

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2016      N° 048

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Médecine Interne

par

*Anaïs WAHBI*

née le *30/12/1986*

---

Présentée et soutenue publiquement le *8 janvier 2016*

---

**PHENOTYPE, TRAITEMENT ET EVOLUTION DES ATTEINTES VISCERALES  
GRAVES COMPLIQUANT LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE**

---

Président : Monsieur le Professeur HAMIDOU Mohamed

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur NEEL Antoine

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou**

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour votre gentillesse et votre écoute. Merci de m'avoir conforté dans mon envie de faire de la médecine interne. Vous êtes un modèle pour nous tous.

### **A Monsieur le Docteur Antoine Néel**

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ton aide et ton soutien surtout lors de la dernière ligne droite, alors que tu étais toi-même très occupé. De par ta rigueur dans le travail, j'ai beaucoup appris et cela me servira pour la suite.

### **A Monsieur le Professeur Christian Agard**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. J'espère pouvoir continuer à allier travail et musique comme tu le fais.

### **A Monsieur le Docteur Cédric Bretonnière**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour ta réactivité et pour m'avoir aidé pour la cohorte.

### **A Monsieur le Professeur Yves Maugars**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

### **A mes parents**

Sans vous, rien de tout ça n'aurait été possible. Merci d'avoir cru en moi. Merci pour votre soutien sans faille depuis toujours, et pour votre présence constante à mes côtés.

### **A mes frères**

Merci pour votre soutien et surtout votre éternelle bonne humeur. Je n'ai pas toujours été très présente ces dernières années, mais promis ça va changer !

### **A Clément**

Merci pour tout. Dans tous les moments difficiles de ces longues... études, tu as toujours été très disponible et à l'écoute. Finis les bêtises, place à tes projets !

## **A toute ma famille**

Merci d'être à mes côtés. Un remerciement particulier pour mes deux grand-mères et leur amour inconditionnel.

## **A tous mes amis**

A Mathilde pour nos 25 ans d'amitié, et ça risque de durer encore longtemps !

A Steph, pour ces longues heures à papoter entre deux révisions.

Aux Spice Girls pour ces belles années tourangelles et maintenant aux quatre coins de l'ouest. Chachou (Mel C) ; Margaux (Geri) ; Charlotte (Victoria) ; Aude (Emma). On rigole toujours autant !

### Aux copains de Nantes :

Anne-Gaëlle, Sylvain et Manue, les copains de l'internat.

Sarra et Manu, les Tourangeaux découverts sur Nantes.

Fanny, la copine de claquettes.

La Freys, Le Grand Blond, Vianney et Carelle pour cet excellent semestre vendéen.

Marion et Mickaël, deux co-internes avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler.

A mes co-internistes préférés : Raphaël, Pascalou, Aurélie, Alice, Marie C, Marie D, Olivier et Alexandra.

Aux Trompettes de Fallope, pour cette belle expérience musicale et humaine.

# **TABLE DES MATIERES**

TABLE DES FIGURES .....	6
TABLE DES TABLEAUX .....	7
LISTE DES ABREVIATIONS .....	8
INTRODUCTION .....	9
1. Epidémiologie .....	9
2. Physiopathologie .....	9
2.1. Génétique.....	9
2.2. Environnement .....	10
2.3. Immunopathologie.....	10
2.3.1. Immunité innée.....	10
2.3.2. Immunité acquise.....	12
3. Diagnostic.....	13
3.1. Clinique .....	13
3.1.1. Fièvre.....	13
3.1.2. Atteinte articulaire .....	13
3.1.3. Eruption cutanée.....	14
3.1.4. Douleurs pharyngées .....	14
3.1.5. Atteinte musculaire.....	14
3.1.6. Hépatosplénomégalie et adénopathies.....	15
3.2. Biologie .....	17
4. Evolution .....	19
5. Traitements .....	20
5.1. Traitements conventionnels.....	20
5.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	20
5.1.2. Corticoïdes.....	20
5.1.4. Méthotrexate et ciclosporine .....	21
5.1.5. Immunoglobulines intra-veineuses (IgIV).....	21
5.2. Biothérapies.....	21
5.2.1. Anti-TNF $\alpha$ .....	21
5.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'IL-1 $\beta$ .....	22
5.2.4. Antagonistes de l'IL-6.....	22
6. Complications viscérales de la MSA.....	25
6.1. Atteintes viscérales graves .....	26
6.1.1. SALH.....	26
6.1.2. Complications pleuro-pulmonaires .....	28

6.1.3.	Complications cardio-circulatoires.....	28
6.1.5.	Autres .....	30
7.	Objectif.....	30
PATIENTS ET METHODES .....		32
1.	Etude cas-témoins.....	32
2.	Revue de la littérature.....	32
3.	Analyses statistiques.....	32
RESULTATS .....		33
1.	Phénotype clinico-biologique des MSA graves.....	33
2.	Comparaison des MSA graves à l'entrée en USI avec les MSA non graves .....	33
4.	Atteintes viscérales graves et défaillances.....	36
4.1.	Atteinte cardio-circulatoire.....	37
4.3.	Atteinte pleuro-pulmonaire .....	39
4.4.	Atteinte de l'hémostase .....	39
4.5.	SALH.....	39
4.6.	Autres .....	40
5.	Prise en charge des MSA graves en unité de soins intensifs et au décours .....	41
5.1.	Série.....	41
5.2.	Revue de la littérature.....	45
6.	Complications.....	45
7.	Evolution .....	46
7.1.	A court terme.....	46
7.2.	A moyen et long terme .....	46
DISCUSSION .....		48
1.	Les MSA graves : conséquence de l'errance diagnostique ou entité particulière ?.....	48
2.	Phénotype clinico-biologique des MSA graves.....	49
2.1.	Atteinte cardio-circulatoire.....	49
2.2.	Atteinte pleuro-pulmonaire .....	50
2.3.	Atteinte de l'hémostase .....	50
2.4.	SALH.....	51
2.5.	Autres .....	51
3.	MSA grave en réanimation : Quand / comment évoquer le diagnostic ?.....	52
4.	Prise en charge thérapeutique des MSA graves.....	53
CONCLUSION .....		54
BIBLIOGRAPHIE .....		55
ANNEXE 1 .....		68

## **TABLE DES FIGURES**

**Figure 1.** Physiopathologie de la maladie de Still

**Figure 2.** Comparaison du taux de ferritinémie et du nombre de leucocytes entre les MSA graves et les contrôles

**Figure 3.** Taux d'IGS II (index de gravité simplifié II) sur 163

**Figure 4.** Corrélation entre les anomalies biologiques caractéristiques du SALH et les explorations médullaires

**Figure 5.** Délai de prise en charge

**Figure 6.** Nombre de lignes et de molécules d'antibiothérapie avant l'introduction du traitement de la MSA

**Figure 7.** Délai d'introduction du traitement de la MSA

**Figure 8.** Traitement des MSA graves, avec type et délai de réponse

## **TABLE DES TABLEAUX**

**Tableau 1.** Principales séries de MSA

**Tableau 2.** Critères diagnostiques de la MSA

**Tableau 3.** Revue des biothérapies utilisées dans la MSA réfractaire

**Tableau 4.** Caractéristiques cliniques et biologiques des MSA graves de la littérature

**Tableau 5.** Défaillances et atteintes viscérales des MSA graves de la littérature

**Tableau 6.** HScore

**Tableau 7.** Probabilité de SALH selon le HScore

**Tableau 8.** Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des MSA graves à l'entrée en soins intensifs et des MSA non graves

**Tableau 9.** Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques à l'entrée en hospitalisation des MSA graves et non graves

**Tableau 10.** Défaillances et atteintes viscérales des MSA graves

**Tableau 11.** Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec ou sans myocardite

**Tableau 12.** Traitements de la phase aiguë des MSA graves

**Tableau 13.** Traitements de la phase aiguë des MSA graves de la littérature

**Tableau 14.** Traitement des MSA à court, moyen et long terme

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien  
**AJI** : Arthrite Juvénile Infantile  
**ALAT** : ALanine AminoTransférases  
**ASAT** : ASpartate AminoTransférases  
**BP** : Binding Protein  
**CAPS** : Cryoprin-Associated Periodic Syndromes  
**CMV** : CytoMégaloVirus  
**CRI** : Club Rhumatisme et Inflammation  
**CRP** : Protéine C Réactive  
**DAMPs** : Damage-Associated Molecular Patterns  
**DMV** : Défaillance Multi-Viscérale  
**ECMO** : Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle  
**FG** : Ferritine Glycosylée  
**IgIV** : ImmunoGlobulines Intra-Veineuses  
**IL** : InterLeukine  
**INF** : INterFéron  
**LED** : Lupus Erythémateux Disséminé  
**MAT** : MicroAngiopathies Thrombotiques  
**M-CSF** : Macrophage-Colony Stimulating Factor  
**MIF** : Macrophage Migration Inhibitory Factor  
**MSA** : Maladie de Still de l'Adulte  
**NK** : Natural Killer  
**PAMPs** : Pathogen-Associated Molecular Patterns  
**PCT** : ProCalciTonine  
**PNN** : PolyNucléaire Neutrophile  
**SALH** : Syndrome d'Activation LymphoHistiocytaire  
**SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe  
**TGF** : Transforming Growth Factor  
**TLR** : Toll Like Receptor  
**USI** : Unités de Soins Intensifs  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**VP16** : VePeside  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**VNI** : Ventilation Non Invasive  
**VS** : Vitesse de Sédimentation

# **INTRODUCTION**

En 1897, Sir George Frederick Still rapportait la première série de 22 enfants atteints de ce qui deviendra la maladie de Still, ou arthrite juvénile infantile (AJI) (1). La maladie de Still de l'adulte (MSA), anciennement appelée syndrome de Wissler-Fanconi, a été individualisée par Bywaters dans les années 70, à propos d'une série de 14 patients ayant les mêmes symptômes que la forme systémique l'AJI (2).

