et de l'usage de thérapies plus agressives notamment avec un recours précoce aux biothérapies chez les patients plus jeunes afin d'éviter une évolution vers une forme polycyclique. Néanmoins notre effectif étant faible au vu des cohortes décrites dans la littérature, il faudrait confirmer ces données sur une cohorte de taille plus importante.

Deuxièmement, nous avons étudié deux seuils pour la ferritine car un seuil de 4N est décrit dans la littérature comme étant le seuil diagnostique dans la maladie de Still de l'adulte (32,44) ce qui correspond à 2000 $\mu\text{mol/L}$ avec les normes de notre laboratoire et 4000 $\mu\text{mol/L}$ dans la littérature.

Nous retrouvons une tendance à une ferritinémie plus élevée dans le groupe polycyclique sans résultat statistiquement significatif.

Dans la littérature, tandis que certains travaux décrivent qu'une hyperferritinémie serait prédictive d'une évolution vers une forme systémique (33), d'autres travaux observent qu'un taux de ferritine >5N est défini comme un marqueur d'activité de la maladie et comme un facteur de risque d'évolution vers une forme articulaire chronique ou vers un décès. (50,70)

Dans notre cohorte, nous observons une proportion plus importante de patients polycycliques avec une ferritinémie au diagnostic > 5000 $\mu\text{mol/L}$ sans différence statistiquement significative avec les autres groupes.

Un effectif plus large permettrait possiblement d'atteindre la significativité et indiquerait qu'un taux élevé de ferritine au diagnostic serait potentiellement associé à un risque plus important de rechute, bien qu'actuellement aucune étude n'ait montré qu'un taux élevé de ferritine au diagnostic était un facteur de risque de rechute de la maladie.

Concernant la ferritine glycosylée, la littérature décrit une ferritine glycosylée significativement plus basse chez les patients avec profil systémique avec une proportion de patients avec une ferritine glycosylée effondrée plus importante. (66). Dans notre cohorte, la proportion avec une ferritine glycosylée <20% n'est pas différentes entre les différents profils évolutifs.

Nous retrouvons un sex ratio proche de 0.5 ce qui concorde avec plusieurs cohortes qui retrouvent une répartition égale entre hommes et femmes. (8,9).

Dans notre cohorte, la répartition des profils évolutifs est la suivante : 52,3% de polycycliques, 34,9% de monocyclique, 12,8 % d'articulaire chronique. Comparativement à la répartition des différents profils avant l'émergence des biothérapies, on retrouve une proportion plus importante de patients polycycliques et moins de patients articulaires chroniques.

La plus faible proportion de patients avec une forme articulaire chronique dans notre cohorte pourrait s'expliquer par l'efficacité des biothérapies permettant d'éviter la chronicisation des symptômes. En effet, dans notre cohorte, 11 patients ont reçu des anti IL1 en première intention, seuls ou en association avec une corticothérapie ce qui a pu avoir un impact sur le faible effectif de patients articulaires chroniques.

Néanmoins, il existe également un biais de sélection majeur dans notre cohorte avec une majorité de patients (81%) suivis en médecine interne, ce qui contraste avec une cohorte italienne unicentrique issue d'un centre de rhumatologie qui retrouve 44% de forme articulaire chronique. (38)

Dans notre cohorte, on observe 52,3% de patients polycyclique soit ayant rechuté au moins une fois dont 51% de rechutes multiples. Ce taux est un peu plus important dans notre cohorte comparativement à deux cohortes asiatiques récentes qui rapportent un taux de rechute entre 40 et 46% (6,73) Cette différence peut s'expliquer par un taux de SAM plus élevé dans notre cohorte (16%) que dans ces travaux qui rapportent 10 à 11% de SAM.

