

Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS 2017

Maladie de STILL de l'adulte et de la forme systémique de l'Arthrite Juvénile Idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte

Ce PNDS a été dirigé par le Professeur Bruno FAUTREL

Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de
l'Amylose Inflammatoire CeRéMAIA

Sous l'égide et avec le partenariat de la

Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-
Inflammatoires Rares (FAI²R)



Table des matières

| | |
|---|----|
| 1. Introduction..... | 7 |
| 1.1. Objectifs..... | 7 |
| 1.2. Méthodes de travail | 7 |
| 1.3. MSA de l'adulte | 7 |
| 1.3.1. Définition | 7 |
| 1.3.2. Epidémiologie | 7 |
| 1.3.3. Pathogénie..... | 8 |
| Figure 1 : Pathogénie simplifiée de la maladie de Still de l'adulte..... | 8 |
| 1.3.4. Evolution de la MSA..... | 9 |
| Profils évolutifs de la MSA..... | 9 |
| Sévérité et pronostic | 9 |
| 1.4. Cas particulier des formes faisant suite à une forme de l'enfant | 9 |
| 2. Évaluation initiale | 10 |
| 2.1 Objectifs principaux..... | 10 |
| 2.2 Professionnels impliqués..... | 10 |
| 2.3 Diagnostic | 10 |
| 2.3.1 Début de la maladie..... | 10 |
| 2.3.2 Absence de manifestations pathognomoniques..... | 10 |
| Tableau 1a. Critères de classification de maladie de Still de l'adulte. | 11 |
| Tableau 1b. Performances des Critères de classification de maladie de Still de l'adulte. | 11 |
| 2.4 Examen clinique..... | 11 |
| 2.4.1 Les symptômes cardinaux | 11 |
| La fièvre. | 11 |
| L'atteinte articulaire. | 12 |
| L'éruption cutanée. | 12 |
| L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. | 12 |
| 2.4.2 De nombreuses autres manifestations..... | 12 |
| Les douleurs pharyngées..... | 12 |
| L'atteinte musculaire..... | 12 |
| Les adénopathies et la splénomégalie. | 12 |
| L'atteinte hépatique | 13 |
| L'atteinte cardiaque et vasculaire | 13 |
| Atteinte pleuro-pulmonaire. | 13 |
| 2.4.3 Les manifestations plus rares. | 14 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.5 | Explorations paracliniques chez l'adulte | 14 |
| 2.5.1 | Examens paracliniques permettant d'étayer le diagnostic et d'établir un diagnostic différentiel | 14 |
| | Signes biologiques | 14 |
| | Les examens d'imagerie | 15 |
| 2.6 | Diagnostic différentiel | 15 |
| | Autres syndromes auto inflammatoires systémiques de révélation tardive | 16 |
| | Tableau 2. Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte..... | 16 |
| | Tableau 3. Proposition de bilan diagnostic devant une suspicion de MSA..... | 17 |
| 2.5.2 | Examens paracliniques permettant d'évaluer la sévérité des maladies de Still et de rechercher des complications et/ou des atteintes spécifiques associées | 19 |
| 3. | Prise en charge thérapeutique | 19 |
| 3.1. | Objectifs et professionnels impliqués | 19 |
| 3.2. | Examens paracliniques permettant de préparer la prise en charge thérapeutique | 20 |
| 3.3. | Traitements | 20 |
| 3.3.1. | Prise en charge globale et organisation des soins..... | 20 |
| | Tableau 3 : Parcours de Soins – Maladie de Still de l'Adulte..... | 21 |
| 3.3.2. | Traitements symptomatiques | 22 |
| 3.3.3. | Traitements de fond | 22 |
| | Tableau 4 : Traitements de fond de la maladie de Still de l'adulte..... | 23 |
| | Figure 2 : Proposition de schéma thérapeutique au cours de la MSA | 24 |
| | Corticoïdes..... | 25 |
| | Inhibiteurs de l'IL-1..... | 25 |
| | Inhibiteur du récepteur de l'IL-6..... | 25 |
| | Methotrexate | 26 |
| | Autres thérapeutiques..... | 26 |
| | Thérapeutiques en développement | 26 |
| | Stratégie thérapeutique | 26 |
| 3.3.4. | Traitement d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) (cf prise en charge des urgences)..... | 27 |
| | Tableau 5 : Conduite à tenir pour prévenir le risque de fracture ostéoporotique au cours d'une corticothérapie prolongée..... | 28 |
| 3.4. | Kinésithérapie | 28 |
| 3.5. | Education thérapeutique du patient | 28 |
| 3.6. | Aspects sociaux de l'accompagnement du patient | 29 |
| 3.7. | Association de patients | 30 |

| | |
|---|----|
| 4. Évaluation de l'activité des maladies de Still et suivi | 30 |
| 4.1 Objectifs et professionnels impliqués | 30 |
| 4.1.1 Objectifs..... | 30 |
| 4.1.2 Professionnels impliqués..... | 30 |
| 4.2 Rythme et contenu des consultations..... | 30 |
| 4.2.1 Suivi clinique..... | 30 |
| 4.2.2 Suivi paraclinique..... | 31 |
| Examens biologiques | 31 |
| Examens d'imagerie | 31 |
| Autres examens | 32 |
| 5. Conduites à tenir dans des situations particulières | 32 |
| 5.1 Transition chez une forme adulte faisant suite à une forme de l'enfant..... | 32 |
| 5.2 Vaccinations et prévention des complications infectieuses..... | 32 |
| 5.3 Chirurgies..... | 32 |
| Tableau 6. Maniement des traitements de la maladie de Still de l'adulte en cas d'intervention chirurgicale. | 33 |
| 5.4 Procréation | 33 |
| 5.5 Voyages..... | 33 |
| 6. Conduites à tenir dans des situations urgentes | 34 |
| 6.1 Fièvre | 34 |
| 6.2 Défaillance hématologique..... | 34 |
| 6.2.1 Syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) | 34 |
| 6.2.2 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)..... | 34 |
| 6.2.3 Défaillance hépatique..... | 34 |
| ANNEXES..... | 36 |
| ANNEXE 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS Maladie de Still de l'Adulte..... | 36 |
| ANNEXE 2. H-SCORE..... | 37 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 38 |

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial, défini cliniquement chez un patient dont la maladie commence après l'âge de 16 ans, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires, d'une hémopathie ou d'un cancer), par une constellation évocatrice de quatre signes cardinaux : **une fièvre marquée**, une **éruption cutanée évanescence**, des **arthralgies ou arthrites**, une **hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles**. A ces signes peuvent s'associer une pharyngite, des myalgies, une hépatopathie, des adénopathies, une splénomégalie, une péricardite, une pleurésie, des infiltrats pulmonaires, des douleurs abdominales ou d'autres signes plus rares.

En 2016, 177 patients ont bénéficié d'une prise en charge en affection de longue durée (ALD hors liste) pour maladie de Still de l'adulte (code CIM10 M061) au sein du régime général de l'assurance maladie. Ce chiffre correspondrait à une prévalence de la maladie d'environ 3 à 4 cas par million dans la population âgée de plus de 15 ans.

Plusieurs schémas évolutifs ont été rapportés sur la base de l'évolution des symptômes en fonction du temps:

- La forme systémique monocyclique (19 à 44% des cas) qui est caractérisée par la supériorité des signes systémiques sur les signes articulaires. En l'absence de traitement, elle évolue en un seul tenant, pendant plusieurs semaines ou mois. En général, elle ne dure pas plus d'une année et par définition (constat à posteriori) ne récidive pas.
- La forme systémique intermittente ou polycyclique (10 à 41% des cas) : elle comporte au moins deux épisodes systémiques, séparés par des intervalles de rémission clinique durant au moins deux mois, mais parfois des années, quelquefois plus de dix ans.
- Les formes articulaires chroniques (35 à 67%) : dans ces formes, l'atteinte articulaire est chronique et domine l'évolution clinique. Les signes systémiques (principalement la fièvre) peuvent être présents soit uniquement lors de l'installation de la maladie (forme articulaire monosystémique), soit lors d'au moins deux poussées de la maladie (forme articulaire polycyclique). L'atteinte est le plus souvent polyarticulaire, et érosive dans 30-50 % des cas.

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

La stratégie de prise en charge de la MSA est désormais bien cadrée et adaptée selon différents éléments :

- l'expression de la maladie : présence ou non de synovites, existence d'un syndrome d'activation macrophagique, présence d'atteinte viscérale;
- son profil évolutif : 1^{ère} poussée, forme récurrente, ou forme chronique et progressive ;
- le terrain sur lequel elle survient : antécédents du patient, traitements en cours, pathologies concomitantes.

Une prise en charge globale et pluridisciplinaire apparaît pertinente pour cette maladie rare à l'expression très pléomorphe et nécessitant des traitements et un suivi au long terme. Au mieux elle doit être faite en collaboration avec l'un des 2 centres de référence sur les maladies autoinflammatoires (**CEREMAIA** <https://ceremaia.fr/> ou **RAISE** <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/>) ou l'un des centres de compétence qui y sont rattachés.

Les différents acteurs de santé identifiés sont :

- le médecin généraliste, qui a sa place dans l'évocation du diagnostic et surtout l'accompagnement du patient au long cours ;
- le médecin rhumatologue ou interniste, qui orchestre les investigations diagnostiques et la stratégie thérapeutique ;

- les infirmiers(ères) qui assurent des fonctions de soins, d'éducation thérapeutique et potentiellement de coordination des soins entre l'hôpital et la ville ;
- les kinésithérapeutes et ergothérapeutes qui ont un rôle central dans la gestion des atteintes articulaires chroniques ;
- le psychologue qui peut intervenir dans les formes chroniques de la maladie ;
- les travailleurs sociaux qui ont un rôle important dans la prise en charge des conséquences sociales de la maladie dans ses formes chroniques et invalidantes.

La stratégie thérapeutique suit quelques règles consensuelles :

- La corticothérapie générale à forte dose reste le traitement de 1^{ère} intention, avec l'utilisation initiale de la voie IV en cas d'atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM. Du fait des effets indésirables de ce traitement, une décroissance rapidement progressive est nécessaire, avec un objectif de dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt à 3 mois.
- L'impossibilité d'atteindre ces objectifs doit être considérée comme une réponse inadéquate et un traitement de fond doit être envisagé.
- Dans les formes systémiques, l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 ou anti-IL6 est justifiée en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate. Cibler la voie de l'inflammasome et donc de l'IL1 semble plus spécifique de la MSA et doit donc être privilégiée. Ces biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie.
- Le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou paucisymptomatiques.
- Les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

En cas de rémission prolongée (> 6 mois), une décroissance des traitements de fond pourra être tentée, soit par réduction des doses (MTX ou biothérapie IV), soit par espacement des injections (biothérapies sous-cutanées). Aucun schéma précis de décroissance ne fait actuellement l'objet d'un quelconque consensus, mais on peut néanmoins donner quelques règles de base :

- la décroissance doit se faire molécule par molécule (par opposition d'une baisse de 2 agents de façon concomitante),
- elle doit être progressive et ajustée sur l'activité de la MSA (signes cliniques et biologiques), chaque palier doit durer au moins 3 mois (voire plutôt 6 mois).

Hors urgence, il est important de rappeler l'intérêt des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du Centre de Référence Maladie Rare **CEREMAIA** (<https://ceremaia.fr/>) ou **RAISE** (<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/>) de la filière maladie rare FAI²R (www.fai2r.org)

1. Introduction

1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle d'un patient atteint de maladie de Still de l'adulte (MSA) en 2018.

Ce protocole reflète la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de MSA. Le médecin peut se référer au PNDS pour établir le protocole de soins. Si le PNDS décrit les principaux aspects de la prise en charge d'un patient atteint de MSA, il ne peut cependant envisager tous les cas particuliers et ne peut pas se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient.

Ce PNDS peut aussi être utile pour la prise en charge d'adultes ayant débuté dans l'enfance une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still à début pédiatrique) en complément du PNDS « Arthrites Juvéniles Idiopathiques ».

1.2. Méthodes de travail

Le PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS¹. Le groupe de travail (Annexe 1) a consulté les principales références de la littérature (méta-analyses, essais cliniques et études de cohortes) et les principaux ouvrages de rhumatologie publiés en langue anglaise et française indexés dans *Pubmed* de 1997 à août 2017, à partir des mots-clés « *adult-onset Still's disease, Still's disease, systemic auto-inflammatory disorder, reactive haemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage-activation syndrome, systemic juvenile arthritis* ». Seuls les articles concernant les manifestations cliniques et la prise en charge ont été retenus.