La MSA est une maladie systémique auto-inflammatoire rare.

Sa particularité principale est que, plus d'un siècle après la description princeps de GF Still, et 50 ans après l'individualisation de la MSA, aucune signature biologique, anatomopathologique ou iconographique qui permettrait d'en affirmer le diagnostic, n'a encore été identifiée.

En 2015, le diagnostic de MSA repose toujours sur un faisceau d'arguments (cliniques, paracliniques), l'exclusion des hypothèses alternatives, et le recul évolutif.

## **1. Epidémiologie**

Les données épidémiologiques dans la MSA restent imprécises, du fait de l'hétérogénéité de la maladie et ses difficultés diagnostiques. La présentation de la maladie est très hétérogène et le diagnostic difficile. Par définition, elle débute à l'âge adulte, généralement chez des patients jeunes avec un âge médian au diagnostic de 36 ans (3–14). Il s'agit parfois d'une resurgescence d'AJI (15,16). Elle est plus exceptionnelle chez les personnes âgées (17–19). Dans les séries rhumatologiques, les femmes semblent être plus fréquemment affectées que les hommes, dans près de 70% des cas (9–11).

Les rares études épidémiologiques ont rapporté des incidences de 0.22 au Japon, de 0.4 en Norvège et de 0.16 pour 100 000 en France (régions Bretagne et Loire entre 1987 et 1991). La prévalence dans ces études était de 1 à 69 cas pour un million (20–22). Une étude japonaise récente a retrouvé une prévalence de 3,9 pour 100 000 habitants (14).

## **2. Physiopathologie**

### **2.1. Génétique**

Aucune famille de MSA n'a été décrite, et une MSA est survenue chez un seul de deux jumeaux géno-identiques (23). Il s'agit très probablement d'une maladie polygénique. La majorité des études génétiques ont été réalisées dans des populations asiatiques de MSA.

Certaines études ont rapporté une association entre MSA complexe d'histocompatibilité de classe I ou II. HLA-Bw35 a été le premier identifié comme étant associé à un phénotype de MSA ayant un meilleur pronostic fonctionnel (24). HLA-DR4 a une prévalence plus élevée chez les patients ayant une MSA comparativement à des patients sains et HLA-DR6 est associé à plus d'arthralgies proximales (25). D'autres études ont trouvé des déséquilibres entre certains sous types de HLA-DRB1 (26,27). Pouchot et al. ont décrit une forte association entre la MSA

et HLA-B17, -BA8, -B35, et -DR2 (4). Mais la MSA est trop hétérogène pour qu'une association franche avec des profils HLA ait pu être mise en évidence.

L'AJI est associée à un polymorphisme du promoteur du gène de l'interleukine (IL)-6 qui modifie la sécrétion d'IL-6 (28).

Une étude japonaise plus récente a mis en évidence un polymorphisme du gène de l'IL-18, dont le diplotype S01/S01 était plus fréquent chez les patients ayant une MSA comparé à des témoins sains (29). Un polymorphisme du promoteur du facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF) pourrait également contribuer à une susceptibilité pour la maladie (30). En revanche, la mutation du gène MEFV (responsable de la fièvre méditerranéenne familiale) n'est pas associée à la MSA (31).

## 2.2. Environnement

La MSA ayant généralement une présentation fébrile, des étiologies infectieuses ont été recherchées. Le début fréquent par des douleurs pharyngées avait fait évoquer, il y a quelques années, une cause microbienne mais le screening systématique des germes respiratoires s'est révélé négatif.

Des tableaux mimant une MSA ont été rapportés dans diverses infections, généralement virales ou à bactéries intra-cellulaires : rubéole, rougeole, cytomégalovirus (CMV), parvovirus B19, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), adénovirus, échovirus, herpès, influenza, para-influenza, hépatite B et C, coxsackie B4 (3,32–34) ; *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis* ou *pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Borrelia burgdorferi* (35,36).

Ainsi en 2015, aucune étiologie infectieuse n'est retenue dans la pathogénie de la MSA.

## 2.3. Immunopathologie

La MSA est une maladie polyfactorielle, résultant probablement de l'interaction de facteurs de prédisposition génétique et de facteurs environnementaux. Plusieurs travaux récents font jouer un rôle important à l'immunité innée. La physiopathologie est résumée dans la *Figure 1*.

### 2.3.1. Immunité innée

En présence de certains stimuli environnementaux comme les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) et les *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), les récepteurs de l'immunité innée pourraient être impliqués dans le déclenchement de la maladie. Une étude récente suggère une anomalie fonctionnelle de l'inflammasome NLR3 (cryopyrine) dans la MSA. La stimulation de NLR3 entraîne une production d'IL-1 $\beta$  plus élevée au cours de la MSA comparativement aux témoins ; cette production est diminuée en phase de rémission (37). Cette anomalie est retrouvée dans certaines maladies auto-inflammatoires monogéniques (38). Une hyperexpression de la voie *Toll-like receptor 7* (TLR-7)/MyD88 au sein des cellules dendritiques a été démontrée chez des patients ayant une MSA comparativement à des témoins sains et cette expression était corrélée à l'activité de la maladie. TLR-7 entraîne un recrutement

des PNN, par l'amplification de la réponse inflammatoire Th-17 et la production d'IL-17, deux éléments que l'on retrouve dans les formes articulaires chroniques de la maladie (39).

Le polynucléaire neutrophile (PNN) est aussi activé au cours de la MSA comme en témoigne l'hyperleucytose à PNN, l'expression du marqueur d'activation CD64 et l'hyperplasie granulocytaire médullaire observées en phase d'activité de la maladie (40,41). De plus, les concentrations de CXCL-8 (IL-8) (cytokine qui permet le recrutement et l'activation des PNN sur le site de l'inflammation) sont augmentées, surtout dans la forme articulaire chronique (41).

De multiples cytokines pro-inflammatoires sont retrouvées en concentration élevée dans la MSA, mais le profil cytokinique ne diffère pas d'autres syndromes de réponse inflammatoire systémique tel que celui du sepsis (42).

L'IL-1 $\beta$  et l'IL-18 (membres de la superfamille des IL-1), cytokines clés de la voie de l'inflammasome, semblent jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie.

Les concentrations sériques d'IL-1 $\beta$  sont significativement plus élevées chez les patients porteurs d'une MSA ou d'une AJI que chez les témoins. Le rôle majeur de l'IL-1 $\beta$  dans la MSA a été récemment confirmé par l'efficacité thérapeutique du blocage de la voie de l'IL-1 par l'anakinra (antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, IL-1Ra) (43).

L'IL-18 favorise la production d'INF- $\gamma$  par les cellules NK (Natural Killer) via la voie Th1 et donc une activation macrophagique (44). Les concentrations sériques et la production dans certains tissus cibles de la maladie (synoviale, ganglions lymphatiques, foie) d'IL-18 sont augmentées au cours de la MSA (26,45–47). De plus, la concentration d'IL-18 est corrélée à l'activité et à la sévérité de la maladie, et à la réponse au traitement (48). L'intérêt du blocage de l'IL-18 par l'IL-18 BP (binding protein) est en cours d'évaluation dans un essai clinique international de phase II.

L'IL-6 a aussi un rôle prépondérant dans la maladie, il est corrélée à l'activité. Cette cytokine est probablement directement responsable de certains symptômes de la MSA, telles que la fièvre ou l'éruption cutanée, et de la production de protéines par le foie à la phase aiguë (49,50).

Comme dans d'autres maladies inflammatoires, l'INF- $\gamma$ , cytokine activatrice majeure des macrophages et le TNF- $\alpha$  sont aussi en excès dans la MSA mais sans être corrélés à l'activité de la maladie (26,49,51).

Récemment, une équipe sud-coréenne a mis en évidence une augmentation de deux chémokines, CXCL10 et CXCL13. CXCL10 est produit par plusieurs types cellulaires en réponse à l'INF- $\gamma$  et au TNF- $\alpha$ . CXCL13 participe à la formation des structures lymphoïdes en recrutant les lymphocytes B. L'augmentation de ces deux chémokines semble être corrélée à l'activité de la maladie (52).

Le macrophage est important dans la physiopathologie de la maladie. C'est probablement la raison pour laquelle le SALH est la complication la plus fréquente de la MSA (53–55). On retrouve en concentrations élevées dans la MSA, les marqueurs d'activation macrophagique (*macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF), interféron (INF)- $\gamma$ , calprotectine, MIF et ICAM-1) et ces marqueurs sont corrélés à l'activité de la maladie (49,56–59).

A l'instar des SALH héréditaires, des travaux récents ont mis en évidence une dysfonction de la cytotoxicité des cellules NK et NK-T dans la MSA (60,61). Ces déficits de cytotoxicité cellulaire pourraient donc contribuer à l'hyperactivation macrophagique dont l'hyperferritinémie est un témoin (62).