Concernant la prévalence de SAM, nous observons 16% dans notre cohorte ce qui est concordant avec la littérature qui retrouve 10 à 15% de SAM. (65) On note une nette prédominance féminine parmi les patients présentant un SAM (71%) ce qui concorde avec la littérature (7)

Le taux de mortalité des SAM est variable selon les cohortes : nous n'observons aucun décès secondaire à un SAM ce qui concorde avec une cohorte de 7 patients (7) tandis qu'une mortalité de 15,7% est retrouvée dans une étude japonaise incluant des patients plus sévères qui étaient nécessairement hospitalisés depuis au moins 4 jours et traités par une dose minimale de moins 0.5mg.kg/j de corticoïdes. (12)

Nous avons également observé une prévalence accrue des SAM chez les patients du groupe polycyclique comparativement aux autres groupes sans que cette différence soit statistiquement significative, ce qui est cohérent avec la littérature. (9,50)

Dans notre cohorte, on observe 3 cas de CIVD soit 3,5% de notre population d'étude ce qui concorde avec littérature. (38) Deux études japonaises trouvent un taux de CIVD plus élevée entre 4,9 et 6.3% (12,69) qui peut s'expliquer en partie par l'usage d'un score pour le diagnostic de CIVD différent du score ISTH plus communément utilisé. (12)

Dans notre cohorte, nous avons 7 patients présentant une myocardite dont 4 hommes ce qui concorde avec les travaux antérieurs. En effet ces patients sont décrits comme étant classiquement des hommes jeunes présentant souvent une péricardite associée et des taux de GB et de ferritine élevés. (74)

Concernant les données sur les traitements dans la littérature, une posologie initiale faible à modérée de corticoïdes ($\leq 0.5\text{mg/kg/j}$ prednisolone) était associée à un taux plus faible de réponse entraînant une durée d'exposition plus longue à la corticothérapie et une durée sans rémission plus importante. (6) Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de surrisque de rechute chez les patients avec une corticothérapie $< 0,5\text{ mg/kg}$. Néanmoins, l'attitude en pratique clinique est

d'introduire une dose importante > 0.5mg pour un contrôle rapide des symptômes et une décroissance du traitement au décours afin de limiter les effets indésirables de la corticothérapie.

Les GB, les PNN et la CRP sont en moyenne plus élevés dans le groupe articulaire chronique dans notre cohorte sans différence statistiquement significative, ce qui est discordant avec les données de la littérature qui retrouve des taux de GB, de PNN et de CRP plus élevés dans le groupe systémique. (66) De même, la présence d'une splénomégalie, d'un rash cutané ainsi que des taux d'ASAT et de LDH n'étaient pas différents entre les groupes dans notre cohorte tandis qu'ils semblent plus élevés dans les profils systémiques dans la littérature. (66)

L'une des principales limites de notre étude est le caractère rétrospectif des données, ce qui peut introduire des biais de sélection ainsi que la taille restreinte de notre échantillon qui peut induire un manque de puissance.

Les patients inclus avaient un diagnostic de Still posé entre 1990 et 2024 avec des attitudes thérapeutiques différentes notamment vis-à-vis des biothérapies ce qui conduit à une hétérogénéité de la prise en charge pour des patients avec un profil initial similaire.

Nos résultats soulignent l'importance d'une prise en charge précoce et personnalisée, notamment pour les patients présentant des formes polycycliques ou systémiques, qui semblent plus à risque de développer des complications sévères telles que le SAM. L'introduction précoce de biothérapies ciblant l'IL-1 pourrait offrir une meilleure maîtrise des symptômes et une réduction des taux de rechute.

Par ailleurs, l'efficacité à long terme des biothérapies, telles que les inhibiteurs de l'IL-1 et de l'IL-6, doit être explorée davantage, en particulier chez les patients avec des formes réfractaires.

La différence de nos résultats comparativement aux études japonaises et chinoises réside en partie dans des pratiques thérapeutiques différentes concernant l'usage des différents immunosuppresseurs et biothérapies.

Le dosage des cytokines pourrait, si elle est réalisée en routine, constituer une aide à la prédiction des profils évolutifs des patients. Néanmoins il n'y a pas de corrélation établie entre la cytokine majoritaire, les symptômes et l'évolution du patient. De plus, des tentatives de définir des profils cytokiniques selon la réponse ou non aux anti IL1 et anti IL6 n'ont pas été concluantes avec une efficacité variable sur les symptômes. (65,75)

De nouvelles molécules sont en cours de développement notamment des anticorps bi spécifiques anti IL1- IL18 mais l'enjeu est de définir plus précisément les facteurs prédictifs de chaque profil évolutif afin d'appliquer une stratégie de « treat to target » notamment avec l'usage de biothérapies. Si l'on parvient à définir ces facteurs prédictifs, un des objectifs serait de proposer un score pronostic afin de définir des groupes de patients avec prise en charge adaptée au risque évolutif.