1.3. MSA de l'adulte

1.3.1. Définition

La MSA est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial, défini cliniquement chez un patient dont la maladie commence après l'âge de 16 ans, par une constellation évocatrice de quatre signes cardinaux : **une fièvre marquée**, **une éruption cutanée évanescence**, **des arthralgies ou arthrites**, **une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles**, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires, d'une hémopathie ou d'un cancer). A ces signes peuvent s'associer une pharyngite, des myalgies, une hépatopathie, des adénopathies, une splénomégalie, une péricardite, une pleurésie, des infiltrats pulmonaires, des douleurs abdominales, ou d'autres signes plus rares.

1.3.2. Epidémiologie

Des données épidémiologiques robustes sur la MSA sont difficiles à obtenir, du fait de la rareté et de l'hétérogénéité de la maladie, ainsi que de la difficulté d'en faire le diagnostic (nombreux diagnostics différentiels). Celle-ci peut survenir dans le monde entier, et touche le plus souvent des adultes jeunes, la MSA débutant entre 16 et 35 ans chez environ 70% des patients, bien que des formes tardives au-delà de 80 ans aient été décrites. L'incidence a été estimée à environ 0,16 pour 100 000 personnes en France, 0,22 au Japon et 0,4 en Norvège. Dans les populations japonaises et européennes, la prévalence rapportée varie entre 1 et 34 cas pour 1 million.

Dans les séries rhumatologiques, les femmes semblent plus souvent atteintes que les hommes et représentent jusqu'à 70% des patients, principalement des formes articulaires chroniques. Cependant,

¹ Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares

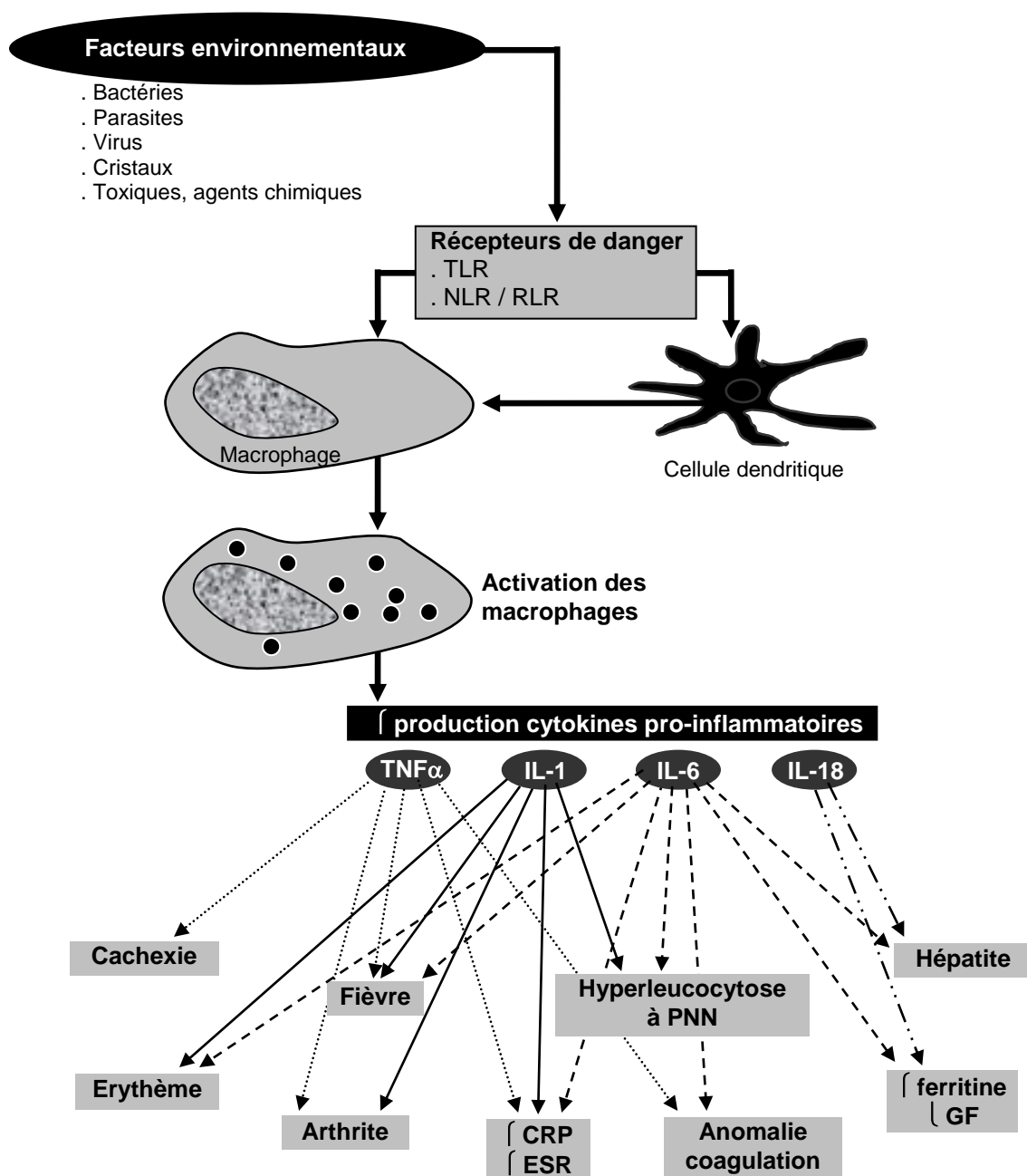
dans les séries de médecine interne, le sex-ratio est plus équilibré, puisque les femmes représentent 45 à 53% des patients.

En 2016, 177 patients ont bénéficié d'une prise en charge en affection de longue durée (ALD hors liste) pour maladie de Still de l'adulte (code CIM10 M061) au sein du régime général de l'assurance maladie, qui représente environ 85% de la population. Ce chiffre correspondrait à une prévalence de la maladie d'environ 3 à 4 cas par million dans la population de plus de 15 ans.

1.3.3. Pathogénie

Les mécanismes responsables de la MSA ne sont pas complètement élucidés. La MSA partage plusieurs caractéristiques avec les maladies auto-inflammatoires : manifestations cliniques (fièvre, éruption cutanée, inflammation des séreuses et arthrites), absence d'auto-anticorps et/ou d'auto-antigènes spécifiques des lymphocytes T (ce qui rend l'hypothèse d'une maladie auto-immune très peu probable), et surtout réponse clinique aux stratégies de blocage de l'interleukine 1 (IL-1) ([figure 1](#)).

Figure 1 : Pathogénie simplifiée de la maladie de Still de l'adulte



Cependant, alors que la plupart des maladies auto-inflammatoires sont héréditaires, en rapport avec des mutations touchant un seul gène (maladie monogénique), la MSA ne s'intègre pas dans des cas familiaux, des groupes ethniques ou des aires géographiques. Un terrain génétique particulier a été suggéré, mais plusieurs études ont recherché des associations possibles entre haplotypes HLA et MSA sans résultat probant jusqu'à maintenant. Des infections diverses (virales, bactériennes ou parasitaires) et certains facteurs toxiques environnementaux ont également été incriminés dans le déclenchement de la MSA, mais d'une manière générale, le lien de causalité reste incertain, reposant sur des observations isolées ou peu nombreuses.

Les taux circulants de la plupart des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-18 et le *tumour necrosis factor* (TNF) ont été retrouvés élevés dans la MSA, suggérant un rôle clé dans la pathogénie. Ainsi, des signaux de danger environnementaux déclencheraient une réponse inflammatoire incontrôlée au sein des cellules de l'immunité innée (principalement les macrophages et les polynucléaires neutrophiles), aboutissant à la synthèse et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, puis au recrutement des cellules de l'immunité adaptative.

La maladie est également fortement associée au syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou syndrome d'activation macrophagique (SAM), et beaucoup de données suggèrent une pathogénie commune ou proche.

1.3.4. Evolution de la MSA

La MSA est une maladie très hétérogène.

Profils évolutifs de la MSA

Plusieurs schémas évolutifs ont été rapportés sur la base de l'évolution des symptômes en fonction du temps:

- La forme systémique monocyclique (19 à 44% des cas) : elle est caractérisée par l'importance des signes systémiques par rapport aux signes articulaires. En l'absence de traitement, elle évolue en un seul tenant, pendant plusieurs semaines ou mois. En général, elle ne dépasse pas une année et par définition (mais ce n'est que le recul du temps qui permet de le savoir) ne récidive pas.
- La forme systémique intermittente ou polycyclique (10 à 41% des cas) : elle comporte au moins deux épisodes systémiques, séparés par des intervalles de rémission clinique durant au moins deux mois, mais parfois des années, quelquefois plus de dix ans.
- Les formes articulaires chroniques (35 à 67%) : dans ces formes, l'atteinte articulaire est chronique et domine l'évolution clinique. Les signes systémiques (principalement la fièvre) peuvent être présents soit uniquement lors de l'installation de la maladie (forme articulaire monosystémique), soit lors d'au moins deux poussées de la maladie (forme articulaire polycyclique). L'atteinte est le plus souvent polyarticulaire, et érosive dans 30-50 % des cas.

Ces différents profils évolutifs peuvent justifier de prises en charges thérapeutiques différentes, comme il sera détaillé plus bas.

Sévérité et pronostic

Bien que la sévérité soit très variable d'un patient à l'autre, la MSA est une maladie potentiellement grave, mettant parfois en jeu le pronostic vital. Le pronostic est double : vital (principalement lié aux complications hématologiques, comme le SALH, et/ou viscérales) et fonctionnel (en rapport avec les potentielles destructions articulaires, ainsi que les complications iatrogènes, notamment avec les corticoïdes).

L'évaluation de la sévérité et du pronostic seront détaillées dans le chapitre 2 de ce PNDS.

1.4. Cas particulier des formes faisant suite à une forme de l'enfant

Par définition, la MSA affecte des individus âgés de plus de 16 ans (avant cet âge, le diagnostic sera celui d'une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI ou SoJIA). La maladie peut ainsi débiter soit de novo après cet âge, soit faire suite à un antécédent FS-AJI.

2. Évaluation initiale

Elle fait référence à l'évaluation d'un malade se présentant avec des manifestations en rapport avec une première poussée de la MSA.

2.1 Objectifs principaux

Les objectifs principaux sont :

- établir le diagnostic de MSA de l'adulte
- éliminer les diagnostics différentiels
- évaluer la sévérité de la maladie

2.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués (voir chapitre 3.1) sont :

- le médecin généraliste ;
- le médecin spécialiste, en général rhumatologue ou interniste (parfois infectiologues, dermatologues, cardiologues, hématologues, urgentistes) ;
- les infirmiers(ères) qui assurent des fonctions de soins, d'éducation thérapeutique et potentiellement de coordination des soins entre l'hôpital et la ville ;
- les kinésithérapeutes et ergothérapeutes qui ont un rôle central dans les atteintes articulaires chroniques,
- Le psychologue dans les formes chroniques de la maladie ;
- les travailleurs sociaux qui ont un rôle important dans la prise en charge des conséquences sociales de la maladie dans ses formes chroniques.

2.3 Diagnostic

2.3.1 Début de la maladie.

L'expression de la MSA peut-être très incomplète dans les premières semaines et, par exemple, se traduire seulement par de la fièvre, ce qui rend le diagnostic très malaisé. La MSA représente 5 à 10% des fièvres au long cours inexplicées. Les manifestations articulaires sont fréquemment absentes ou passent au second plan au début de la maladie.

2.3.2 Absence de manifestations pathognomoniques.

Il n'y a aucune manifestation clinique ou para-clinique qui soit pathognomonique de la MSA. Malgré une meilleure connaissance de la maladie dont la présentation peut être très hétérogène et qui regroupe probablement des entités différentes, le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion relative. Avant de retenir un diagnostic de MSA, il reste ainsi nécessaire d'éliminer un bon nombre d'affections pouvant mimer les principales manifestations de la MSA. Parmi les nombreux critères de classification (et non de diagnostic) proposés, ceux de Yamaguchi publiés en 1992 font référence. Les critères de Fautrel, plus simples d'utilisation peuvent être utilisés ([Tableau 1a](#)). Une étude toute récente a validé ces 2 sets de critères qui permettent une sensibilité et une spécificité supérieure à 90% ([Tableau 1b](#)).

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 |

Tableau 1b. Performances des Critères de classification de maladie de Still de l'adulte.

| 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 |

2.4 Examen clinique

2.4.1 Les symptômes cardinaux

La fièvre.