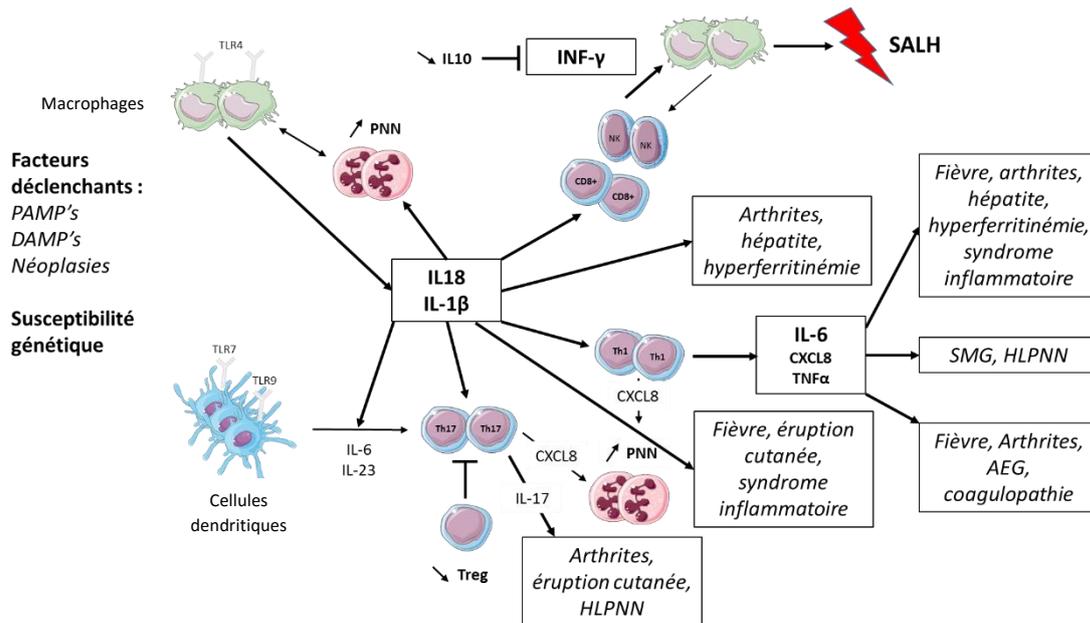
### 2.3.2. Immunité acquise

L'augmentation de la concentration du récepteur de l'IL-2 (CD25) au cours de la MSA reflète une activation des lymphocytes T (26), et plus particulièrement des Th1, qui sécrètent l'INF- $\gamma$  et stimulent l'immunité innée cellulaire (63).

Plus récemment, Chen et al. ont montré que le nombre de lymphocytes Th17 circulants était significativement plus élevé et corrélé à l'activité chez des patients ayant une MSA comparativement à des témoins sains (64). Ces cellules Th17 produisent l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire qui favorise la sécrétion de CXCL-8, qui elle-même favorise le recrutement et l'activation des PNN et de la granulopoïèse. A l'opposé, le nombre de lymphocytes T régulateurs et les taux sériques de *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , cytokine régulatrice, sont inversement corrélés à l'activité de la maladie (65).

### **En conclusion,**

La MSA est une maladie rare qui se situe à la frontière entre les maladies auto-inflammatoires et l'activation lymphohistiocytaire, avec des mécanismes physiopathologiques multifactoriels et complexes. Les anomalies de l'immunité innée, la présentation clinique et l'efficacité du blocage de la voie IL-1 comme dans les « inflammasopathies » monogéniques (*cryopyrin-associated periodic syndromes* ou CAPS) semblent classer la MSA dans les syndromes auto-inflammatoires polygéniques (66–68).



**Fig 1. Physiopathologie de la maladie de Still.** AEG : altération de l'état général ; CD8+ : lymphocytes T cytotoxiques ; DAMP's : danger-associated molecular patterns ; IL : interleukine ; INF : interféron ; NK : natural killer ; PAMP's : pathogen-associated molecular patterns ; PNN : polynucléaire neutrophile ; SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ; Th : lymphocytes T helper ; TNF : tumor necrosis factor.

### 3. Diagnostic

#### 3.1. Clinique

De nombreuses séries de MSA ont été publiées depuis Bywaters. Les données issues des principales séries sont résumées dans le *Tableau 1*. Leurs caractéristiques peuvent différer selon le recrutement rhumatologique ou interniste, témoignant de l'hétérogénéité principalement évolutive de la maladie.

Classiquement, le diagnostic de MSA est posé devant la triade non spécifique : fièvre, arthralgies inflammatoires et éruption cutanée. En pratique, la présentation clinique peut être plus trompeuse.

##### 3.1.1. Fièvre

La fièvre est présente chez 60 à 100% des patients au diagnostic. Souvent élevée, elle est classiquement vespérale, évoluant par pics et associée à une éruption cutanée (3–14). Elle s'accompagne fréquemment d'une altération de l'état général avec asthénie marquée, et parfois un amaigrissement important. L'enquête infectieuse est par définition négative, et les antibiotiques divers très souvent prescrits, sont inefficaces.

##### 3.1.2. Atteinte articulaire

Des arthralgies sont présentes chez 70 à 100% des patients, et touchent surtout les genoux, les chevilles et les poignets (3–14). Les manifestations articulaires peuvent apparaître de façon retardée. Elles sont souvent plus marquées lors des pics fébriles. Chez certains patients, il ne s'agit que d'arthralgies d'horaire inflammatoire, mais dans la majorité des cas il existe de véritables arthrites avec synovite, gonflement et épanchement articulaire. Même si,

initialement, les arthralgies sont transitoires, elles peuvent récidiver lors de poussées ultérieures de la maladie ou évoluer vers une polyarthrite chronique destructrice avec la classique ankylose carpienne, coxite souvent bilatérale ou arthrite interapophysaire postérieure du rachis cervical (2,69). La ponction articulaire retrouve un liquide inflammatoire avec une prédominance de PNN, les valeurs observées peuvent dépasser 50 000 voire 100 000 éléments/mm<sup>3</sup> (4,70). Initialement, les radiographies des articulations atteintes ne montrent qu'un gonflement des parties molles et parfois une discrète déminéralisation péri-articulaire (4). Ultérieurement peuvent apparaître des destructions articulaires, plus particulièrement aux carpes, tarses, hanches et genoux.

### 3.1.3. Eruption cutanée

Une éruption cutanée est présente chez 70 à 80% des patients, classiquement érythémateuse, maculaire rose saumonée, évanescence, localisée au tronc et à la racine des membres et contemporaine des pics fébriles (3–14). Cependant celle-ci peut être de présentation variée, de type papules ou urticaire (4,71), diffuse (3,72), prurigineuse, ou fixe. Des lésions de purpura vasculaire (73), acnéiformes (3), ou d'érythème noueux (74) ont été exceptionnellement décrites. Chez les patients traités par antibiotiques, cette éruption est souvent interprétée comme une réaction allergique (34,75). La biopsie cutanée montre un infiltrat neutrophilique linéaire entre les fibres du collagène du derme, non spécifique (76). Lipsker et al. ont rassemblé sous l'entité nommée « Dermatose Urticarienne Neutrophilique », l'atteinte cutanée de plusieurs maladies inflammatoires : le syndrome de Schnitzler, la MSA et le LED (77). L'étude en immunofluorescence directe peut rarement montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément, qui ne doivent pas égarer vers une maladie par dépôts de complexes immuns comme le LED (78).

### 3.1.4. Douleurs pharyngées

Bien que signalée par Bywaters (2) dans une de ses observations, c'est Bujak et coll. (15) qui, les premiers, ont insisté sur l'importance de l'odynophagie, qui peut inaugurer la maladie, mais également survenir lors des poussées ultérieures. Dans un contexte fébrile, elle contribue à égarer le diagnostic (virose, angine bactérienne, syndrome de Lemierre...). L'examen clinique est normal ou ne montre qu'une pharyngite non exsudative. Les prélèvements bactériologiques de gorge sont négatifs (3–14). Ainsi devant une fièvre inexplicée avec éruption et/ou signes rhumatologiques, ce petit signe inaugural est un des éléments qui doit faire évoquer le diagnostic de MSA.

### 3.1.5. Atteinte musculaire

Les douleurs musculaires (45%) peuvent être intenses et invalidantes, confinant les patients au lit (3–14). Ces myalgies peuvent être diffuses mais prédominent dans les régions proximales des membres et les régions paravertébrales lombaire et cervicale. Elles sont souvent plus importantes pendant les pics fébriles (4,79). Il n'y a généralement pas d'élévation des enzymes musculaires (4,79). De même, des anomalies électromyographiques sont rarement notées (3,79). Les biopsies musculaires sont le plus souvent normales en dehors de quelques

observations où l'on note de discrets infiltrats inflammatoires faits de cellules musculaires nécrosées (2,4,15).

### 3.1.6. Hépatosplénomégalie et adénopathies

Présentes chez un peu plus de 40% des patients, les adénopathies sont de petite taille, mobiles et souvent diffuses (3–14). L'aspect histologique est le plus souvent celui d'une adénite réactionnelle non spécifique (15,70,80,81) mais la MSA est avec le LED, une cause classique d'adénite lymphohistiocytaire avec nécrose ou syndrome de Kikuchi.

Une splénomégalie (40%) et une hépatomégalie (30%), sont souvent mises en évidence (3–14). La splénectomie, quand elle était réalisée, montrait soit un aspect histologique normal, soit une hyperplasie de lymphocytes B et T, plasmocytes et PNN (15,70,81).