V. Conclusion

Nous avons mis en évidence dans notre étude que les patients polycycliques étaient significativement plus jeunes que les patients des groupes monocyclique et articulaires, et qu'un taux de ferritine > 5000 $\mu\text{mol/L}$ semble suggérer un risque de rechute plus important sans pouvoir l'affirmer de façon significative.

Des études prospectives à plus grande échelle sont nécessaires pour valider nos résultats et identifier plus précisément les facteurs prédictifs des différents profils évolutifs. Au vu des résultats sur l'âge dans notre étude, se pose la question d'un suivi plus régulier et de l'usage de thérapies plus agressives notamment avec un recours précoce aux biothérapies chez les patients plus jeunes afin d'éviter une évolution vers une forme polycyclique.

Le dosage des cytokines au diagnostic pourrait être une piste pour affiner le pronostic en association aux caractéristiques clinico-biologiques déjà décrites des patients, afin de permettre un traitement optimal et personnalisé de chaque patient.

VI. Références Bibliographiques

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Medico-Chir Trans.* 1897;80:47-60.9.
2. Riolet J. Wissler-Fanconi syndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1964;31:388-97.
3. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* mars 1971;30(2):121-33.
4. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* juill 2014;13(7):708-22.
5. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(1):48-51.
6. Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):28-33.
7. Lenert A, Oh Gy, Ombrello MJ, Kim S. Clinical characteristics and comorbidities in adult-onset Still's disease using a large US administrative claims database. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juill 2020;59(7):1725-33.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Sakata N, Shimizu S, Hirano F, Fushimi K. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int.* oct 2016;36(10):1399-405.
13. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, Grom A, Foell D, Haas JP, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 déc 2015;112(52):15970-5.
14. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2001;40(12):1398-404.
15. Ruscitti P, Cantarini L, Nigrovic PA, McGonagle D, Giacomelli R. Recent advances and evolving concepts in Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* févr 2024;20(2):116-32.

16. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2018;14(10):603-18.
17. 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.* 25 avr 2005;201(9):1479-86.
18. Peckham D, Scambler T, Savic S, McDermott MF. The burgeoning field of innate immune-mediated disease and autoinflammation. *J Pathol.* janv 2017;241(2):123-39.
19. Tang S, Yang C, Li S, Ding Y, Zhu D, Ying S, et al. Genetic and pharmacological targeting of GSDMD ameliorates systemic inflammation in macrophage activation syndrome. *J Autoimmun.* déc 2022;133:102929.
20. Ma Y, Wang M, Jia J, Meng J, Teng J, Zhu D, et al. Enhanced type I interferon signature induces neutrophil extracellular traps enriched in mitochondrial DNA in adult-onset Still's disease. *J Autoimmun.* 1 févr 2022;127:102793.
21. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum.* mars 2004;50(3):689-98.
22. Huang Z, You X, Chen L, Du Y, Brodeur K, Jee H, et al. mTORC1 links pathology in experimental models of Still's disease and macrophage activation syndrome. *Nat Commun.* 28 nov 2022;13(1):6915.
23. Nigrovic PA. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 déc 2015;112(52):15785-6.
24. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 4 sept 2014;6(10):a016295.
25. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, et al. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Front Immunol.* 2022;13:919973.
26. Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* juin 2014;34(6):867-71.
27. Ruscitti P, Di Cola I, Berardicurti O, Conforti A, Iacono D, Pantano I, et al. Impact of smoking habit on adult-onset Still's disease prognosis, findings from a multicentre observational study. *Clin Rheumatol.* mars 2022;41(3):641-7.
28. 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.
29. 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.* sept 2006;25(5):639-44.

30. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Carmona L, De Benedetti F. Recommandations EULAR/PReS pour le diagnostic et la prise en charge de la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI) et de la maladie de Still de l'adulte (MSA). *Rev Rhum.* 1 déc 2023;90:A335-6.
31. Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, De Benedetti F, Carmona L, Fautrel B. Proximité clinique et biologique de la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique et de la maladie de Still de l'adulte : revue systématique et méta-analyse pour éclairer les recommandations 2023 de l'EULAR/PReS. *Rev Rhum.* 1 déc 2023;90:A53-4.
32. PNDS Still adulte.
33. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical Phenotypes of Adult-Onset Still's Disease: New Insights from Pathophysiology and Literature Findings. *J Clin Med.* janv 2021;10(12):2633.
34. Lee JYY, Hsu CK, Liu MF, Chao SC. Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2012;42(3):317-26.
35. Narváez Garcia FJ, Pascual M, López de Recalde M, Juarez P, Morales-Ivorra I, Notario J, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore).* mars 2017;96(11):e6318.
36. Zuelgaray E, Battistella M, Sallé de Chou C, Vignon-Pennamen MD, Rybojad M, Petit A, et al. Increased severity and epidermal alterations in persistent versus evanescent skin lesions in adult-onset Still disease. *J Am Acad Dermatol.* nov 2018;79(5):969-71.
37. Ding Y, Tang S, Li S, Yang C, Liu T, Ying S, et al. Risk of macrophage activation syndrome in patients with adult-onset Still's disease with skin involvement: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* déc 2021;85(6):1503-9.
38. 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.* oct 2011;41(2):279-85.
39. Andres E, Ruellan A, Pflumio F, Goichot B, Imler M, Schlienger JL. Sensitivity of the criteria used to diagnose adult still's disease in internal medicine practice. a study of 17 cases. *Eur J Intern Med.* mars 2002;13(2):136-8.
40. Gerfaud-Valentin M, Cottin V, Jamilloux Y, Hot A, Gaillard-Coadon A, Durieu I, et al. Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: A STROBE-compliant case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* juill 2016;95(30):e4258.
41. Takakuwa Y, Hanaoka H, Kiyokawa T, Iida H, Ishimori K, Uekusa T, et al. Adult-onset Still's disease-associated interstitial lung disease represents severe phenotype of the disease with higher rate of haemophagocytic syndrome and relapse. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):23-7.
42. Bannai E, Yamashita H, Takahashi Y, Tsuchiya H, Mimori A. Two cases of adult-onset Still's disease with orbital inflammatory lesions originating from the lacrimal gland. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2015;54(20):2671-4.

43. 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.
44. Gonzalez-Hernandez T, Martin-Mola E, Fernandez-Zamorano A, Balsa-Criado A, de Miguel-Mendieta E. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* mars 1989;16(3):412-3.
45. Ushiyama O, Ohta A, Suzuki N, et al. Diagnostic characteristics of serum ferritin level in adult Still's disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40 Suppl:S264.
46. Tibaldi J, Pistorio A, Aldera E, Puzone L, El Miedany Y, Pal P, et al. Development and initial validation of a composite disease activity score for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 nov 2020;59(11):3505-14.
47. Zhu D, Meng J, Jia J, Wang M, Ma Y, Shi H, et al. Performance of the modified Systemic Manifestation Score for systemic juvenile idiopathic arthritis in Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* janv 2023;42(1):187-95.
48. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 1 oct 2002;100(7):2367-73.
49. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 janv 2019;58(1):5-17.
50. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccina 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.* 1 déc 2016;14(1):194.
51. Sugiyama T, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Inaba Y, Kagami SI, et al. Latent class analysis of 216 patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 3 janv 2022;24(1):7.
52. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2007;48(2):124-31.
53. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* sept 2014;66(9):2613-20.
54. Ruscitti P, Iacono D, Ciccina 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.
55. Javaux C, El-Jammal T, Neau PA, Fournier N, Gerfaud-Valentin M, Perard L, et al. Detection and Prediction of Macrophage Activation Syndrome in Still's Disease. *J Clin Med.* 31 déc 2021;11(1):206.
56. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl.* 26 avr 2014;383(9927):1503-16.

57. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* mars 2008;14(3):RA27-36.
58. Mehta BY, Ibrahim S, Briggs W, Efthimiou P. Racial/Ethnic variations in morbidity and mortality in Adult Onset Still's Disease: An analysis of national dataset. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2019;49(3):469-73.
59. Kong XD, 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.
60. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2022;18(3):133-45.
61. Gillard L, Pouchot J, Cohen-Aubart F, Koné-Paut I, Mouterde G, Michaud M, et al. JAK inhibitors in difficult-to-treat adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 3 avr 2023;62(4):1594-604.
62. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* août 2021;51(4):858-74.
63. Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* juin 2014;66(6):1405-13.
64. 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.
65. Maria ATJ, Le Quellec A, Jorgensen C, Touitou I, Rivière S, Guilpain P. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 1 nov 2014;13(11):1149-59.
66. Neau PA, El-Jammal T, Javaux C, Fournier N, Chol O, Adelaïde L, et al. The Spectrum of Still's Disease: A Comparative Analysis of Phenotypic Forms in a Cohort of 238 Patients. *J Clin Med.* 12 nov 2022;11(22):6703.
67. Li et al. - 2021 - Clinical phenotypes and prognostic factors of adul.pdf.
68. Li R, Liu X, Chen G, Tang G, Chen X, Liu X, et al. Clinical phenotypes and prognostic factors of adult-onset Still's disease: data from a large inpatient cohort. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):1-9.
69. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol.* mai 2015;25(3):393-400.
70. Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1026-31.
71. Giacomelli R, Caporali R, Ciccia F, Colafrancesco S, Dagna L, Govoni M, et al. Expert consensus on the treatment of patients with adult-onset still's disease with the goal of achieving an early and long-term remission. *Autoimmun Rev.* déc 2023;22(12):103400.

72. Leavis HL, van Daele PLA, Mulders-Manders C, Michels R, Rutgers A, Legger E, et al. Management of adult-onset Still's disease: evidence- and consensus-based recommendations by experts. *Rheumatol Oxf Engl*. 3 mai 2024;63(6):1656-63.
73. Asanuma et al. - 2015 - Nationwide epidemiological survey of 169 patients .pdf.
74. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. oct 2014;93(17):280-9.
75. 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*. 12 févr 2019;21(1):53.

ANNEXES

Annexe 1 : p-values associée aux tests de comparaison multiple avec correction de bonferonni :

<p>Pour ferritine >2000μmol/L :</p> <p>art chr : mono ; p = 0.9180 art chr : poly ; p = 1 mono : poly ; p = 0.0885</p>	<p>Pour ferritine>4000 μg/L :</p> <p>art chr : mono p=1 art chr : poly p=0,939 mono : poly p=0.0621</p>
--	---

Introduction : La maladie de Still de l'adulte est une pathologie systémique polymorphe dont l'évolution est variable (monocyclique, polycyclique et articulaire chronique) avec des facteurs prédictifs de cette évolution qui restent encore incertains. L'objectif principal de ce travail est l'identification de facteurs démographiques, cliniques et biologiques au diagnostic afin de décrire des groupes de patients avec le même profil évolutif et de proposer une prise en charge adaptée à chaque profil.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective en région Normandie sur 86 patients répondant aux critères de Yamaguchi et aux critères de Fautrel et n'ayant pas de diagnostic différentiel fortement suspecté ou avéré.

Nous avons réalisé des tests de Fisher exact pour rechercher une différence entre les groupes, complété par un test de comparaison multiple en cas de différence significative sur le test de Fisher. Nous avons également réalisé un test de comparaison de moyenne sur les variables quantitatives d'intérêt.

Résultats : L'âge au diagnostic de maladie de Still de l'adulte est significativement différent entre les groupes. En effet, un test post-hoc est réalisé pour l'âge au diagnostic devant un p significatif à 0,023 et retrouve une différence significative entre les groupes polycyclique et monocyclique avec un p à 0.021. Notre étude montre que les patients du groupe polycyclique sont statistiquement plus jeunes de 11.8 ans en moyenne que les patients du groupe monocyclique. Les taux de ferritine sont en moyenne plus élevés dans le groupe polycyclique mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif.

Conclusion : Nous avons mis en évidence dans notre étude que les patients polycycliques étaient significativement plus jeunes que les patients des groupes monocyclique et articulaires, et qu'un taux de ferritine élevé semble suggérer un risque de rechute plus important sans pouvoir l'affirmer de façon significative. Des études prospectives à plus grande échelle sont nécessaires pour valider nos résultats et identifier plus précisément les facteurs prédictifs des différents profils évolutifs.

Mots clefs : maladie de Still de l'adulte, facteurs prédictifs, profils évolutifs.