La fièvre est constante au cours de la MSA. Il s'agit d'une fièvre élevée, habituellement vespérale, à $39-40^{\circ}\text{C}$ avec des pics thermiques, parfois précédés de frissons. Cette fièvre est typiquement intermittente, avec une apyrexie matinale. Bien qu'il soit non spécifique, l'aspect que prend la courbe thermique est assez évocateur du diagnostic. Cependant, la fièvre est parfois seulement rémittente, sans retour complet à l'apyrexie entre les pics fébriles, ou même totalement désarticulée. Cette fièvre s'accompagne fréquemment d'une altération de l'état général avec amaigrissement parfois très important. L'enquête infectieuse est négative, et les antibiotiques divers très souvent prescrits sont inefficaces.

L'atteinte articulaire.

Les manifestations articulaires sont constantes mais peuvent apparaître de façon retardée. Les douleurs articulaires sont souvent plus marquées au moment des pics fébriles. Dans la majorité des cas il existe de véritables arthrites avec synovite ou épanchement articulaire. Les arthrites sont parfois initialement mobiles mais se fixent rapidement, généralement sous la forme d'une polyarthrite bilatérale et symétrique. Toutes les articulations peuvent être touchées. L'atteinte des deux poignets, sans atteinte des petites articulations des doigts est fréquente avec possibilité d'une carpite érosive bilatérale isolée évocatrice du diagnostic de MSA. L'atteinte de MCP, IPP et IPD est néanmoins possible. Le liquide articulaire est inflammatoire. La biopsie synoviale si elle est pratiquée ne révèle qu'une synovite aiguë et non spécifique.

L'éruption cutanée.

Elle est identique à celle observée dans la forme systémique des arthrites juvéniles. Lorsqu'elle est typique, l'éruption cutanée de la MSA se présente sous la forme de petites macules rosées non prurigineuses, de quelques millimètres de diamètre, avec une bordure légèrement irrégulière. Les lésions sont parfois entourées d'une auréole de peau saine plus pâle, et les éléments dont la taille excède 5 millimètres peuvent avoir un centre un peu plus clair. L'éruption siège avec prédilection à la racine des membres, au tronc et dans les zones d'appui. Les signes cutanés sont volontiers majorés par une exposition à la chaleur, et un dermographisme peut être noté. L'une des caractéristiques principales de cette éruption est d'être évanescence. Elle est maximum au moment des pics fébriles, et disparaît souvent totalement pendant les périodes d'apyrexie.

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

L'aspect histologique des lésions cutanées de la MSA n'est pas spécifique. Il n'existe qu'un œdème du derme superficiel et moyen et un infiltrat polymorphe diffus ou à prédominance péri-vasculaire. L'immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément.

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

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 ; elle est présente chez environ 60% des patients. La présence d'une myélémie voire même d'une réaction leuco-érythroblastique est possible.

2.4.2 De nombreuses autres manifestations

Les douleurs pharyngées.

L'odynophagie est un signe évocateur et fréquent, même si en contexte fébrile elle contribue souvent à égarer le diagnostic. Elle est importante en termes de diagnostic différentiel car non présente dans les syndromes systémiques associés aux néoplasies. L'examen clinique est normal ou ne montre qu'une pharyngite non exsudative. Les prélèvements de gorge sont négatifs.

L'atteinte musculaire.

Les douleurs musculaires sont fréquentes et peuvent être très intenses et invalidantes. Elles prédominent fréquemment dans les régions proximales des membres et les régions lombaires et cervicales. Elles sont généralement plus importantes pendant les pics fébriles. Les enzymes musculaires, l'électromyogramme et la biopsie musculaire sont le plus souvent normaux.

Les adénopathies et la splénomégalie.

Présentes chez un peu plus de 60% des patients, les adénopathies, généralement de volume modéré et mobiles, intéressent souvent plus d'un territoire, et sont parfois discrètement sensibles. Il s'agit d'adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales, mais parfois axillaires ou inguinales. Très rarement profondes, intra-abdominales ou médiastinales elles peuvent alors faire discuter un lymphome malin. L'aspect histologique est le plus souvent celui d'une hyperplasie réactionnelle non spécifique mais parfois il peut exister une hyperplasie immunoblastique diffuse, paracorticale, qui peut être inquiétante, surtout quand elle s'accompagne d'une disparition de l'architecture ganglionnaire normale. Les études immuno-

histochimiques montrent une prolifération cellulaire mixte, constituée surtout de lymphocytes T et B et d'immunoblastes. La biopsie ganglionnaire ne doit pas être systématique dans l'évaluation diagnostique des patients présentant un tableau compatible avec une MSA. De rares observations de lymphadénite nécrosante de Kikuchi ont été rapportées au cours de la MSA.

Une splénomégalie, habituellement modérée et souvent seulement mise en évidence par une échographie abdominale, est fréquente.

L'atteinte hépatique

Il s'agit de l'une des manifestations potentiellement les plus graves de la maladie, qu'elle soit ou non associée à un SAM. Une hépatomégalie est trouvée chez un peu plus d'un tiers des patients. Elle est généralement modérée et indolore.

Des perturbations de la biologie hépatique sont présentes chez 2/3 des patients. Elles peuvent être spontanées, survenant en l'absence de tout traitement hépatotoxique et témoignent d'une hépatopathie propre à la MSA. Il s'agit le plus souvent d'une hépatite cytolytique. Ces anomalies sont souvent modérées et régressent avec le contrôle de la maladie. Les biopsies hépatiques montrent un infiltrat inflammatoire plus ou moins marqué des espaces portes constitué de cellules mononucléées, lymphocytes et plasmocytes, mais parfois aussi de polynucléaires neutrophiles. Lorsqu'il est plus marqué cet infiltrat peut pénétrer dans le lobule hépatique. Une hyperplasie des cellules de Küpffer est fréquente. Les lésions hépatocytaires sont plus rares et ne se traduisent le plus souvent que par une stéatose, une ballonisation voire quelques lésions nécrotiques.

Si l'atteinte hépatique est le plus souvent discrète, il faut insister sur le risque de survenue d'hépatites cytolytiques majeures. Un rôle des médicaments (antalgiques, AINS) est possible, justifiant une vigilance accrue lors de leur prescription. La biopsie hépatique montre alors une nécrose hépatocyttaire massive dont l'évolution est parfois défavorable. La fréquence des perturbations biologiques hépatiques et la gravité de certaines observations justifient une surveillance particulièrement rigoureuse du bilan biologique hépatique dans la MSA. Il faut retenir que des chiffres de transaminases supérieurs à 10 N doivent faire évoquer un SAM.

L'atteinte cardiaque et vasculaire

Il s'agit le plus souvent d'une péricardite, parfois révélatrice de la maladie. Elle se manifeste le plus souvent par une simple douleur thoracique et un frottement péricardique, ou n'est découverte que par une échographie cardiaque systématique ou demandée devant anomalies électrocardiographiques. L'évolution vers une tamponnade est possible et parfois révélatrice de la MSA. Le liquide péricardique est typiquement un exsudat, parfois séro-hématique. L'examen histologique du péricarde ne montre que des lésions inflammatoires non spécifiques. La péricardite est associée à un épanchement pleural dans 60 à 80% des cas.

L'atteinte myocardique n'est pas exceptionnelle et se traduit par des troubles du rythme, de la repolarisation ou de la conduction intra-ventriculaire, voire dans les formes les plus graves par une insuffisance cardiaque congestive. L'atteinte du myocarde s'accompagne fréquemment d'une péricardite qui complique le diagnostic lésionnel.

Une atteinte valvulaire est exceptionnelle, et seules quelques observations d'hypertension pulmonaire, parfois graves, ont été rapportées.

Atteinte pleuro-pulmonaire.

Elle se traduit le plus souvent par un épanchement pleural uni- ou bilatéral, généralement de petite ou moyenne abondance. Le liquide pleural est un exsudat et l'examen histologique de la plèvre ne montre qu'une inflammation aiguë non spécifique.

Une atteinte pulmonaire est observée chez environ 14% des patients. Il s'agit d'infiltrats habituellement labiles et souvent bilatéraux. Cette atteinte pulmonaire est généralement asymptomatique. Les biopsies trans-bronchiques montrent des lésions de pneumopathie ou de fibrose interstitielles. Plus rarement l'atteinte pulmonaire peut être sévère évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

2.4.3 Les manifestations plus rares.

Les manifestations *ophtalmologiques* décrites au cours de la MSA sont très polymorphes : syndrome sec oculaire ou même véritable syndrome de Gougerot Sjögren, uvéites, épisclérites, ou conjonctivites.

Diverses manifestations *neurologiques* ont été rapportées : syndrome pyramidal transitoire, méningo-encéphalite avec parfois crises comitiales, méningite aseptique avec à l'examen du liquide céphalo-rachidien une pléiocytose et une hyperprotéinorachie. Quelques neuropathies périphériques ont été rapportées et plusieurs observations de paralysie des nerfs crâniens, intéressant le VIII cochléaire, le VII, et les nerfs oculomoteurs ont été également signalées.

Les atteintes *rénales* sont exceptionnelles en dehors d'une protéinurie transitoire et modérée pendant les épisodes fébriles. Quelques rares observations, de néphropathie tubulo-interstitielle ou de glomérulonéphrite ont été rapportées.

2.5 Explorations paracliniques chez l'adulte

2.5.1 Examens paracliniques permettant d'étayer le diagnostic et d'établir un diagnostic différentiel

Signes biologiques

Aucun n'est spécifique, mais deux d'entre eux sont évocateurs du diagnostic : l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'hyperferritinémie.

L'**hyperleucocytose** lorsqu'elle est franche, à plus de 15 000/mm³ avec polynucléose doit faire évoquer le diagnostic lorsque l'enquête infectieuse est négative. Le myélogramme et la biopsie médullaire ne montrent qu'une moelle riche et granuleuse.

L'**hyperferritinémie** que l'on peut observer dans la MSA peut avoir un intérêt diagnostique. Les valeurs observées sont souvent beaucoup plus importantes que ne le voudrait le seul syndrome inflammatoire et des taux supérieurs ou égaux à 10 000 µg/L ne sont pas exceptionnels, mais sont alors parfois le témoin d'une hémophagocytose ou d'une cytolyse hépatique grave. L'élévation de la ferritinémie étant habituelle au cours de tout syndrome inflammatoire, ce dosage n'est réellement utile au diagnostic que lorsqu'il révèle un taux très élevé, et une valeur seuil de 4000 µg/L a été proposée. Ces élévations importantes ne sont cependant pas constantes et des taux de ferritinémie supérieurs à 4 fois la normale (800-1200 µg/L suivant les laboratoires) ne sont trouvées que chez seulement 67% des patients, et ne sont spécifiques qu'à 85%.

Si les élévations considérables de la ferritinémie ont donc un intérêt certain chez des patients dont le tableau clinique est par ailleurs évocateur de MSA, les élévations modérées souvent rencontrées ont un intérêt diagnostique plus discutable. Dans la MSA, non seulement il existe une élévation de la ferritinémie, mais un effondrement de sa fraction glycosylée en deçà de 20% (taux normal de 60 à 80%) qui n'est toutefois pas constant.

Le **syndrome inflammatoire**. Il est habituellement très marqué et constant. Il s'accompagne d'une anémie, d'une thrombocytose et d'une hypoalbuminémie parfois profonde.

Les **examens immunologiques** ne montrent pas de signes d'autoimmunité. La sérologie rhumatoïde est négative, de même que la recherche des anticorps antinucléaires et des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente pendant les poussées.

Une élévation des taux sériques de la protéine amyloïde A, d'interleukine 6 et -18, de TNF et d'interféron-γ a été documenté mais ces dosages ne sont pas disponibles en pratique courante.

Des **troubles de l'hémostase** sont parfois observés. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est possible et vient alors souvent compliquer une hépatite cytotytique grave ou une hémophagocytose. Un tableau de microangiopathie thrombotique (MAT) est possible.

Microangiopathie thrombotique

- Anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin)
- Thrombocytopénie périphériques
- Défaillance d'organe de sévérité variable (rein et système nerveux central)

Coagulation intravasculaire disséminée

- Thrombocytopénie
- Allongement du temps de Quick et du temps de céphaline avec activateur
- Diminution du fibrinogène
- Elévation du taux des produits de dégradation de la fibrine

Surtout, d'assez nombreuses observations d'**hémophagocytose** ont été rapportées au cours de la MSA. Il s'agit d'une complication fréquente et parfois redoutable. La survenue d'une baisse du fibrinogène ou de la vitesse de sédimentation (si celle-ci est surveillée) et surtout d'une cytopénie constante et d'une hépatite cytolytique le plus souvent associée à une élévation majeure de la ferritinémie doit faire évoquer le diagnostic. L'image cytologique d'hémophagocytose est le plus souvent vue sur un myélogramme mais elle n'est pas indispensable lorsque le tableau est évocateur. Le H-score peut aider au diagnostic (Annexe 2 - <http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

Les examens nécessaires devant les atteintes systémiques spécifiques ont été détaillés précédemment. Il faut bien sûr insister sur la négativité des examens d'orientation demandés devant un état fébrile persistant. Les hémocultures sont négatives et l'enquête microbiologique non contributive.