**Tableau 1. Principales séries de MSA**

	Ohta (3)	Pouchot (4)	Fautrel (5)	Pay (6)	Cagatay (7)	Zhu (8)	Kong (9)	Franchini (10)	Colina (11)	Chen (12)	Gerfaud- Valentin (13)	Asanuma (14)
	1990	1991	2002	2005	2007	2009	2010	2010	2011	2012	2013	2015
Nombre de patients	90	62	72	95	84	77	104	66	76	61	57	169
Pays	Japon	Canada	France	Turquie	Turquie	Chine	Chine	Italie	Italie	Chine	France	Japon
Hommes	30 (33)	34 (55)		45 (47)	25 (30)	23 (30)		28 (42)	32 (42)	29 (48)	27 (47)	47/168 (28)
Femmes	60 (67)	28 (45)		50 (53)	59 (70)	54 (70)		38 (58)	44 (68)	32 (52)	30 (53)	121/168 (72)
Diagnostic entre 16 et 35 ans	48 (53)	50 (81)			45 (54)	51 (66)		30 (45)		43 (70)	27 (47)	
Age au diagnostic (années)												
moyenne	32		35,2				32,5 [16-64]		37	36 [11-70]		46+/-19
médiane				27 [16-82]				37			36 [16-75]	
Délai de diagnostic (mois)												
moyenne									21			
médiane				3 [0,5-84]							4 [0-312]	
Fièvre	71 (81)	62 (100)	61 (85)	94 (99)	80 (95)	77 (100)	104 (100)	63 (95)	76 (100)	61 (100)	54 (95)	152/166 (91)
Amalgissement				17 (18)	16 (19)						25 (44)	
Rash cutané	72/83 (96)	54 (87)	51 (71)	78 (82)	50 (60)	66 (86)	98 (94)	52 (79)	44 (58)	48 (79)	44 (77)	102/164 (62)
Arthralgies/Arthrites	90 (100)	62 (100)	64 (89)	95 (100)	81 (96)	67 (87)	93 (90)	66 (100)	55 (72)	49 (80)	54 (95)	138/166 (83)
Odynophagie	58/83 (70)	57 (92)	38 (53)	63 (66)	55 (66)	60 (78)	81 (78)	38 (58)	28 (37)	51 (84)	30 (53)	96/162 (59)
Myalgie	50/89 (86)	52 (84)		66 (70)	11 (13)	43 (56)		46 (70)	8 (13)	22 (36)	25 (44)	42/162 (26)
Adénopathies	59/86 (69)	46 (74)	32 (45)	35 (37)	28 (33)	35 (45)	69 (66)	36 (54)	29 (38)	32 (52)	34 (60)	72/161 (45)
Splénomégalie	56/86 (65)	34 (55)		40 (42)	24 (29)	22 (29)	HSMG 46 (44)	25 (38)	22 (29)	39 (64)	17 (30)	52/161 (32)
Hépatomégalie	42/87 (48)	27 (44)		43 (45)	32 (38)	9 (12)		27 (41)		13 (21)	12 (21)	
Pleurésie	11/89 (12)	33 (53)		21 (22)	8 (10)	9 (12)	31 (30)	12 (18)	18 (24)	7 (11)	10 (18)	6/161 (4)
Péricardite	9/87 (10)	23 (37)	15 (21)	8 (8)	10 (12)	2 (3)		9 (14)	15 (20)	6 (10)	11 (19)	5/161 (3)
Douleur abdominale		30 (48)			1 (1)	16 (21)		16 (24)		2 (3)	10 (18)	
Evolution												
Monocyclique				20 (21)	28 (33)			10/52 (20)	20 (26)		17 (30)	58/146 (40)
Polycyclique				16 (17)	28 (33)			21 /52 (40)	23 (30)		25 (44)	50/146 (34)
Articulaire				39 (41)	23 (27)			21/52 (40)	33 (43)		15 (26)	38/146 (26)
Hyperleucocytose >1000/mm3	80 (89)	58 (94)	64 (89)		69 (82)	63 (82)	102 (98)	52 (79)	69 (91)	49 (80)	39/54 (72)	131/165 (79)
PNN≥80%	74 (82)	55 (89)	38 (53)	60 (79)	35 (56)			54 (82)		36 (59)	39/50 (78)	118/165 (72)
Anémie	53 (59)	42 (68)			30 (36)	29 (38)	72 (69)	25 (38)	40 (53)	11 (18)	32/49 (65)	68/169 (40)
CRP élevée				87 (97)		52 (66)	86 (92)		74 (97)	52/52 (100)	49/51 (96)	151/165 (92)
VS élevée		62 (100)		89 (94)	79 (94)	44 (90)	100 (96)		73 (96)	60 (98)	24/25 (96)	
Hyperferritinémie >500µg/L	22/32 (69)		50 (69)	81 (89)	80 (95)	30 (97)	75 (72)	43 (70)	68 (89)	17/18 (94)	39/51 (76)	146/165 (89)
Ferritine glycosylée ≤20%			52 (72)								28/37 (76)	
Cytolyse hépatique	52/66 (79)	47 (76)	53 (74)	59 (64)	30 (36)	48 (62)	65 (62)	52 (79)	57 (75)	43 (70)	27/50 (54)	122/165 (74)
Facteur rhumatoïde négatif	84/89 (94)	58 (94)	71 (99)			63 (94)	99 (95)	66 (100)	72 (95)	57 (93)	49/49 (100)	131/164 (80)
AAN négatifs	82/88 (93)	58 (89)	66 (92)			69 (93)	104 (100)	60 (91)	69 (91)	55 (90)	4/52 (8)	121/163 (74)

AAN : anticorps anti-nucléaires ; CRP : protéine C réactive ; HSMG : hépatosplénomégalie ; VS : vitesse de sédimentation

Valeurs exprimées en nombre (pourcentage), médiane [rangs]

### 3.2. Biologie

Aucune anomalie biologique n'est spécifique de la maladie.

On retrouve de manière quasi-constante en phase active, un syndrome inflammatoire avec élévation de la CRP (protéine C réactive) et de la VS (vitesse de sédimentation). L'hyperleucocytose à PNN est présente dans 80% des cas. L'anémie inflammatoire (50%) et la thrombocytose (26%) sont fréquentes. Une cytolysé hépatique est présente dans 2/3 des cas.

Les examens immunologiques sont par définition, négatifs (3–14) : FR, anti-CCP, FAN, anti-ENA, ANCA, cryoglobuline, complément... Une hypergammaglobulinémie polyclonale, parfois importante peut s'observer lors des poussées (3).

L'hyperferritinémie supérieure à 1000 µg/L est un élément évocateur du diagnostic, en présence du tableau clinique, cependant la sensibilité n'est pas parfaite (Se : 67-80%). De plus, cette anomalie n'est pas spécifique (Sp : 36-41%). C'est un bon marqueur de l'activité de la maladie (82–84). Les valeurs observées sont beaucoup plus importantes que ne le voudrait le seul syndrome inflammatoire et des taux supérieurs à 10 000 ng/mL ne sont pas exceptionnels, pouvant être le témoin d'un SALH ou d'une cytolysé hépatique grave (53,82,85–90). La ferritinémie a un intérêt pour la surveillance et l'évolution de la maladie.

La ferritine glycosylée (FG) est généralement abaissée et un taux sérique inférieur à 20% est un élément important, proposé pour le diagnostic par Fautrel et al. comme critère diagnostique. Sa sensibilité (Se : 78%) et sa spécificité (Sp : 84%) sont meilleures que celles de l'hyperferritinémie (83). Une FG effondrée bien que non spécifique, a une forte valeur prédictive positive pour le SALH et la MSA (91). En pratique, c'est un examen spécialisé (laboratoire de Biochimie, hôpital Bichat) dont le délai de réponse est de plusieurs semaines. Il est donc d'intérêt limité à court terme.

La combinaison de ces deux paramètres semble avoir de meilleurs résultats. Fautrel et al. ont mis en évidence une spécificité de 93% pour la combinaison ferritine supérieure à 1000 µg/L et FG inférieure à 20% (83).

La PCT (procalcitonine) a été proposée comme biomarqueur d'infection bactérienne dans les maladies inflammatoires en cas de fièvre (92), mais il a été montré qu'elle était élevée dans la MSA lors des poussées (93,94). Certains auteurs ont essayé d'élever le seuil de PCT à 1,4 ng/mL pour différencier une infection d'une poussée de MSA (93). Ce biomarqueur piège peut donc contribuer à égarer le diagnostic vers un sepsis.

L'intérêt des examens anatomopathologiques (biopsie médullaire, ganglionnaire...) est de rechercher les diagnostics différentiels lorsque le tableau est atypique. Dans la MSA, ils montrent le plus souvent une inflammation non spécifique. Les examens médullaires montrent une inflammation réactionnelle non spécifique ou des signes d'hémophagocytose tissulaire (54,81).

Les radiographies standards ne sont pas utiles, elles sont le plus souvent normales, ou montrent des sèrites et/ou des érosions articulaires. Le scanner peut montrer des épanchements, des adénomégalies ou une hépato-splénomégalie mais permet surtout un diagnostic différentiel (95,96).

La tomographie par émissions de positons (TEP scanner), même si elle n'est pas validée, est de plus en plus utilisée dans le bilan de fièvres prolongées inexplicées. Dans une étude récente, un TEP scanner était réalisé chez 26 patients avec MSA et montrait une hyperactivité de la moelle osseuse et de la rate chez tous les patients. La SUV maximale moyenne des adénopathies était de  $4.12 \pm 2.24$  (97). Cet examen ne semble pas avoir d'utilité pour le diagnostic de MSA devant un tableau caractéristique.

**En pratique clinique,** la MSA est une maladie inflammatoire fébrile de présentation pseudo-infectieuse avec des manifestations d'allure virale (myalgies, arthralgies, odynophagie, éruption cutanée, cytolysé hépatique), une polynucléose neutrophile orientant vers une cause bactérienne, associée à des éléments « dysimmunitaires » (sérites, polyarthrites), et un syndrome tumoral (HSM, adénopathies) mimant une hémopathie. Le diagnostic doit être évoqué devant l'association des signes cliniques et la formule biologique (hyperleucocytose et hyperferritinémie).

Le problème le plus difficile est d'évoquer le diagnostic et de ne pas se fourvoyer dans la recherche d'une étiologie infectieuse ou tumorale. Le bilan infectieux doit être adapté aux données épidémiologiques et à la présentation clinique. L'antibiothérapie d'épreuve doit être fondée sur des hypothèses bactériologiques précises.

La recherche d'une étiologie tumorale pourra être approfondie sans urgence, en cas d'atypies surtout si la MSA survient après 40 ans et/ou si elle est réfractaire aux traitements habituels (98). Parfois, la néoplasie révélée par une pseudo-MSA ne se démasque que lors du suivi.

Les maladies auto-inflammatoires qui peuvent se révéler chez l'adulte jeune (TRAPS...) doivent aussi être écartées, si la sémiologie est compatible (épisodes régressifs et récurrents).

Le diagnostic de MSA est donc classiquement un diagnostic d'élimination. Des critères diagnostiques ont été proposés par Yamagushi et al. puis Fautrel et al. (*Tableau 2*). Les critères diagnostiques de Yamagushi et al. ont une sensibilité de 78,57% et une spécificité de 87,14% (84). Quant aux critères de Fautrel et al., ils ont une sensibilité de 80,6% et une spécificité de 98,5%, en incluant la FG et en excluant les diagnostics différentiels (5).

**Tableau 2. Critères diagnostiques de la MSA**

Yamaguchi et al.	Fautrel et al.
<p><u>Critères majeurs</u>  Fièvre à plus de 39°C depuis plus d'une semaine  Arthralgies depuis plus de deux semaines  Eruption cutanée typique : maculo-papuleuse, non prurigineux,  Hyperleucocytose &gt; ou = 10 000/mm<sup>3</sup> dont &gt; 80% de PNN</p> <p><u>Critères mineurs</u>  Pharyngite ou odynophagie  Adénopathies et/ou splénomégalie  Perturbation du bilan hépatique  Facteur rhumatoïde ou anticorps antinucléaires négatifs</p> <p><u>Critères d'exclusion</u>  Absence d'infection, particulièrement sepsis et infection virale à EBV  Absence de pathologie maligne, particulièrement un lymphome  Absence de maladie inflammatoire, particulièrement une PAN</p> <p><i>Diagnostic en présence de cinq critères dont deux critères majeurs et l'absence de critères d'exclusion</i></p>	<p><u>Critères majeurs</u>  Fièvre supérieure à 39°C  Arthralgies  Erythème transitoire  Pharyngite  Pourcentage de polynucléaires &gt; 80%  Ferritine glycosylée inférieure ou égale à 20%</p> <p><u>Critères mineurs</u>  Eruption cutanée typique  Hyperleucocytose &gt; ou = 10 000/mm<sup>3</sup></p> <p>Pas de critères d'exclusion</p> <p><i>Diagnostic en présence de quatre critères majeurs, ou trois critères majeurs et deux critères mineurs</i></p>

#### 4. Evolution

Classiquement, la MSA peut se présenter selon 3 profils évolutifs (3–14) :

- MSA monocyclique (30%) où l'évolution est favorable après une poussée unique qui peut durer plusieurs mois (médiane de 9 mois) ;
- MSA polycyclique (30%) avec plusieurs poussées systémiques et/ou articulaires entrecoupées de périodes de rémission, de durées variables (de plusieurs par an à des récides très sporadiques espacées de plusieurs années). La sévérité des poussées est variable et imprévisible et les manifestations cliniques présentes au moment des rechutes ne sont pas toujours identiques à celle de la phase initiale de la maladie ;
- MSA articulaire chronique (40%), caractérisée par un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant vers la destruction articulaire dont l'exemple type est l'ankylose carpienne ou « carpite fusionnante » (99,100).

La présentation diffère selon les séries et probablement selon la spécialité concernée. Les patients ayant une fièvre au premier plan seront davantage susceptibles d'être pris en charge en Infectiologie ou en Médecine Interne. A l'inverse, les patients rhumatologiques auront tendance à avoir des signes systémiques moins marqués.

Ces dernières années plusieurs travaux ont démontré l'efficacité des inhibiteurs de la voie de l'IL-1 et de l'IL-6, et certains auteurs proposent de distinguer deux phénotypes de MSA, d'évolution différente et qui pourraient bénéficier d'une démarche thérapeutique différente. Cette nouvelle distinction provient notamment d'études réalisées dans l'AJI (101,102) :

- les formes systémiques, qui regroupent les formes monocycliques et polycycliques. Elles sont caractérisées par une fièvre élevée et des signes cliniques en rapport avec l'activation macrophagique, avec un déséquilibre cytokinique en faveur de l'IL-1 $\beta$ , d'IL-18 et d'INF- $\gamma$  ;

- les formes articulaires chroniques, plus fréquentes chez la femme, avec la présence initiale d'arthrites qui peuvent être destructrices. L'activation macrophagique semble moins présente et le déséquilibre cytokinique se fait en faveur d'IL-6, de TNF- $\alpha$  et d'IL-17, en lien avec les PNN (103).

Classiquement le pronostic de la MSA est donc avant tout fonctionnel (retentissement de la fièvre, douleurs articulaires et menace structurale articulaire). Les facteurs pronostiques sont hétérogènes et globalement, l'évolution à long terme reste imprévisible. Les arthralgies et les synovites sont prédictives d'une évolution articulaire chronique (13,99,104). Inversement, une fièvre élevée (> 39,5°) sera plutôt prédictive d'une forme systémique, le plus souvent monocyclique (13). Le syndrome tumoral est le plus souvent associé à un SALH (53). Les rechutes seraient plus fréquentes en cas d'hyperleucocytose élevée (> 30 000/mm<sup>3</sup>), de CRP élevée (9,105). La thrombopénie est plus à risque de mortalité en cas de SALH (54). Le taux de ferritinémie est corrélé à l'activité de la maladie, associé à une évolution chronique, des rechutes fréquentes et un pronostic fonctionnel réservé (4,111–113). Une ferritine élevée, et une FG basse sont aussi corrélées à une récurrence du SALH (13,53,106).

## 5. Traitements

La MSA étant rare, le traitement repose à ce jour sur des connaissances empiriques et des travaux essentiellement rétrospectifs. Dans l'AJI en revanche, plusieurs essais prospectifs ont pu être menés (107–110).

### 5.1. Traitements conventionnels

#### 5.1.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS ont longtemps été prescrits en première ligne, mais dans deux études, leur efficacité était limitée, pour 15% des patients (10,13). Ils peuvent être utiles à l'étape diagnostique pour des formes pauci-symptomatiques ou dans les formes rhumatologiques. L'indométacine est alors la molécule de référence. L'utilisation des AINS pose des problèmes spécifiques. En effet, plusieurs observations de CIVD et/ou d'hépatites cytolytiques ont été rapportées le plus souvent lors d'un traitement par aspirine (3,70,100,111–115).

#### 5.1.2. Corticoïdes

La corticothérapie est actuellement le traitement de première ligne dans la MSA. La dexaméthasone et la répartition des doses en 2 prises ont aussi été proposés pour les patients initialement non répondeurs. Chez les patients les plus sévèrement atteints, elle peut être administrée sous forme de bolus intraveineux. L'efficacité clinique est souvent rapide, voire spectaculaire, confortant le clinicien dans son hypothèse diagnostique. La durée de la corticothérapie et ses modalités de décroissance ne sont pas établies. La moitié des patients évoluent vers une cortico-dépendance (13). Certains auteurs recommandent d'introduire précocement un traitement d'épargne cortisonique (105).

#### 5.1.4. Méthotrexate et ciclosporine

Le méthotrexate est le traitement d'épargne cortisonique le plus utilisé. Fautrel et al. avaient montré que des petites doses de méthotrexate (7,5-17,5mg/semaine) permettaient une rémission partielle chez 88% des patients et une rémission complète chez 69% des patients dans une série de 26 patients cortico-dépendants. Il semble efficace dans les formes systémiques et articulaires (116). Le principal inconvénient de ce traitement est son délai d'action.

La ciclosporine semble être aussi efficace que le méthotrexate, dans certains travaux rétrospectifs et observations (10,90,117). Elle a surtout été utilisée en phase aigüe par les auteurs japonais, particulièrement en cas de SALH (90,117). Les avantages de ce traitement sont sa rapidité d'action mais il est limité par ses effets indésirables et son caractère suspensif.