Les examens d'imagerie

Les radiographies articulaires n'ont guère d'intérêt à l'entrée dans la maladie et les anomalies radiographiques que l'on peut observer aux poignets caractéristiques de la MSA n'apparaissent généralement qu'après un ou deux ans d'évolution. Il s'agit de la carpite fusionnante non érosive, sans atteinte associée des petites articulations des doigts comme cela est observé dans la polyarthrite rhumatoïde. Par contre, on peut observer des séquelles radiographiques liées à une poussée initiale de la maladie dans l'enfance avec une ankylose des articulaires postérieures au rachis cervical ou une atteinte des articulations temporo-mandibulaires avec micro- et rétrognathisme.

2.6 Diagnostic différentiel

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

Comme dans beaucoup de maladies systémiques, cette situation a abouti à la définition de critères de classification. Les plus utilisés sont ceux de Yamaguchi qui apparaissent les plus sensibles (93,5 à 96,2%) tout en gardant une excellente spécificité (92,1%) ([tableaux 1a et 1b](#)). Le problème le plus difficile est de satisfaire les critères d'exclusion et d'éliminer les maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques qui peuvent donner un tableau clinique proche de celui de la MSA ([tableau 2](#)). Ce sont certainement les maladies infectieuses qui posent les problèmes les plus délicats. On recommande de réaliser, en plus des examens bactériologiques usuels (hémocultures, ECBU, examen cyto bactériologique des expectorations et prélèvements de gorge), les sérologies pour *Mycoplasma*, *Yersinia* et *Borrelia* (selon le contexte), et pour différents virus : virus de la rubéole et des oreillons, de l'hépatite B, virus Coxsackie (surtout B4), cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, virus influenza et para-influenza, adénovirus, parvovirus B19 et, si nécessaire VIH, HTLV1 ou encore Hantavirus, PCR *Tropheryma whippelii* dans la salive et les selles. La réalisation systématique de toutes ces sérologies ne paraît toutefois guère réaliste en pratique courante, et les recherches doivent être adaptées aux situations rencontrées ([tableau 3](#)). Plusieurs observations de maladie maligne s'accompagnant de symptômes ressemblant à une MSA ont été rapportées et il est rare que l'on puisse se passer au minimum d'une tomodynamométrie thoraco-abdomino-pelvienne, voire d'un

TEP-scanner. Certaines hémopathies, lymphome ou lymphadénopathie angio-immunoblastique notamment, se sont initialement présentées comme une MSA et une biopsie ostéo-médullaire est souvent pratiquée.

Autres syndromes auto inflammatoires systémiques de révélation tardive

Le déficit partiel en mévalonate kinase (anciennement syndrome hyper IgD) peut également se présenter sous la forme d'une pseudo-MSA. Il en est de même du syndrome de Schnitzler qui associe lésions urticariennes et douleurs ostéo-articulaires, et au cours duquel la découverte d'une gammopathie monoclonale (IgM ou IgG) permettra de redresser le diagnostic.

Tableau 2. Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte.

| |
|---|
| <i>Infections</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> ♣ 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 |
| <i>Néoplasies</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> ♣ Lymphome hodgkinien ou non-hodgkinien ♣ Lymphadénopathie angio-immunoblastique ♣ Cancers solides : rein, colon, poumon ♣ Syndromes myéloprolifératifs ♣ Syndromes paranéoplasiques |
| <i>Maladies systémiques</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> ♣ 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) ♣ Sarcoidose ♣ Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, pseudo-lymphome médicamenteux ♣ Syndrome de Schnitzler |

Tableau 3. Proposition de bilan diagnostic devant une suspicion de MSA.

| Examens complémentaires | 1ère intention | 2ème intention |
|---|----------------|---------------------|
| Biologie | | |
| NFS, plaquettes, frottis | x | |
| Hémostase (Taux de Prothrombine, Temps de Céphaline Activée) | x | |
| Fibrinogène, D-dimères, produits de dégradation de la fibrine (PDF) | | x si suspicion CIVD |
| Ionogramme sanguin, urée, créatininémie | x | |
| Transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, γ glutamyl transférase, bilirubine | x | |
| Lactate déshydrogénase (LDH) | x | |
| Ferritinémie, ferritine glycosylée | x | |
| Créatine kinase (CK) | x | |
| Electrophorèse des protides sériques | x | |
| C réactive protéine (CRP) | x | |
| Triglycéridémie | | x si suspicion SAM |
| Examens microbiologiques | | |
| Hémocultures, examen cyto-bactériologique des urines | x | |
| Sérologies virales : VIH, VHB, VHC, EBV, CMV | x | |
| Sérologies virales : HSV, parvo-B19, coxsackie, rubéole, rougeole | | x selon contexte |
| PCR EBV, CMV, HSV | | x selon contexte |
| Sérologies bactérienne : brucellose, syphilis, yersiniose, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | | x selon contexte |
| Sérologies parasitaires : toxoplasmose | | x selon contexte |
| Recherche tuberculose (BK crachats, tubages, ...), quantiféron | | x selon contexte |
| Recherche maladie de Whipple (coloration PAS, salives, selles, duodénum) | | x selon contexte |
| Examens immunologiques | | |
| Facteurs anti-nucléaires, Ac anti-ADN, Ac anti-ECT, complément C3 C4 CH50 | x | |
| Facteurs rhumatoïdes, Ac anti-peptides citrullinés (ACPA) | x | |
| Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) | x | |
| Immunofixation du sang et chaînes légères libres sanguines, b2 microglobulinémie | | x |
| Ponction articulaire | x si arthrite | |
| Cytologie – Biopsie | | |

| | | |
|--|-------------------|--|
| Myélogramme | | x si suspicion SAM |
| Biopsie ostéo-médullaire (BOM) | | x si suspicion hémopathie |
| Biopsie ganglionnaire | | x si adénopathies asymétriques ou indurées |
| Biopsie artère temporale (BAT) | | x si céphalées |
| Biopsie glandes salivaires accessoires (BGSA) | | x si syndrome sec clinique ou éléments pour une sarcoïdose |
| Imagerie | | |
| Scanner thoraco-abdomino-pelvienne | x | |
| Echographie cardiaque trans-thoracique | | x |
| Echographie cardiaque trans-oesophagienne | | x si élément pour une endocardite |
| TEP scanner | | x si doute sur un cancer profond ou une vascularite |
| Radiographies Mains + poignets Face / Avant-pieds Face / Bassin Face | x si polyarthrite | |
| Radiographie des articulations touchées | x si polyarthrite | |
| Echographie articulaire : mains + poignets, avant pieds, autres articulations touchées | x si polyarthrite | |
| Radiographie sinus et panoramique dentaire | | x si fièvre prolongée |
| Examens génétiques (après précision de l'origine de patient et réalisation d'un arbre généalogique) | | |
| Discussion lors d'une RCP de CRMR (CEREMAIA ou RAISE) ou de la filière FAI2R | | |
| Si CRP élevée, fièvre et origine méditerranéenne : discussion séquençage MEFV exon 10 | | x |
| Si patient non méditerranéen et fièvre durant plus de 7 jours : discuter séquençage TNFRSF1A exons 2-4 | | x |
| Si fièvre >10 jours, inflammation et urticaire /dermatose neutrophilique : discuter séquençage de type NGS | | x |
| si forme familiale: discuter un séquençage d'exome | | x |

2.5.2 Examens paracliniques permettant d'évaluer la sévérité des maladies de Still et de rechercher des complications et/ou des atteintes spécifiques associées

La sévérité de certaines des manifestations systémiques de la maladie peut mettre en jeu le pronostic vital. La majorité des décès rapportés est en rapport avec une atteinte hépatique, souvent compliquée d'une CIVD et d'une défaillance poly-viscérale, avec ou sans SAM associé. Parmi les autres causes de décès on peut encore citer la survenue d'une microangiopathie, ou d'un syndrome d'hémophagocytose. L'atteinte pulmonaire, parfois compliquée d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte peut également menacer le pronostic vital. De rares observations d'hypertension pulmonaire d'évolution grave ont été rapportées.

La présence d'une polyarthrite ou d'une atteinte articulaire proximale au cours des 6 premiers mois de la maladie semble être associée aux formes d'évolution chronique de plus mauvais pronostic. En revanche, les autres marqueurs cliniques ou les examens biologiques présents initialement n'ont aucune valeur pronostique.

3. Prise en charge thérapeutique

Plusieurs thérapeutiques ont démontré leur efficacité dans la MSA, le plus souvent dans de simples études observationnelles. La stratégie de prise en charge est désormais bien cadrée et adaptée selon différents éléments (1–6) :

- l'expression de la maladie : présence ou non de synovites, existence d'un SAM, présence d'atteinte viscérale ;
- son profil évolutif : 1^{ère} poussée, forme récurrente, ou forme chronique et progressive ;
- le terrain sur lequel elle survient : antécédents du patient, traitements en cours, pathologies concomitantes.

3.1. Objectifs et professionnels impliqués

La prise en charge a plusieurs objectifs :

- Le contrôle des symptômes de la MSA et l'obtention d'une rémission clinique et biologique : la rémission peut être définie comme une absence de signe de la maladie, c'est-à-dire la disparition de la fièvre, des douleurs articulaires ou musculaires d'horaire inflammatoire, de l'éruption, des adénopathies ou de la splénomégalie, de l'odynophagie, et une normalisation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP), de l'hémogramme et de la ferritinémie.
- La prévention des atteintes articulaires érosives : présentes chez 30% des patients, elles peuvent aboutir à des déformations articulaires irréversibles avec luxation ou ankylose des articulations.
- La prévention des complications systémiques de l'inflammation chronique : augmentation du risque cardiovasculaire – coronaropathie, accident vasculaire cérébrale – par athéromatose précoce liée à l'inflammation chronique ou à la corticothérapie prolongée, amylose AA avec atteinte rénale et digestive.
- La prévention des effets indésirables des traitements : complications des corticoïdes au long cours, augmentation du risque infectieux sous corticoïdes ou biothérapie.

Une prise en charge globale et pluridisciplinaire apparaît pertinente pour cette maladie rare ayant une expression très pléomorphe et nécessitant des traitements et un suivi prolongés. Les différents acteurs de santé identifiés sont :

- le médecin généraliste, qui a sa place dans l'évocation du diagnostic et surtout l'accompagnement du patient au long cours ;
- le médecin rhumatologue ou interniste, qui orchestre les investigations diagnostiques et la stratégie thérapeutique ;
- les infirmiers(ères) qui assurent des fonctions de soins, d'éducation thérapeutique et potentiellement de coordination des soins entre l'hôpital et la ville ;

- les kinésithérapeutes et ergothérapeutes qui ont un rôle central dans les atteintes articulaires chroniques ;
- le psychologue dans les formes chroniques de la maladie ;
- les travailleurs sociaux qui ont un rôle important dans la prise en charge des conséquences sociales de la maladie dans ses formes chroniques et invalidantes.

3.2. Examens paracliniques permettant de préparer la prise en charge thérapeutique

Le bilan pré thérapeutique (Source : fiches du CRI, www.cri-net.com) comprend les éléments suivants :

- un interrogatoire et l'examen physique du patient comprenant :
 - o la mesure du poids et de la taille,
 - o la recherche des principaux antécédents du patient,
 - o le recueil des traitements en cours,
 - o l'élimination de contre-indications éventuelles des traitements de la maladie ;
- une évaluation de l'activité de la maladie : signes cliniques, VS, CRP, créatininémie, enzymes hépatiques (transaminases), ferritinémie, radiographies et échographie articulaires en mode B et Doppler en cas d'arthrite ;
- un bilan pré-thérapeutique proprement dit incluant :
 - o la recherche d'un foyer infectieux,
 - o la réalisation d'une radiographie thoracique et d'un test IGRA (Interferon-gamma releasing assay) de type QuantiFERON® ou T-SPOT TB®,
 - o la réalisation d'examens biologiques : hémogramme, créatininémie, transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, glycémie à jeun, profil lipidique, sérologies virales (VIH, VHB et VHC), test de grossesse chez les femmes en âge de procréer,
 - o la vérification des vaccinations et leur mise à jour à terme (en respectant la contre-indication des vaccins vivants tant que les immunomodulateurs sont en cours).

3.3. Traitements

3.3.1. Prise en charge globale et organisation des soins

La prise en charge des personnes souffrant de MSA s'intègre dans un parcours personnalisé de soins fédérant les actions des différents professionnels de santé impliqués. Il est présenté de façon synthétique dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Parcours de Soins – Maladie de Still de l'Adulte

| Professionnels de santé | Phase aiguë | Phase de rémission | Phase avancée Maladie polyarticulaire chronique |
|---|---|--|--|
| Médecin généraliste | <p>Rôle : Adresser le patient au mieux vers un centre de référence, à défaut vers une consultation d'urgence en milieu hospitalier</p> <p>Action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initiation d'un traitement symptomatique - Mise en ALD après avis spécialisé | <p>Rôle : Poursuite de la collaboration avec le médecin hospitalier (suivi partagé)</p> <p>Action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour des vaccinations - Surveillance de la tolérance des traitements - Renouvellement éventuel des prescriptions entre 2 consultations avec le spécialiste | |
| Rhumatologue Ou Interniste | <p>Rôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic et élimination des diagnostics différentiels - Evaluation de la sévérité - Bilan pré-thérapeutique - Définition et initiation de la stratégie thérapeutique - Suivi initial rapproché pour évaluer efficacité et tolérance des traitements <p>Action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Explication sur les enjeux de la prise en charge, incluant la balance bénéfique – risque des traitements - Détermination des objectifs : rémission clinico-biologique - Initiation de la corticothérapie et/ou d'un traitement de fond <p>En pratique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RDV tous les 3 mois (+/- RDV à 1 mois après initiation traitement) | <p>Rôle : Evaluation de la maladie et des traitements</p> <p>Action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'activité de la maladie - Evaluation des lésions articulaires sur radio - Evaluation du handicap - Adaptation des traitements à la hausse ou à la baisse en fonction de l'activité de la maladie <p>En pratique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RDV tous les 3-6 mois | <p>Rôle : Evaluation de la maladie, de ses conséquences et des traitements</p> <p>Action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'activité de la maladie - Evaluation des lésions articulaires sur radio - Evaluation du handicap - Adaptation des traitements à la hausse ou à la baisse en fonction de l'activité de la maladie <p>En pratique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RDV tous les 6-12 mois avec radios annuelles - Dossier MDPH - Discussion d'éventuels gestes chirurgicaux |
| IDE d'ETP | <p>Rôle : Diagnostic éducatif</p> <p>Action :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proposition d'inclusion dans un programme d'ETP - Coordination du parcours de soins | | |
| Kinésithérapeute (si besoin) | | <p>Rôle : Conseils sur la gestion des activités physiques</p> <p>Action : à définir avec le patient</p> | <p>Rôle : Lutte contre le handicap</p> <p>Action : Entretien mobilités, renforcement musculaire</p> |
| Psychologue | <p>Rôle : soutien et accompagnement</p> <p>Action : à définir avec le patient</p> | | |
| Assistante sociale | | <p>Rôle : Réponse aux questions sociales potentielles</p> <p>Action : à définir avec le patient</p> | <p>Rôle : Evaluation du handicap et des besoins d'aide sociale</p> <p>Action : Dossier MDPH</p> |

3.3.2. Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques comprennent :

- Les antalgiques de palier 1 (paracétamol) ou 2 (paracétamol + codéine ou tramadol) : ces traitements sont utilisés à la demande par les patients pour gérer les douleurs. Le paracétamol a un effet antipyrétique qui peut réduire (rarement masquer) les pics fébriles vespéraux.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : alors qu'ils peuvent avoir une efficacité importante et prolongée dans la maladie de Still de l'enfant (forme systémique des arthrites juvéniles idiopathiques), ces médicaments ont une efficacité le plus souvent limitée chez l'adulte, et ne sont de ce fait utilisés que dans les étapes initiales – principalement diagnostiques – de la MSA. Tous les AINS ont une efficacité globalement similaire, à l'exception de l'indométacine dont le pouvoir anti-inflammatoire semble légèrement supérieur aux autres AINS. L'aspirine à forte dose (3 à 4 g/j) n'a plus de place dans la prise en charge de la MSA, son rapport bénéfice – risque étant moins favorable que celui des autres AINS.
- L'atteinte articulaire peut bénéficier de gestes locaux, de type infiltration de dérivés corticoïdes retard : betaméthasone (Diprostene®), prednisolone (Hydrocortancyl®) ou hexacétonamide de triamcinolone (Hexatrione®), ce dernier ne pouvant se faire qu'en intra articulaire strict sous contrôle radio- ou échographique (risque d'atrophie cutanée séquellaire).
- Les traitements non médicamenteux : apposition de glace sur les articulations ; relaxation, sophrologie ou hypnose pour la gestion des douleurs chroniques.

3.3.3. Traitements de fond

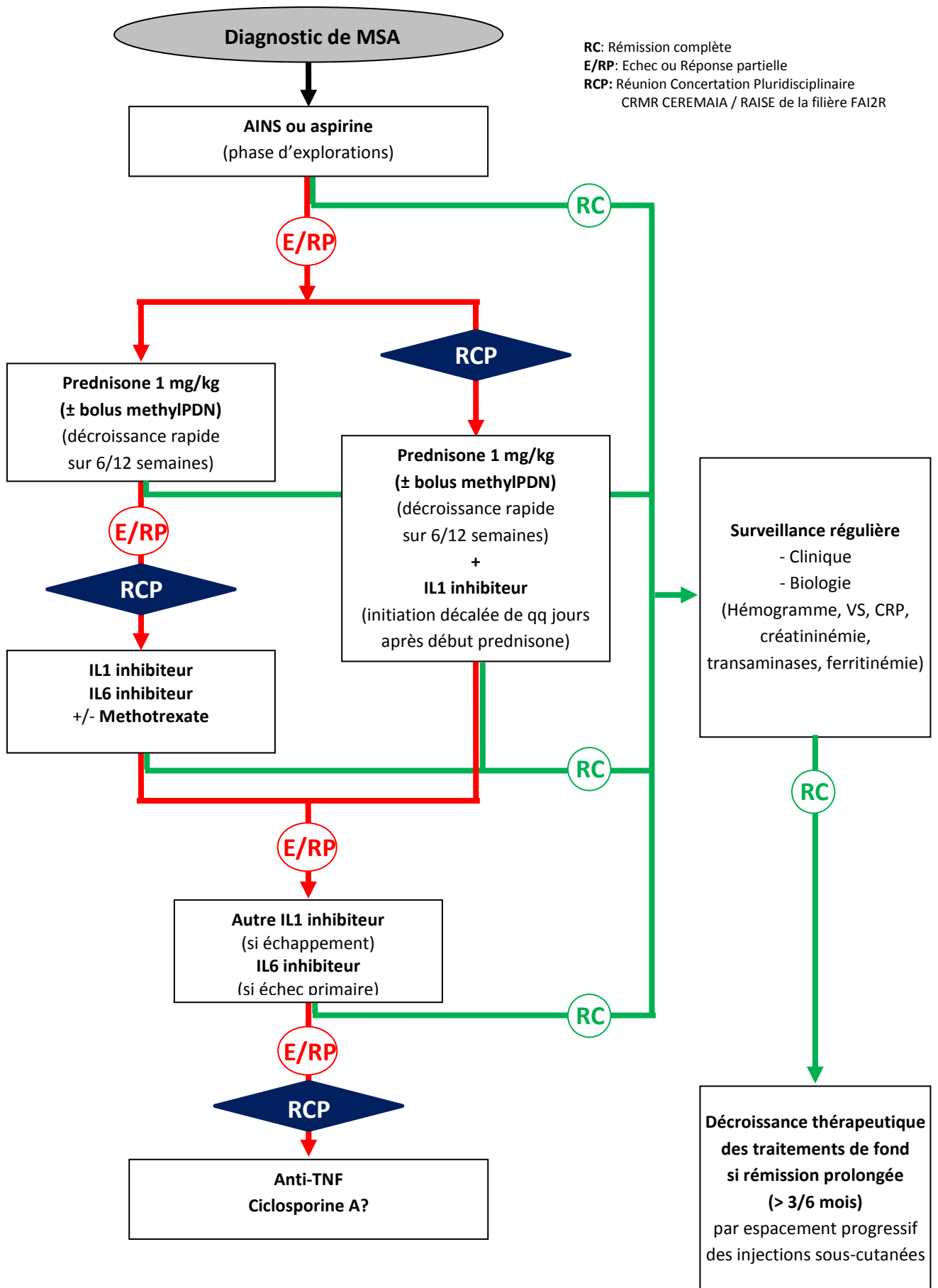
Contrairement aux traitements de fond de la forme systémique des arthrites juvéniles idiopathiques, les traitements de fond utilisés dans la MSA l'ont été sur la base de données observationnelles et non d'essais randomisés. La plupart des médicaments sont utilisés hors de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). En fait seuls l'anakinra et le canakinumab ont récemment obtenu une AMM dans cette indication, sans accord de remboursement à ce jour. Le groupe de travail ne recommande pas la prescription du canakinumab en premier choix du fait de son prix élevé lorsqu'un inhibiteur de l'IL-1 est indiqué.

Malgré l'absence d'AMM, plusieurs thérapeutiques ont été proposées ([tableau 4](#)) et une proposition de stratégie thérapeutique est présentée dans la [figure 2](#).

Tableau 4 : Traitements de fond de la maladie de Still de l'adulte.

| Thérapeutiques | Dose | Latence d'effet | Effets indésirables |
|---|--|----------------------------------|---|
| Prednisone | 1 mg/kg/j per os Diminution progressive avec l'objectif d'atteindre une dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines Arrêt à 3 mois (si l'objectif n'est pas atteint, le patient est considéré en réponse inadéquate et un traitement de fond ciblé doit être envisagé) | Quelques heures à quelques jours | Prise de poids, sd cushing, diabète Infections Ostéoporose, ostéonécrose Risque vasculaire |
| Méthyl-prednisolone | 15 mg/kg/j par voie IV, avec surveillance de l'ECG et du ionogramme sanguin, pendant 1 à 3 jours - principalement dans les formes viscérales graves ou associées à une CIVD ou un SAM - relai par prednisone 1 mg/kg/j par voie orale | Quelques heures | |
| Inhibiteur IL-1 (IL-1 Ra) | Anakinra : 100 (parfois 200) mg/j par voie SC Canakinumab : 150 (parfois 300) mg/mois par voie SC | Quelques jours | Infections, dont tuberculose Neutropénie Cytolyse hépatique Hypersensibilité |
| Ac anti-IL 6R | Tocilizumab : 8 mg/kg/mois par voie IV ou 162 mg/semaine par voie SC | 4 à 8 semaines | Infections, dyslipidémies |
| Méthotrexate | 10 mg à 25 mg par semaine per os (sans dépasser 0,3 mg/kg) (Voie SC si intolérance digestive ou réponse insuffisante per os (+30% d'efficacité)) | 4 à 8 semaines | Pneumopathie d'hypersensibilité Hépatopathie Aplasie si surdosage ou association accidentelle au Bactrim® Infections |
| Autres thérapeutiques | | | |
| Inhibiteurs TNF Ac anti-TNF ou récepteur soluble TNF | Infliximab : 3 à 5 mg/kg S0, S2, S6 puis toutes les 6 à 8 semaines (IV) Etanercept : 50 mg/7 jours (SC) Adalimumab : 40 mg/14 jours (SC) Certolizumab : 200 mg/14 jours (SC) Golimumab : 50 mg/28 jours (SC) | 2 semaines | Infections, dont tuberculose Hypersensibilité |
| Ciclosporine A | 2,5 à 3 mg/kg/j per os | 1 à 2 mois | HTA, insuffisance rénale Hypertrichose |

Figure 2 : Proposition de schéma thérapeutique au cours de la MSA



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

Hors urgence, il est important d'appuyer la décision thérapeutique sur les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du Centre de Référence Maladie Rare **CEREMAIA** (<https://ceremaia.fr/>) ou RAISE (<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/>) de la filière maladie rare FAI2R (www.fai2r.org).

Corticoïdes

Les corticoïdes systémiques restent le traitement de référence de la MSA, du fait de leur ancienneté et de l'expérience des cliniciens avec ces molécules. Leur efficacité est quasi constante, tant sur les symptômes cardinaux de la maladie que sur les complications viscérales, incluant le SAM.

Leur utilisation se fait soit par voie orale sans dépasser 1 mg/kg d'équivalent prednisone. La voie intraveineuse à la dose de 15 mg/kg de méthylprednisolone durant 1 à 3 jours peut être utilisée en cas d'atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM, avec un relai par de la prednisone orale (1 mg/kg/j) par la suite. Cette dose sera maintenue jusqu'à normalisation de la CRP, puis la décroissance progressive et régulière (sans plateau) sera initiée sous couvert d'une surveillance clinique et biologique avant chaque palier de décroissance.