#### 5.1.5. Immunoglobulines intra-veineuses (IgIV)

Les IgIV sont une thérapie immunomodulatrice séduisante chez un patient grave chez qui se pose la question d'une pathologie infectieuse ou tumorale. Plusieurs cas cliniques ont rapporté l'efficacité des IgIV dans certaines situations (53,118–120). Dans deux séries, il a été montré une efficacité chez 8 patients sur 14 (119,121). Pour Kim et al., les IgIV n'améliorent pas l'évolution et le pronostic de la maladie (105). Les IgIV n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la MSA ou le SALH, qui ne font donc pas partie des indications reconnues.

### 5.2. Biothérapies

Les principales séries des biothérapies utilisées dans la MSA sont résumées dans le *Tableau 3*. Les données publiées sont essentiellement des séries rhumatologiques et, curieusement, non asiatiques.

#### 5.2.1. Anti-TNF $\alpha$

En 2002, une étude prospective a évalué l'éta nercept chez 12 patients ayant une MSA réfractaire. A 6 mois, aucun n'avaient atteint la rémission complète (122). De 2001 à 2004, 13 patients traités par infliximab pour une MSA chronique réfractaire ont été rapportés. Ce traitement permettait une épargne cortisonique et une amélioration des symptômes articulaires et systémiques, la rémission était obtenue chez 8 patients (123–125). En 2005, le Club Rhumatisme et Inflammation (CRI) rapportait 20 patients ayant des manifestations articulaires chroniques réfractaires traités par infliximab ou éta nercept. Cinq patients (dont 4 sous infliximab) étaient en rémission complète et 11 en rémission partielle (126). On dispose de peu de données sur l'adalimumab. L'existence de SALH déclenchés par l'adalimumab et l'éta nercept (127,128) feraient pour certains de l'infliximab la molécule de référence. Les anti-TNF semblent plutôt utiles dans les formes articulaires chroniques.

### 5.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'IL-1 $\beta$

L'anakinra est un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, utilisé dans les CAPS et autres syndromes auto-inflammatoires (129,130). Rundinskaya et al. en 2003, Vasques Gonghino et al. et Fitzgerald et al. en 2005 ont rapporté les 6 premiers cas de MSA réfractaires traités efficacement par anakinra (131,132). En 2007, deux autres séries totalisant 8 patients ont montré une bonne efficacité du traitement chez des patients multi-réfractaires (133,134). Le CRI a rapporté les deux principales séries de patients traités par anakinra (100mg par voie sous cutanée par jour). Plus de 75% des malades répondaient au moins transitoirement au traitement et une rémission complète était obtenue chez 60% et une rémission partielle chez 14% des patients. Les patients atteints de formes systémiques semblaient mieux répondre que ceux atteints de formes articulaires (135,136). L'anakinra est bien toléré, il permet une disparition rapide des symptômes et une épargne cortisonique. Chez l'enfant, le traitement est plus efficace s'il est introduit de façon précoce (135,137), et le consensus d'experts publié en 2012 fait de l'anakinra, un traitement de seconde ligne au cours de l'AJI (138). Cependant ce traitement est suspensif et l'arrêt entraîne irrémédiablement une rechute de la maladie. Pour le moment son introduction précoce n'est pas recommandée chez les adultes mais certains auteurs plaident en faveur de cette attitude (139). Laskari et al. ont rapportés 25 patients traités précocement par l'anakinra. La rémission complète était obtenue chez 21 patients au cours des 15 mois de suivi médian, mais la survenue d'infection sévères semblaient plus fréquentes (140). Dans un essai prospectif randomisé ouverte récent portant sur 22 MSA cortico-dépendantes, l'efficacité de l'anakinra semblait supérieure à celle du méthotrexate (141). La dernière et principale série rétrospective en 2015, portait sur 41 patients. Après un an de traitement, les arthralgies diminuaient de 87,8% à 41,5%, l'éruption cutanée de 58,5% à 7,3% et la fièvre de 78% à 22%. La dose de prednisone baissait de 20 à 5 mg/j (144). En cas de réponse insuffisante à l'anakinra, d'autres antagonistes de l'IL-1 semblent prometteurs comme le canakimumab qui peut s'administrer toutes les 8 semaines et le rilonacept qui peut s'administrer une fois par semaine. Ces deux molécules ont montré leur efficacité dans la MSA et l'AJI (110,142,143). Le principal inconvénient de ces molécules est leur coût prohibitif.

L'anakinra n'a pas l'AMM dans l'AJI ni dans la MSA mais est recommandé, sur avis d'expert, en 1<sup>ère</sup> intention en monothérapie ou en association avec le méthotrexate dans les formes systémiques de l'AJI.

### 5.2.4. Antagonistes de l'IL-6

L'IL-6 est élevée dans la MSA et constitue donc une cible thérapeutique potentielle. En 2011, Puéchal et al. ont rapporté une série de 14 patients avec une MSA réfractaire, traités par tocilizumab toutes les 2 à 4 semaines à la dose de 5-8mg/kg. Onze patients avaient une réponse complète à 6 mois, avec une réponse sur les symptômes articulaires et systémiques (145). En 2013, Cipriani et al. ont rapporté 11 patients ayant une MSA réfractaire, traités par tocilizumab 8mg/kg toutes les 4 semaines. Les patients avaient une réponse rapide et soutenue dans le temps après l'arrêt du traitement (146). Contrairement à l'anakinra, le tocilizumab semble avoir un effet persistant sur le maintien de la rémission après 6 mois d'arrêt. Une série rétrospective en 2014, portait sur 15 patients ayant une MSA réfractaire articulaire et traités par tocilizumab 8mg/kg toutes les 4 à 8 semaines. La moitié des patients avait déjà reçu une biothérapie (anti-

TNF- $\alpha$  ou anakinra). Après 12 mois de traitement, les signes articulaires ne persistaient que chez 34%, la fièvre chez 6% (contre 59% initialement), et l'éruption cutanée chez 6% (contre 59%). Les marqueurs biologiques de l'inflammation étaient normalisés. La dose médiane de prednisone baissait de 13,8 à 2,5mg/j (147). Une dernière série japonaise rapportée en 2015, portait sur 10 patients ayant une MSA réfractaire, traités par tocilizumab 8mg/kg toutes 2 à 8 semaines. Huit patients sur 10 avaient une disparition complète des symptômes à 6 mois, il persistait des arthralgies chez 2 patients. Aucun patient n'avait rechuté. La dose de prednisone était diminuée de 20 à 11 mg/j (148).

Le tocilizumab n'a l'AMM que dans l'AJI en association au méthotrexate ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate.