Le groupe d'experts qui a rédigé le document propose de se fixer un objectif d'atteinte la dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt complet à 3 mois. A défaut, le patient doit être considéré en réponse inadéquate et un traitement de fond doit être envisagé ([Tableau 3](#)).

Il est important d'insister sur les risques d'ostéonécrose aseptique des fortes doses administrées même sur seulement quelques jours, ainsi que sur la toxicité cumulée de la corticothérapie prolongée en termes de majoration du risque d'infections, de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, accident vasculaire cérébral), de fractures ostéoporotiques et de diabète.

Inhibiteurs de l'IL-1

Initialement développés dans la PR (mais globalement moins utilisés dans cette indication en raison d'une efficacité décevante), les inhibiteurs de l'IL-1 sont désormais principalement 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 (Kineret®), administré à la dose de 100 mg/jour en SC et, comme indiqué plus haut, un anticorps monoclonal anti-IL-1 le canakinumab (Ilaris®) administré à la dose de 150 mg/mois en SC. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

Les inhibiteurs de l'IL-1 (préférentiellement l'anakinra) peuvent être introduits :

- chez les patients en réponse inadéquate à la corticothérapie et rechutant lors de la décroissance rapide des corticoïdes (corticodépendance),
- chez les patients naïfs de corticoïdes, de façon concomitante de la corticothérapie ou éventuellement seuls, après discussion en RCP de centre de référence de la filière FAI2R.

L'efficacité des inhibiteurs de l'IL-1 est le plus souvent spectaculaire en quelques jours. Différentes études observationnelles, à court ou moyen termes, ont montré des taux de réponse et de maintien thérapeutiques élevés. La tolérance est globalement bonne mais il est important de signaler 2 risques fréquents :

- Les réactions au point d'injection avec l'anakinra, qui se gèrent par une application de betaméthasone en topique et finissent par s'estomper après quelques semaines ;
- Le risque infectieux – principalement bactérien, à germe banal - comme avec les autres biothérapies immunomodulatrices.

Inhibiteur du récepteur de l'IL-6

L'IL6 est l'un des cytokines centrales de l'inflammation systémique présente au cours de la MSA. Un anticorps monoclonal anti-IL-6, tocilizumab (Roactemra®), a été développé dans la PR et 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 4 si neutropénie importante ou cytolyse hépatique) ou par voie sous-cutanée à la dose de 162 mg/semaine. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

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

Methotrexate

Le methotrexate (MTX) est un traitement immunomodulateur agissant principalement par inhibition de l'aminodéaminase. Il est utilisé dans la MSA 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) pour les doses supérieures (seringue pré-remplie ou stylo) en raison d'une saturation des mécanismes d'absorption.

Dans la MSA, son efficacité a été démontrée chez les patients ayant développé une cortico-dépendance (effet 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.

Autres thérapeutiques

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

- Les anti-TNF-alpha : 5 molécules sont actuellement disponibles. Ils ont été évalués dans la MSA rapidement après leur mise sur le marché. Même s'ils semblent avoir une efficacité certaine, ils permettent rarement une mise en rémission complète et durable des patients. De ce fait, leur maintien thérapeutique est plus faible que celui des anti-IL-1 ou anti-IL-6, du fait de phénomène d'échappement ou d'effets indésirables. Certains auteurs les recommandent pour les formes articulaires chroniques de la MSA. Cependant, ces formes sont en général peu fébriles avec une inflammation systémique limitée et la question se pose de savoir si ces patients doivent être considérés comme souffrants de MSA à part entière ou d'un autre rhumatisme inflammatoire puisque l'on connaît la possibilité d'avoir une association entre différentes maladies auto-inflammatoires.
- La ciclosporine A : elle a été proposée avant l'ère des biothérapies dans les formes systémiques prédominantes ou les SAM, avec une efficacité intéressante. La tolérance de ce médicament en limite l'intérêt mais peut néanmoins aider dans certaines situations complexes ou réfractaires.

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

Thérapeutiques en développement

L'IL18 est une molécule impliquée dans les inflammosomopathies et une biothérapie anti-IL18 – IL18 *binding protein* ou Tadekinig alpha – a fait l'objet d'un essai thérapeutique ouvert dans la MSA, avec des premiers résultats encourageants.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique peut être résumée tel qu'indiqué dans la [figure 2](#).

En cas de rémission prolongée (> 6 mois), une décroissance des traitements de fond pourra être tentée, soit par réduction des doses (MTX ou biothérapie IV), soit par espacement des injections (biothérapies sous-cutanées). Aucun schéma précis de décroissance ne fait actuellement l'objet d'un quelconque consensus, mais on peut néanmoins donner quelques règles de base : la décroissance doit se faire molécule par molécule (par opposition d'une baisse de 2 agents de façon concomitante), elle doit être progressive et ajustée sur l'activité de la MSA (signes cliniques et biologiques), chaque palier doit être d'au moins 3 mois (voire plutôt 6 mois).

Hors urgence, il est important de rappeler l'intérêt des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du Centre de Référence Maladie Rare **CEREMAIA** (<https://ceremaia.fr/>) ou **RAISE** (<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/>) de la filière maladie rare FAI2R (www.fai2r.org).

Encadré : Principales règles thérapeutiques :

- La corticothérapie générale à forte dose reste le traitement de 1^{ère} intention, avec l'utilisation initiale de la voie IV en cas d'atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM. Du fait des effets indésirables de ce traitement, une décroissance rapidement progressive est nécessaire, avec un objectif de dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt à 3 mois.

L'impossibilité d'atteindre ces objectifs doit être considérée comme une réponse inadéquate et un traitement de fond doit être discuté.

- Dans les formes systémiques, l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 ou anti-IL6 est justifiée en raison de leur efficacité supérieure au méthotrexate. Cibler la voie de l'inflammasome et donc de l'IL1 semble plus spécifique de la MSA et doit donc être privilégiée. Ces biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie.

- Le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou pauci-symptomatiques.

- Les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

3.3.4. Traitement d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) (cf prise en charge des urgences)

La survenue d'un SAM constitue toujours une situation complexe et urgente pour le clinicien, car un tel syndrome peut être lié soit à la MSA, soit à une infection bactérienne ou virale favorisée par les traitements immunomodulateurs. Ainsi, plusieurs cas de SALH ont été rapportés lors de l'initiation d'une biothérapie anti-IL1, posant la question d'un rôle favorisant de cette biothérapie. Cependant, d'autres cas de régression du SALH non pas à l'arrêt de l'anti-IL1 mais à l'augmentation de ses doses ont également été publiés, suggérant qu'une maladie de Still qui évolue vers un SAM est une maladie insuffisamment contrôlée. L'absence de signe d'hémophagocytose au myélogramme ne doit pas faire retarder la prise en charge si la situation clinique et biologique est compatible avec le diagnostic de SALH. Le H-score peut aider au diagnostic (Annexe 2 - <http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

En pratique, le traitement par corticoïdes systémiques reste la référence, soit méthylprednisolone IV à la dose de 15 mg/kg ou per os à la dose de 1 mg/kg. En cas de réponse inadéquate, le recours aux anti-IL1 est nécessaire. L'intérêt des anti-IL6 reste encore largement débattu. Enfin, la ciclosporine A, régulièrement utilisée avant l'ère des biothérapies, reste une option possible.

Des critères de gravité d'un SALH doivent faire proposer un traitement en urgence par étoposide 150 mg/m² à J1 +/- J3 en fonction de l'évolution clinique :

- Confusion, insuffisance rénale organique (clairance < 60 ml/min), insuffisance hépatique (facteur V < 50%), insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, fibrinogène < 0,8 g/l, plaquette < 20000/mm³,
- Indication à transfert en réanimation sur une défaillance d'organe nécessitant une assistance (Dialyse, Ventilation (assistée ou VNI), choc quel qu'en soit l'origine.

3.3.5. Prévention et prise en charge de l'ostéoporose cortisonique

La corticothérapie à une dose > 7,5 mg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 15 jours engendre une fragilité osseuse avec un risque accru d'ostéoporose fracturaire. Les recommandations de l'HAS de 2014 sur l'ostéoporose cortico-induite a défini une conduite à tenir pragmatique et simple pour prévenir le risque de fracture ostéoporotique. Elles peuvent être résumées en 3 points ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Conduite à tenir pour prévenir le risque de fracture ostéoporotique au cours d'une corticothérapie prolongée

| | Femmes ménopausées | Hommes Femmes non ménopausées |
|---|--|--|
| Apports calciques > 1,5 g/j | Conseils diététiques - Laitages - Fromages à pâte pressée cuite : Abondance, Beaufort, Comté, Emmental, Gruyère, Parmesan - Eau minérale : Hépar (549 mg / L), Courmayeur (576 mg / L), Contrex (486 mg / L) | |
| Apports en vitamine D > 800 U/j | Cholecalciferol 100000U : 1 ampoule à boire / 1 à 3 mois | |
| Traitement anti-résorptif | <ul style="list-style-type: none"> - Alendronate 70 mg : 1 cp/sem (dans un grand verre d'eau, 30 minutes avant le petit déjeuner, sans se recoucher après) Ou - Risedronate 35 mg : 1 cp/sem (dans un grand verre d'eau, 30 minutes avant le petit déjeuner, sans se recoucher après) Ou - Risedronate 75 mg : 1 cp le 1^{er} et le 2 de chaque mois (dans un grand verre d'eau, 30 minutes avant le petit déjeuner, sans se recoucher après) Ou - Zoledronate 5 mg : 1 ampoule en IVL sur 15 min, une fois par an Ou - Teriparatide si > 2 fractures vertébrales : 1 inj 20 µg SC/j pendant 18 mois | <p>Traitement selon la densitométrie osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) :</p> <p>Si T-score > 1,5 : pas de traitement anti-résorptif</p> <p>Si T-score ≤ 1,5 sur l'un des 2 sites (col ou rachis) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alendronate 70 mg (cf.) Ou - Risedronate 35 mg (cf.) Ou - Risedronate 75 mg (cf.) Ou - Zoledronate 5 mg (cf.) Ou - Teriparatide si > 2 fractures vertébrales (cf.) |

3.4. Kinésithérapie

La kinésithérapie / ergothérapie est surtout indiquée dans les atteintes articulaires sévères afin d'aider les patients à préserver leur mobilité articulaire et leur masse musculaire.

Des attelles de repos ou de fonction peuvent parfois utiles dans les atteintes érosives.

3.5. Education thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique, un élément clé de la prise en charge globale du patient (cf. encadré OMS).

L'ETP selon l'OMS

« L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »

« La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. »

« Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »

- **ETP pour les personnes atteintes de MSA**

Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto soins
 - gérer les symptômes et les traitements au quotidien ;
 - prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une auto mesure, adapter des doses de traitements symptomatiques (antalgiques ou anti inflammatoires) ;
 - réaliser des gestes techniques comme les auto-injections de biothérapies ;
 - mettre en œuvre des modifications de son mode de vie : équilibre diététique en cas de corticothérapie, maintien d'une activité physique en fonction de l'atteinte articulaire ;
 - prévenir des complications évitables de la maladie ou de ses traitements ;
 - impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation
 - se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
 - savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
 - développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
 - développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
 - prendre des décisions et résoudre un problème ;
 - se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
 - s'observer, s'évaluer et se renforcer.

- **Les 4 étapes de l'ETP**

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatifs.

1. Élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé (entretien éducatif partagé) avec le patient qui permet de définir ses besoins - attentes - peurs - croyances - projets... ;
2. Définition d'un programme personnalisé d'ETP qui définit les « compétences » (savoir-faire d'auto-soins et d'adaptation) que le patient peut acquérir et/ou mobiliser ;
3. Planification et mise en œuvre des séances ETP – individuelles ou en groupe – qui font appel à des contenus et des méthodes d'apprentissage très codifiés ;
4. Évaluation des acquis à l'issue du programme éducatif (évaluation individuelle des « compétences »).

3.6. Aspects sociaux de l'accompagnement du patient

La MSA peut faire l'objet d'une demande de prise en charge en tant qu'affection de longue durée (ALD) hors liste.

Dans les formes invalidantes – principalement les atteintes articulaires chroniques –, l'impact fonctionnel peut justifier une intervention de la médecine du travail. Le rôle du médecin du travail est de déterminer les aptitudes restantes (et non de formuler des limitations professionnelles) et de proposer des adaptations du poste de travail. Une demande de reconnaissance de qualité de travailleur handicapé (RQTH) peut être formulée par un dépôt à la maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Ce statut peut favoriser le maintien dans l'emploi, les moyennes ou grandes entreprises étant soumis à des quotas d'employés ayant une telle reconnaissance.