**Tableau 3. Revue des biothérapies utilisées dans la MSA réfractaire**

Ref	n	Age	Sex	Disease duration (years)	Type	Treatment, ever used	Type of treatment	Associated IS	Overall Reponse	Complete response	Side effects	Infection	Discontinued treatment	Time to response (days)	Follow up period (months)
<b>Anti TNF<math>\alpha</math></b>															
									<b>33/42 (79%)</b>	<b>20/42 (48%)</b>					
Husni et al, 2002 (122)	12	35,8	10 F/2 M	10,8	Syst (5), Art (7)	NA	etanercept	GC (9), AINS (2), MTX (5)	7/12 (58%)	7/12 (58%)	injection site reaction (1)	1		NA	6 (end of study)
Kraetsch et al, 2001 (124)	6	42,8	4 F/2 M	NA	both	GC (6), MTX (4), AZA (4), CYC (2), CSA (1)	infliximab	NA	6/6 (100%)	4/6 (67%)	infusion reaction (1)	0		NA	NA
Kokkinos et al, 2004 (125)	4	36,5	4 M	6	both	GC (4), AINS (3), MTX (3)	infliximab	GC (3), AINS (1), MTX (3)	4/4 (100%)	4/4 (100%)		0		57,8	NA
Fautrel et al, 2004 (126)	20	40,7		8,5	Syst (5), Art (15)	GC (20), MTX (20), SSZ (2), HCQ (6), Go (2), Dpeni (1), Thal (1), CSA (5), CYC (4), AZA (3), IgIV (5)	infliximab (15), etanercept (10)	GC (18), MTX (4), AZA (1), IgIV (1)	16/20 (80%) 2 intol	5/20 (25%)	neuritis optic (1), rash (1), cardiac failure (1)	0		NA	9,5 (median)
									<b>115/130 (88,5%)</b>	<b>83/108 (77%)</b>					
<b>Anti IL1</b>															
Fitzgerald et al, 2005 (132)	4	31,8	2 F/12 M	NA	NA	GC (3), MTX (2), ETA (2)	anakinra	NA	4/4 (100%)	4/4 (100%)		1	Pulmonary artery hypertension (1)	10	
Kalliolias, 2007 (133)	4	31,3	1 F/3 M	NA	NA	NA	anakinra	NA	4/4 (100%)	4/4 (100%)		0		21	NA
Kötter et al, 2007 (134)	4	32	3 F/1 M	1,5	NA	GC (4), MTX (4), HCQ (1), CSA (1), CYC (1), AZA (1), MMF (1), INF (1), ETA (1)	anakinra	NA	4/4 (100%)	4/4 (100%)		0		8,5	13,5 (median)
Lequérre et al, 2008 (135)	15	38,1	11 F/4 M	7,8	NA	GC (NA), MTX (15), ETA (7), INF (7), SLZ (2), LEF (1), ADA (2), Ritu (2), IgIV (5), Thal (2), CYC (1)	anakinra	MTX (10), MMF (1), Col (2)	11/15 (73%) 2 intol	9/15 (60%)	rash (1), injection site reaction (1)	2	Inefficacy (1), Side effects (2)	NA	16
Naumann, 2009 (149)	8	42,1	7 F/1 M	3,5	Syst (4), Art (4)	GC (8), MTX (8), LEF (4), CSA (2), TNF (5), CYC (1), AZA (1)	anakinra	NA	8/8 (100%)	8/8 (100%)				14	26,9
Nordström et al, 2012 (141)	12	39	6 F/6 M	1,2	NA	NA	anakinra	GC (12)	6/12 (50%)	NA	NA	NA	NA	NA	24 (end of study)
Giampietro et al, 2013 (136)	28	40,3	19 F/9 M	7	NA	GC (28), MTX (25), IgIV (8), CYC (2), TNF (23), Ritu (2)	anakinra	MTX (19), HCQ (1), AZA (1), MMF (1)	24/28 (86%) 2 intol	16/28 (57%)	injection site reaction	NA	Remission (3), side effects (2), lack of efficacy (2), flare (4), pregnant (1)	NA	16 (mean)
Laskari et al, 2013 (140)	25	32 (med)	12 F/13 M	0	NA	GC (17), TNF (4), other (4)	anakinra	MTX (13), CSA (1), LEF (1)	24/25 (96%)	21/25 (84%)		7	Inefficacy (2), rash (3)	NA	15 (median)
Liou et al, 2013 (150)	10					GC, other	anakinra	NA	10/10 (100%)	NA					
Cavalli et al, 2015 (151)	20	41,2	11 F/9 M	9,2	NA	GC (19), MTX (15), Col (2), HCQ (1), CSA (8), AZA (1)	anakinra	NA	20/20 (100%)	17/20 (85%)			Remission (2)	NA	60 (median)
Ortiz-Sanjuan et al, 2015 (144)	41	34,4	26 F/15 M	3,5	NA	MTX (32), LEF (7), CSA (4), CYC (2), SLZ (1), MMF (1), ETA (10), ADA (6), INF (9), TCZ (1)	anakinra	GC (40), MTX (24), HCQ (1)	NA, 2 intol	NA	Rash (2), injection site reaction (6)	2	Remission (1), side effects (5), lack of efficacy (7), pregnant (1)	NA	19 (median)
									<b>49/50 (98%)</b>	<b>25/35 (71,4%)</b>					
<b>Anti IL6</b>															
Puéchal et al, 2011 (145)	14	38,4	9 F/5 M	13,6	Art (14)	GC (14), MTX (14), ANA (14), TNF (12), other (7)	tocilizumab	GC (10), MTX (8), LEF (2)	14/14 (100%)	8/14 (57%)	necrotizing angiodermatitis (1), pain (1), hyperlipidemia (1), increased, alanine aminotransferase levels (1)	0		NA	6 (end of study)
Cipriani et al, 2013 (146)	11	46,5	6 F/5 M	6,1	Both	AINS (11), GC (11), MTX (11)	tocilizumab	GC (11), MTX (8)	11/11 (100%)	9/11 (81%)	injection site reaction (2), bronchitis (1)	1		NA	18 (end of study)
Elkayam et al, 2014 (152)	15	33	6 F/9 M	9	NA	NA	tocilizumab	GC (14)	14/15 (93,3%)	NA	0	0	Macrophage activation syndrome	NA	15,7 (mean)
Nishina et al, 2015 (148)	10	51	6 F/4 M	1,3	NA	GC (7), MTX (6)	tocilizumab	GC (9), MTX (3), TA (2), CSA (1)	10/10 (100%)	8/10 (80%)		1	Remission (4)	NA	31 (median)

ABA : abatacept ; ADA : adalimumab ; AINS : anti inflammatory systemic response ; ANA : anakinra ; Art : articular ; AZA : azathioprine ; Col : colchicin ; CR : complete response ; CSA : cyclosporine ; CYC : cyclophosphamide ; ETA : etanercept ; F : female ; GC : gluco-corticoid ; Go : gold ; HCQ : hydroxychloroquine ; IgIV : intravenous immunoglobulin ; IL : interleukin ; Indomet : indometacine ; INF : infliximab ; intol : intolerance ; IS : immunosuppressive therapy ; LEF : leflunomide ; M : male ; MMF : mycophenolate mofetil ; MTX : methotrexate ; NA : not available ; NR : no response ; PR : partial response ; Ref : reference ; Rin : ritolcept ; Ritu : rituximab ; SLZ : sulfasalazine ; syst : systemic ; TA : tacrolimus ; TCZ : tocilizumab ; Thal : thalidomide ; TNF : tumour necrosis factor

## 6. Complications viscérales de la MSA

La MSA est une maladie dont l'évolution est le plus souvent favorable avec un taux de mortalité spécifique de 0 à 3% en Europe et Amérique du Nord (4,13).

Cependant, certains patients peuvent développer des complications pouvant engager le pronostic vital.

Les infections compliquant les traitements immunosuppresseurs représentent la première cause de mortalité. L'amylose AA, qui complique les syndromes auto-inflammatoires mal contrôlés, est exceptionnelle (153).

Les travaux sur le pronostic de la MSA portent essentiellement sur l'évolution à long terme, avec le risque d'évolution vers une forme chronique articulaire destructrice ou la survenue de rechutes. Néanmoins, des complications viscérales graves, directement liées à la maladie peuvent survenir lors du diagnostic initial ou lors d'une rechute et elles ne sont pas si rares (13,154). A ce jour, aucune série n'a été publiée sur les complications viscérales graves de la MSA, alors que le diagnostic et la prise en charge de cette situation sont particulièrement délicats.

Dans ce travail de thèse, nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature des observations et séries d'atteintes viscérales graves dans la MSA chez les patients caucasiens et asiatiques (cf Patients et Méthodes). Celle-ci repose essentiellement sur 79 observations de patients ayant les éléments cardinaux de la MSA caractérisée par une fièvre chez 78 patients (98,7%), une éruption cutanée chez 66 (83,5%), une odynophagie chez 51 (64,6%) et des arthromyalgies chez 70 (88,6%). Les caractéristiques principales de ces formes graves de MSA sont rapportées dans les *Tableaux 4 et 5*. L'âge moyen était de 38 +/- 15 ans, il y avait plus de femmes (63,3%), et la poussée était inaugurale chez 62 patients (78%). On retrouvait une hyperleucocytose et une anémie inflammatoire, les plaquettes n'étaient pas très élevées ( $184 \times 10^9/\text{mL}$ ) en raison de la proportion importante de SALH dans la littérature. L'hyperferritinémie était en moyenne à 29 648 ng/mL. Les complications viscérales suivantes étaient retrouvées : 33 SALH (41,8%) ; 27 détresses respiratoires (34,2%) dont 6 SDRA (7,6%) ; 18 défaillances cardiaques (22,7%) dont 6 tamponnades (7,6%), 12 myocardites (15,2%) compliquées de 5 chocs cardiogéniques (6,3%) ; 16 DMV (20,3%) ; 13 microangiopathies thrombotiques (MAT) (16,5%) ; 4 hépatites fulminantes (5,1%) dont 2 nécessitant une transplantation hépatique ; 10 décès (12,7%). Les défaillances neurologiques et rénales s'observaient au cours d'autres complications viscérales : la DMV, le SALH, la MAT et plus rarement l'hépatite fulminante (24 atteintes neurologiques (30,4%) dont 9 dans le cadre d'une MAT, 7 d'une DMV, 3 d'un SALH et 2 d'une hépatite fulminante ; 17 insuffisances rénales aiguës dont 6 dans le cadre d'une DMV et 5 d'une MAT).

**Tableau 4. Caractéristiques cliniques et biologiques des MSA graves de la littérature**

Caractéristiques	Littérature n=79
Age	38 +/-15
Hommes	29 (36,7%)
Still connu	17 (21,5%)
Fièvre	78 (98,7%)
Eruption cutanée	66 (83,5%)
Odynophagie	51 (64,6%)
Arthromyalgies	70 (88,6%)
Leucocytes (x10 <sup>9</sup> /mL)	16,3+/-13,3
Hémoglobine (g/dL)	9,3+/-2,1
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /mL)	184,2+/-175,6
CRP (mg/L)	216,8+/-150,6
Ferritine (ng/mL)	29 648,8+/-40 028,2

CRP : protéine C activée ; Fréquence (%) ;

Moyenne +/- écart type

**Tableau 5. Défaillances et atteintes viscérales des MSA graves de la littérature**

Défaillances et atteintes viscérales	Littérature n=79
Pleurésie	29 (36,7%)
Détresse respiratoire	27 (34,2%)
	SDRA
	6 (7,6%)
SALH	33 (41,8%)
MAT	13 (16,5%)
CIVD	17 (21,5%)
Neurologique	24 (30,4%)
Choc	17 (21,5%)
	Cardiogénique
	5 (6,3%)
Cardiologique	
	Péricardite
	23 (29,1%)
	Tamponnade
	6 (7,6%)
	Myocardite
	12 (15,2%)
Hépatite (>3N)	36 (45,6%)
Hépatite fulminante	4 (5,1%)
IRA	17 (21,5%)
DMV	16 (20,3%)
Décès	10 (12,7%)

CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée ; DMV : défaillance multi-viscérale ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MAT : microangiopathie thrombotique ; SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu  
Fréquence (%)

## 6.1. Atteintes viscérales graves

### 6.1.1. SALH

Le SALH est la complication grave la plus fréquente de la MSA. Elle résulte d'une activation incontrôlée de lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages, avec production cytokinique majeure (INF- $\gamma$ , IL-18, IL-2, TNF- $\alpha$ ...). La MSA est avec le lupus érythémateux disséminé (LED), la maladie inflammatoire systémique la plus pourvoyeuse de SALH (54,155).