3.7. Association de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des Associations de Patients. Ces Associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

4. Évaluation de l'activité des maladies de Still et suivi

4.1 Objectifs et professionnels impliqués

4.1.1 Objectifs

- Maintien en rémission des manifestations systémiques et articulaires de la maladie
- Adaptation du traitement en fonction de l'évolution et prise en charge précoce des échecs de traitement et/ou des rechutes
- Dépistage et traitement des complications et, le cas échéant, des séquelles de la maladie
- Prévention, dépistage et traitement des effets secondaires des traitements
- Evaluation du retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie afin d'en limiter les conséquences négatives

4.1.2 Professionnels impliqués

- Le suivi clinique est multidisciplinaire. Il peut être assuré par le médecin traitant mais un contact régulier avec un médecin spécialiste (interniste, rhumatologue) d'un centre de référence ou de compétence (liste en annexe) est recommandé.
- Le concours d'autres spécialistes peut être nécessaire, en fonction du tableau clinique : orthopédiste, ophtalmologiste, radiologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, endocrinologue, hématologue, stomatologue, cardiologue, dermatologue, néphrologue ou psychiatre.
- Par ailleurs, les professionnels suivants peuvent avoir une place dans la prise en charge de la maladie à divers stades : kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, diététicien, psychologue, travailleurs sociaux (assistant social, auxiliaire de vie).

4.2 Rythme et contenu des consultations

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin sont fonction de la sévérité de la MSA, de son équilibre global et de son profil évolutif. De manière générale les patients atteints de MSA non compliquée et bien équilibrée devraient être reçus en consultation une à deux fois par an pour examen clinique et dépistage de complications et d'effets indésirables liés au traitement. Pour les malades sous biothérapies, au moins une consultation semestrielle est souhaitable. Des consultations rapprochées au centre de référence ou de compétences peuvent être nécessaires pour les patients instables ou avec une forme sévère (mensuelles ou trimestrielles). Pour les malades en rémission, un contact avec un centre de référence ou de compétence au minimum tous les 2 ans est recommandé. Les autres spécialistes interviennent généralement à la demande des médecins sus-cités.

4.2.1 Suivi clinique

La consultation de suivi comprend un examen clinique complet avec mesure de la taille, du poids et de la pression artérielle à chaque consultation.

En l'absence de score défini pour le suivi de la MSA les paramètres suivants permettent une évaluation globale de l'activité de la maladie :

- présence/absence d'épisodes fébriles (le cas échéant, noter la température maximale, la fréquence et la durée des épisodes fébriles)
- présence/absence de rash cutané (le cas échéant, noter la fréquence, la durée et la topographie des lésions, noter le caractère fugace/fixe et la présence/absence de prurit)
- présence/absence de douleurs pharyngées
- présence/absence de douleurs abdominales, d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie, et/ou d'adénopathies périphériques
- présence/absence de signes évocateurs de pleurésie, de péricardite, et/ou de pneumopathie

- présence/absence d'arthralgies inflammatoires/artrites (le cas échéant, noter la fréquence des crises, le nombre d'articulations douloureuses et/ou d'articulations gonflées) et/ou de myalgies.

La présence d'au moins deux de ces manifestations est en faveur d'une maladie active. Ce score est à moduler en fonction de la présentation clinique de la maladie (articulaire ou systémique).

La qualité de vie pourra être mesurée par les échelles de qualité de vie (SF-36) ou par une EVA globale. La tolérance du traitement sera jugée sur l'absence d'effets secondaires et notamment sur l'absence de complications infectieuses.

4.2.2 Suivi paraclinique

Examens biologiques

- Hémogramme et CRP : une à plusieurs fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du traitement. À titre indicatif, on peut proposer un contrôle mensuel de l'hémogramme pendant 3 mois puis tous les 3 mois. Chez les patients bénéficiant d'une biothérapie en perfusion intraveineuse mensuelle, le contrôle sera réalisé avant chaque administration.
- Transaminases : contrôles répétés chez les patients traités par méthotrexate, tocilizumab, anakinra et/ou AINS. À titre indicatif, on peut proposer un contrôle mensuel pendant 3 mois puis tous les 3 mois.
- Ionogramme, créatininémie : une à plusieurs fois par an. À titre indicatif, on peut proposer un contrôle tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. La fréquence peut être augmentée chez les patients traités par AINS.
- Chez les patients recevant une corticothérapie (notamment si la dose est >10 mg/jour), à risque d'ostéoporose ou de diabète :
 - Glycémie à jeun et HbA1c : tous les 3 mois
 - Vitamine 25OH-D3, calcémie, albuminémie ;
 - exploration d'une anomalie lipidique : une fois par an
- Ferritine et ferritine glycosylée : ces biomarqueurs sont surtout utiles au diagnostic de la MSA. Leur utilité au cours du suivi n'est pas démontrée. Néanmoins, une ascension de la ferritine et/ou un effondrement de la ferritine glycosylée pourraient témoigner de la survenue d'une poussée de la MSA.
- Fibrinogène et triglycérides n'ont d'utilité au cours de suivi qu'en cas de suspicion de SAM. Le cas échéant, leur dosage sera complété par la réalisation d'un myélogramme à la recherche d'une hémophagocytose.
- En cas de suspicion d'infection chez un patient recevant une corticothérapie, un immunosuppresseur et/ou une biothérapie, les examens sont orientés en fonction du contexte clinique : hémocultures, examen cytobactériologique des urines, sérologies virales.
- Avant l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, un test au Synacthène® peut être proposé pour dépister d'une insuffisance corticotrope secondaire.
- En cas de prescription d'AINS pour une durée prolongée, le dépistage (sérologie) et, le cas échéant, l'éradication d'*Helicobacter pylori* doivent être réalisés (recommandations HAS mai 2017).

Examens d'imagerie

Les examens radiologiques d'évaluation de l'atteinte articulaire sont demandés en fonction de la présentation clinique initiale, du mode évolutif de la maladie et des constatations cliniques au cours du suivi. L'échographie articulaire permet de dépister des épanchements et synovites parfois infra-cliniques et de guider les gestes d'infiltration.

Les autres examens d'imagerie sont demandés en fonction du contexte, de la présentation de la maladie et des constatations cliniques. Ils permettent par exemple de rechercher un foyer infectieux profond chez un patient suspect recevant une corticothérapie et/ou un immunosuppresseur et/ou une biothérapie (radiographie pulmonaire, échographie, scanner ou IRM).

Ostéodensitométrie : lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone. En cas de corticothérapie prolongée, l'examen pourra être répété tous les 3 à 5 ans.

Autres examens

Suivi ophtalmologique : évaluation annuelle en cas de corticothérapie à forte dose (dépistage d'une cataracte ou d'un glaucome).

5. Conduites à tenir dans des situations particulières

5.1 Transition chez une forme adulte faisant suite à une forme de l'enfant

Les jeunes avec une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique doivent faire l'objet d'une attention particulière au moment de la transition afin de ne pas être perdus de vue. Une présentation du patient par l'équipe de pédiatrie lors d'une consultation de transition avec les pédiatres et les médecins de l'adulte (internistes ou rhumatologues) doit être réalisée avec histoire clinique, biologique et thérapeutique détaillée ainsi qu'un état des lieux des complications de la maladie lors du passage chez les adultes et des correspondants habituels (orthopédiste, endocrinologue, cardiologue, ophtalmologiste, psychologue...). Le plus souvent le patient vient avec un ou des membres de sa famille et son carnet de santé. Une session d'éducation thérapeutique s'avère souvent très utile pour que le jeune connaisse bien sa maladie et son traitement.

Un suivi rapproché est proposé au jeune tous les 3 mois avec consultation clinique, prise de sang pour vérifier l'absence d'inflammation. Il convient d'aborder les points suivants lors des premières consultations :

- consommation de tabac, cannabis, drogues, alcool,
- sexualité, moyen de contraception,
- état vaccinal,
- statut scolaire, souhait professionnel

Si besoin une aide doit lui être apportée pour les démarches pour une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (RQTH).

5.2 Vaccinations et prévention des complications infectieuses

La MSA n'est pas associée à une prédisposition à certaines maladies infectieuses mais les traitements de fond peuvent y prédisposer notamment les corticoïdes, le méthotrexate et les biothérapies anti IL-1 et anti IL-6.

Aucun vaccin n'est en théorie contre indiqué chez les patients avec MSA, mais il est conseillé de les faire en dehors de la poussée initiale et des poussées inflammatoires aiguës. Ainsi, les vaccinations sont généralement efficaces chez les patients avec une MSA.

Les traitements par corticoïdes, immunomodulateurs et les biothérapies ne contre indiquent pas les vaccins inactivés (anti diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite inactivés, anti hépatite B, anti grippe et anti pneumococcique, mais aussi anti méningocoque B, anti hépatite A, anti typhoïde). En revanche, ces traitements contre indiquent les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune, varicelle zona, grippe nasale) en théorie. Cependant l'effet immunomodulateur dépend de la dose et de la durée du traitement, et les rappels des vaccins ROR et varicelle peuvent être réalisés chez les patients sous faible dose de corticoïdes ou de méthotrexate après avis d'un médecin expert.

Concernant les biothérapies, avant de les instaurer, il faudra vérifier l'absence de tuberculose latente (imagerie thoracique, Quantiféron®) et l'état vaccinal vis-à-vis des vaccins obligatoires (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite) puis vacciner le patient contre le pneumocoque et prescrire le vaccin annuel contre la grippe saisonnière.

Des fiches de conseils éditées par le CRI concernant les patients sous biothérapies sont disponibles via le lien suivant : <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour> .

5.3 Chirurgies

En période de crise avec fièvre et manifestations cliniques accompagnée d'inflammation sanguine, il est déconseillé de subir une chirurgie. Il faut attendre que le traitement de la poussée permette un contrôle clinique et biologique de la maladie. Si une chirurgie est nécessaire, il faudra prévenir le chirurgien que la fièvre et l'inflammation sont en rapport avec la maladie et qu'une antibiothérapie n'est pas obligatoire.

Si la maladie est contrôlée sous traitement, des opérations chirurgicales peuvent être envisagées en accord avec le médecin spécialiste de la MSA et après en avoir informé le chirurgien. Il s'agit notamment de petite

chirurgie comme les soins dentaires : la maladie n'influera pas la chirurgie. En cas de chirurgie plus lourde (digestive, orthopédique, par exemple) il faut informer l'anesthésiste, le chirurgien et discuter des modalités de poursuite ou arrêt temporaire d'une biothérapie en raison d'une augmentation du risque d'infection et de retard de cicatrisation ([tableau 6](#)).

Le maintien des biothérapies peut apparaître l'option à préférer pour éviter la majoration des doses de corticoïdes dont le risque en termes d'infection et retard de cicatrisation est majeur. Bien évidemment, les corticoïdes ne doivent pas être arrêtés, surtout en période opératoire afin d'éviter l'insuffisance surrénalienne aigue. Le tableau 5 est adapté à partir des **fiches du CRI** et de l'article de Goodman SM et al (2017).

Tableau 6. Maniement des traitements de la maladie de Still de l'adulte en cas d'intervention chirurgicale.

| Médicaments | Action : continuer ou arrêter |
|--------------------------|---|
| Corticoïdes | Continuer |
| Méthotrexate | Continuer |
| Anakinra (Kineret®) | Discuter la possibilité de poursuite en fonction : - du risque de poussée de la MSA, - du risque d'infection ou de retard de cicatrisation. |
| Canakinumab (Ilaris®) | Discuter la possibilité de poursuite en fonction : - du risque de poussée de la MSA, - du risque d'infection ou de retard de cicatrisation. |
| Tocilizumab (Roactemra®) | Discuter la possibilité de poursuite en fonction : - du risque de poussée de la MSA, - du risque d'infection ou de retard de cicatrisation. |

5.4 Procréation

La fécondité n'est pas altérée par la MSA chez les hommes et les femmes. Les grossesses sont possibles chez les patientes avec MSA en période d'accalmie. En cas de survenue de poussée pendant une grossesse, les corticoïdes seront à privilégier par rapport aux biothérapies. Si une biothérapie ne peut être arrêtée, on privilégiera les anti-IL-1. Des informations sur l'utilisation de médicaments pendant la grossesse sont disponibles sur le site du CRAT (lien : <https://lecrat.fr/medicament.php>), mais il n'y a pas d'information officielle disponible à ce jour sur les anti IL-1. Au congrès des maladies autoinflammatoires de 2017, l'anakinra (Kineret)® était mentionné comme préférable au canakinumab (Ilaris)®.

5.5 Voyages

En période de crise avec fièvre et manifestations cliniques accompagnées d'inflammation sanguine, il est déconseillé de voyager loin d'un centre hospitalier de métropole capable de prendre en charge la maladie.

Si la maladie est contrôlée sous traitement, un voyage en métropole ou à l'étranger peut être envisagé en respectant les consignes vaccinales propres au pays visité. Il reste plus prudent de ne pas voyager dans des pays où les dispositifs sanitaires sont peu développés. Il conviendra de demander à son médecin référent un certificat détaillant la pathologie et le traitement de fond suivi afin d'aider les médecins du pays visité en cas de besoin.

En cas de voyage avec des biothérapies se conservant au froid à +4°C, le patient doit emporter ses traitements dans une glacière réfrigérée à bord du train ou de l'avion (en cabine). Il peut pour cela demander à son médecin un certificat attestant de la nature médicamenteuse des produits et de la nécessité de les emporter avec soi. En cas de voyage prolongé (en général plus de 1 mois), une ordonnance émise par le médecin spécialiste peut stipuler au pharmacien de délivrer le médicament pour une quantité nécessaire au séjour à l'étranger.

En cas de voyage nécessitant une vaccination contre la fièvre jaune, cette vaccination – vaccin vivant – est contre-indiquée sous traitement immunomodulateur de type corticoïdes, ou biothérapie. En cas de voyage programmé, la vaccination peut être réalisée avec une fenêtre thérapeutique, 1 mois avant et 2 mois après le vaccin. Afin de connaître le centre de vaccination habilité à donner des informations adaptées en fonction de la destination du voyage, des vaccins conseillés et de ceux compatibles avec le traitement, le

lien suivant permet de trouver la liste des centres les plus proches: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination-fievre-jaune>).

6. Conduites à tenir dans des situations urgentes

6.1 Fièvre

Dans la majorité des cas, la fièvre n'est pas une urgence au cours de la Maladie de Still de l'adulte mais doit amener à consulter son médecin traitant ou spécialiste. Les poussées peuvent être accompagnées d'hyperthermies prononcées dont la prise en charge n'est pas différente des fièvres d'autre origine. Les manifestations associées à l'hyperthermie prédominent généralement le tableau clinique. La fièvre peut se prolonger et/ou devenir invalidante et il peut être nécessaire d'avoir recours à une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/jour), dans d'autres cas elle peut annoncer ou être associée à des manifestations sévères de la maladie (SAM par exemple).

6.2 Défaillance hématologique

6.2.1 Syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou syndrome d'activation macrophagique (SAM)

- **Reconnaître un SAM** : l'examen clinique est aspécifique (fièvre, hépatosplénomégalie, polyadénopathie), mais c'est le contraste entre ce tableau et celui des poussées « habituelles », notamment du fait des anomalies biologiques : cytopénies, hypertriglycéridémie, hypofibrinémie, hyperferritinémie.

- **Diagnostiquer un SAM** : hémophagocytose au myélogramme, H score ; et éliminer les diagnostics différentiels, notamment les infections (quantification par PCR de la charge virale de l'EBV).

- **Prendre en charge un SAM**, de façon urgente en secteur spécialisé (voire en secteur de soins intensifs) : le traitement du SAM associé à la Maladie de Still de l'adulte n'est pas codifié et nécessite dans tous les cas un avis spécialisé. Elle repose sur une corticothérapie à forte dose (bolus de 15 mg/kg de prednisone), souvent associée à un autre immunomodulateur, notamment les biothérapies ciblant l'IL1 (anakinra) et l'IL6 (tocilizumab) – cependant, il faut garder à l'esprit que certains SAM, notamment liés à des infections, peuvent apparaître sous ces traitements. En cas de signe de gravité d'un SALH, un traitement par étoposide peut être proposé conjointement à la corticothérapie et à l'initiation de la biothérapie

Alternativement, d'autres traitements ayant montré une efficacité potentielle dans des études de cas : immunoglobulines polyvalentes, la cyclosporine A, le rituximab (notamment en cas de primo-infection ou de réactivation de l'EBV). A contrario, les anti-TNF semblent inutiles en cas de SAM.

6.2.2 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

- **Reconnaître et diagnostiquer une CIVD** (syndrome hémorragique et thrombotique, thrombopénie, allongement du TCA et du TQ, baisse du TP et du fibrinogène, augmentation des D-dimères et des PDF) qui peut compliquer une atteinte hépatique ou un SAM au cours de la Maladie de Still de l'adulte.

- **Prise en charge une CIVD**, de façon urgente en secteur spécialisé (voire en secteur de soins intensifs) : elle associe le traitement symptomatique (non-différent du traitement des CIVD d'autre origine : concentrés plaquettaires, plasma frais congelé, fibrinogène) au traitement étiologique qui repose sur la corticothérapie à forte dose (bolus de 15 mg/kg de prednisone). Comme pour les SAM, les traitements immunomodulateurs de la MSA – anakinra et tocilizumab –, associés aux corticoïdes à fortes doses, ont montré leur efficacité sur un faible nombre de malades. Il en est de même pour la cyclosporine. La prise en charge nécessite dans tous les cas un avis spécialisé.

6.2.3 Défaillance hépatique

L'atteinte hépatique, fréquente au cours de la Maladie de Still de l'adulte peut être grave lorsqu'elle prend la forme d'une hépatite aigüe cytolytique. La surveillance régulière du bilan hépatique est indispensable et doit être renforcée en cas de prescription d'AINS (parfois en automédication donc à bien rechercher) ou de méthotrexate.

- **Reconnaître et diagnostiquer l'hépatite aiguë** : le diagnostic est à évoquer soit par la surveillance régulière des paramètres biologiques (transaminases, TP), soit devant un tableau clinique associant hépatomégalie douloureuse, troubles digestifs, voire syndrome hémorragique ou encéphalopathie.

Il est impératif de rechercher un SAM associé et une réactivation virale (sérologies).

- **Prendre en charge**, de façon urgente en secteur spécialisé (voire en secteur de soins intensifs) : la prise en charge repose sur :
 - . Un volet symptomatique : arrêt des traitements hépatotoxiques, prise en charge de l'insuffisance hépatique éventuelle (le recours à la transplantation peut être nécessaire).
 - . Une corticothérapie +/- associée à un traitement immunomodulateur de la MSA, principalement l'anakinra qui a été efficace dans quelques rapports de cas (le tocilizumab pouvant être hépatotoxique). Néanmoins, il faut rappeler l'existence de cas d'hépatites aiguës qui semblent avoir été induites par ces mêmes traitements immunomodulateurs (anakinra, tocilizumab).

ANNEXE 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS Maladie de Still de l'Adulte

Ce travail a été coordonné par le Professeur Bruno FAUTREL Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose Inflammatoire CeRéMAIA sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R).

1. Groupe multidisciplinaire rédactionnel :

Pr Bruno FAUTREL, Rhumatologue, CHU Pitié, Paris
Dr Sophie GEORGIN-LAVIALLE, Médecin interniste, CHU Tenon, Paris
Dr Yvan JAMILLOUX, Médecin interniste, CHU Lyon
Dr Stéphane MITROVIC, Rhumatologue, CHU Pitié, Paris
Pr Jacques POUCHOT, Médecin interniste, CHU HEGP, Paris
Pr Pierre QUARTIER DIT MAIRE, Pédiatre rhumatologue, CHU Necker – CRM R RAISE, Paris

2. Groupe de relecture :

Pr Eric HACHULLA, Médecin interniste, CHU Lille
Pr Louis TERRIOU, Hématologue, CHU Lille
Dr Antoine NEEL, Médecin interniste, CHU Nantes
Dr Delphine LEBRUN, Médecin interniste, CHU Reims
Dr Delphine ORSINI, Généraliste, Paris
Pr Isabelle KONE-PAUT, Pédiatre Rhumatologue, CHU Bicêtre
Dr Marie-Elise TRUCHETET, Rhumatologue, CHU Bordeaux
Céline DANHIEZ, Anton GRUSS, association KOURIR

ANNEXE 2. H-SCORE

<http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Score

| | |
|---|-------------------|
| Known underlying immunodepression | ----Select ---- ▼ |
| Maximal Temperature (C) | ----Select ---- ▼ |
| Hepatomegaly | ----Select ---- ▼ |
| Splenomegaly | ----Select ---- ▼ |
| Lower Hemoglobin level | ----Select ---- ▼ |
| Lower Leucocytes count | ----Select ---- ▼ |
| Lower Platelets count | ----Select ---- ▼ |
| Higher Ferritin level (ng/ml) | ----Select ---- ▼ |
| Higher Triglyceride level (mmol/l) | ----Select ---- ▼ |
| Lower Fibrinogen level (g/l) | ----Select ---- ▼ |
| Higher SGOT/ASAT level (UI/L) | ----Select ---- ▼ |
| Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate | ----Select ---- ▼ |
| Calculate | |
| HScore | 0 |
| Probability of having HS (%) | 0 |

Score issued from the manuscript « Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore) » by L Fardet, L Galicier, O Lambotte et col. *Arthritis & Rheumatology*. 2014

BIBLIOGRAPHIE

- Arlet Jb, Le Thi Huong Db, Pouchot J, Piette Jc. Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne* 2005; 26: 549-56.
- Bywaters Eg. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33.
- Chen Dy, Chuang Hc, Lan JI, et al. Germinal center kinase-like kinase (GLK/MAP4K3) expression is increased in adult-onset Still's disease and may act as an activity marker. *BMC Med* 2012; 10: 84.
- Chen Dy, Lin Cc, Chen Ym, et al. Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R39.
- Church Ld, Cook Gp, Mcdermott Mf. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 34-42.
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol* 2013.
- Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. *Int J Inflamm* 2012; 2012: 156890.
- Colina M, Trotta F. Clinical predictors in adult-onset Still disease: there is no getting away from ferritin and arthritis. *J Dermatol* 2013; 40: 234-5.
- Crispin Jc, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J. Adult-onset still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 331-7.
- De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 153-4.
- Efthimiou P, Kontzias A, Ward Cm, Ogden Ns. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 328-35.
- Efthimiou P, Paik Pk, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-72.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 773-92.
- Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 373-8.
- Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001; 28: 322-9.
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 262-6.
- Fautrel B, Zing E, Golmard JI, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 194-200.
- Fitzgerald Aa, Leclercq Sa, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794-803.
- Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, et al. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 2013.
- Giampietro C, Ridene M, Bourgeois P, Fautrel B. Long Term Treatment with Anakinra in Patients with Adult-Onset Still Disease. An observational study of the CRI. *Arthritis Rheum* 2010; 62: S373-S374.
- Grateau G, Jeru I, Rouaghe S, et al. Amyloidosis and auto-inflammatory syndromes. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 57-65.

- Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Aug;69(8):1111-1124.
- Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of adult-onset still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013.
- Inoue R, Kato T, Kim F, et al. A case of adult-onset Still's disease (AOSD)-like manifestations abruptly developing during confirmation of a diagnosis of metastatic papillary thyroid carcinoma. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 796-800.
- Kasama T, Furuya H, Yanai R, et al. Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 853-60.
- Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 550-60.
- Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 92-6.
- Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008; 68: 319-37.
- Laskari K, Tzioufas Ag, Moutsopoulos Hm. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R91.
- Le Loet X, De Bandt M, Liote F, et al. Maladie de Still de l'adulte et grossesse. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60: 416-9.
- Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 302-8.
- Lethrosne C, Pernet B, Diot P, Diot E. [Cardio-respiratory involvement in adult-onset Still's disease]. *Rev Mal Respir* 2013; 30: 262-71.
- Liozon E, Ly Kh, Vidal-Cathala E, Fauchais Al. [Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: Report of a patient with melanoma and literature review.]. *Rev Med Interne* 2013.
- Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier Jh, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 587-90.
- Manoj Em, Srigrishna R, Ragunathan Mk. Hepatic tuberculosis presenting with extreme hyperferritinemia masquerading as adult-onset Still's disease: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 195.
- Mariathan S, Monack Dm. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 31-40.
- Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 748-57.
- Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, et al. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1139-46.
- Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1058-63.

- Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-86.
- Pouchot J, Arlet Jb. Biological treatment in adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 477-87.
- Pouchot J, Sampalis Js, Beudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 118-36.
- Priori R, Barone F, Alessandri C, et al. Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 776-80.
- Puechal X, Debandt M, Berthelot Jm, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 155-9.
- Sampalis Js, Medsger Ta, Jr., Fries Jf, et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 2049-54.
- Stankovic K, Grateau G. Auto inflammatory syndromes: Diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 544-50.
- Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 295-8.
- Wang Ff, Huang Xf, Shen N, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R65.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-30.
- Yilmaz S, Karakas A, Cinar M, et al. Adult onset still's disease as a paraneoplastic syndrome--a case report and review of the literature. *Bull Hosp Jt Dis (2013)* 2013; 71: 156-60.
- Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, et al. Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease. *Intern Med* 2011; 50: 1757-60.