L'incidence dans la MSA est de 15% (13,53,55,89). La mortalité de cette complication est comprise entre 12 et 15%. Le pronostic semble donc meilleur que lors des SALH associés aux infections ou hémopathies maligne (13,53,89).

Le SALH est caractérisé par une fièvre élevée, une hépatosplénomégalie, des cytopénies, une hyperferritinémie, une fibrinopénie, une hypertriglycéridémie et des images d'hémophagocytose dans la moelle (inconstantes et non spécifiques). Le SALH est de diagnostic souvent difficile. Fardet et al ont récemment proposé un score diagnostique (HScore) basé sur 9 variables : immunodépression, fièvre élevée, organomégalie, cytopénies, ferritine, triglycérides, fibrinogène, élévation des aspartate-aminotransférases (ASAT) et image d'hémophagocytose dans la moelle (156) (*Tableaux 6 et 7*). Le SALH et la MSA ont plusieurs points communs sémiologiques : la fièvre, l'organomégalie, la cytolyse hépatique et l'hyperferritinémie. La discrimination entre SALH et MSA n'est pas aisée, avec la physiopathologie, en partie commune. Mazodier et al ont montré en 2005 une élévation de l'IL-18 sérique et une diminution de l'IL-18 BP dans le sérum des patients ayant un SALH comparativement à des témoins sains (157). De même plusieurs études ont montré un rôle majeur de l'IL-18 dans la MSA (26,45–48).

Dans la littérature les cas de SALH étaient traités avec efficacité par corticoïdes chez 17 patients sur 33 (55%), IgIV chez 8 patients sur 14 (57%), ciclosporine chez 9 patients sur 11 (81%), et anti IL-1 chez 2 patients sur 2 (100%) (53,89,90,106,155,158–171).

**Tableau 6. HScore**

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000)
Triglyceride (mmoles/liter)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (gm/liter)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (UI/liter)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

\* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (i.e., glucocorticoids, ciclosporine, azathioprine).

† Defined as a hemoglobin level of ≤9.2 gm/dl and/or a leukocyte count of ≤5,000/mm<sup>3</sup> and/or a platelet count of ≤110,000/mm<sup>3</sup>.

<b>Tableau 7. Probabilité de SALH selon le HScore*</b>	
<b>HScore</b>	<b>Probability of hemophagocytic syndrome, %</b>
90	<1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	<99

\* The best cutoff value for HScore was 169, corresponding to a sensitivity of 93%, a specificity of 86%, and accurate classification of 90% of the patients.

### 6.1.2. Complications pleuro-pulmonaires

L'atteinte pleuro-pulmonaire se traduit le plus souvent par un épanchement pleural uni ou bilatéral, généralement de petite ou moyenne abondance (3–13). Le liquide pleural est un exsudat et l'examen histologique de la plèvre ne montre qu'une inflammation aiguë non spécifique (4,15,172).

Une atteinte pulmonaire est observée chez 10 à 53% des patients atteints de MSA (3–13). L'imagerie n'est pas spécifique. Il s'agit d'infiltrats habituellement labiles, fréquemment bilatéraux (4,15,70,173,174). Cette atteinte est souvent asymptomatique et retrouvée fortuitement sur une imagerie pulmonaire systématique. Celle-ci peut mimer une infection et être à l'origine d'une errance diagnostique et thérapeutique. Les biopsies pulmonaires trans-bronchiques montrent des lésions de pneumopathie ou de fibrose interstitielle (4,70).

L'atteinte respiratoire peut se compliquer d'une défaillance respiratoire nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (USI) voire une assistance ventilatoire. Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été rapportés (89,164,175–178). Ces formes pulmonaires graves qui traduisent probablement une atteinte spécifique de la maladie doivent être distinguées des complications infectieuses liées au traitement.

Par ailleurs, plusieurs cas d'hypertension pulmonaire, survenant au cours de l'évolution de la MSA, ont été rapportés, et semblent être liés à une microangiopathie, également retrouvée dans le rein (179–183).

### 6.1.3. Complications cardio-circulatoires

Les complications cardiaques sont fréquentes et largement dominées par la péricardite (3 à 40% des patients) (3–13), parfois révélatrice de la maladie. Elle peut être révélée par une douleur thoracique ou être découverte fortuitement sur l'ECG, l'imagerie thoracique ou l'échographie

cardiaque. Elle s'accompagne fréquemment d'un épanchement pleural. Elle peut se compliquer d'une tamponnade (184–191). Le liquide péricardique est fréquemment séro-hématique, exsudatif, et la biopsie péricardique rarement effectuée ne montre qu'un aspect de péricardite aiguë non spécifique (192,193). Le retentissement sur les cavités droites peut parfois nécessiter un drainage mais dans plusieurs observations, le traitement par glucocorticoïdes a permis d'éviter le drainage. L'atteinte péricardique est le plus souvent inaugurale de la maladie mais elle peut récidiver et dans de rares cas évoluer vers une forme constrictive (112,194).

La MSA peut également se compliquer d'une atteinte myocardique (7%) souvent contemporaine d'une atteinte péricardique (195). L'échographie cardiaque montre alors une dysfonction cardiaque avec une altération de la fonction ventriculaire gauche. Dans une série récente de MSA, comparant 24 patients (série et littérature) ayant une myocardite à 52 patients sans myocardite, les patients ayant une myocardite étaient plus souvent des hommes (75% contre 30 à 50% d'hommes dans les séries de MSA) (4,7,13), ils semblaient être plus jeunes, l'hyperleucocytose et la ferritine étaient plus élevées, et il y avait moins d'arthrites chez les patients ayant une myocardite (195). La myocardite semble être une complication de la forme systémique de MSA. L'évolution est variable, quelques observations d'insuffisance cardiaque et choc cardiogénique ont été rapportées et les rares biopsies myocardiques effectuées n'ont montré qu'une inflammation diffuse non spécifique mononuclée parfois associée à une prolifération fibroblastiques et une hypertrophie de certaines fibres myocardiques (196–200). La tachycardie persistante, souvent constatée même en dehors des pics fébriles, pourrait traduire une forme mineure d'atteinte myocardique (114,201). On dispose pour l'heure de peu de données sur la valeur de l'IRM (imagerie par résonance magnétique) cardiaque dans la MSA. Dans la myocardite idiopathique, cet examen occupe une place croissante. L'œdème myocardique est spontanément visible sur les séquences pondérées T2, alors que l'injection de gadolinium permet, sur des séquences pondérées T1, de visualiser des zones d'hyperperfusion lors du premier passage, et des zones de fibrose ou de nécrose sur des séquences acquises environ dix minutes après l'injection. On parle alors de zones de rehaussement tardif comme dans les maladies inflammatoires (202). La présence simultanée d'anomalies T2 ou de zones d'hyperperfusion, traduisant l'inflammation, et de rehaussement tardif, permet de faire le diagnostic de myocardite avec une sensibilité de 67 %, donc imparfaite, et surtout une grande spécificité (91 %) (203). Le traitement de la myocardite de la MSA repose sur les corticoïdes, qui semblent être le plus souvent suffisants. L'effet pro-arythmogène des fortes doses de solumédrol intra-veineux doit les faire initier sous surveillance cardiologique continue. Les IgIV sembleraient intéressantes en cas de doute diagnostique avec une cause infectieuse mais elles peuvent entraîner une surcharge cardiaque et elles n'ont pas montré leur efficacité contre placebo dans la myocardite idiopathique (204).

Les lésions de l'endocarde sont exceptionnelles. L'étude histologique montre parfois une prolifération anarchique de néovaisseaux et une infiltration de cellules inflammatoires mononuclées ou de lésions fibreuses non spécifiques (194,205,206).

### 6.1.5. Autres

Les perturbations du bilan hépatique sont fréquentes dans la MSA et s'observent chez 40 à 80% des patients (3–13). Elle peut être spontanée, en l'absence de tout traitement hépato-toxique et témoigner d'une hépatopathie propre à la MSA. Elles sont en rapport direct avec la MSA, ou peuvent être secondaires à un traitement comme les AINS (15,70,207). Il s'agit le plus souvent d'une hépatite cytolytique, la cholestase étant plus rare. Les biopsies hépatiques pratiquées montraient un infiltrat inflammatoire plus ou moins marqué des espaces portes constitué de cellules mononuclées, lymphocytes et plasmocytes. Cet infiltrat peut pénétrer dans le lobule hépatique. Les lésions hépatocytaires sont en revanche plus rares (4,81). Lorsqu'elle est sévère, elle est le plus souvent associée à un SALH ou une défaillance multi-viscérale (54,167). Orr et al. ont publié un cas de transplantation hépatique pour une hépatite fulminante liée à un SALH compliquant une MSA (167). Des cas d'hépatites cytolytiques majeures compliquant un traitement par AINS ont été rapportés, tout particulièrement sous aspirine. Dans ces cas, la biopsie montrait alors une nécrose hépatocyttaire massive (4). Plus récemment, un cas d'hépatite toxique a été rapporté sous anti IL-1 (208). Cependant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë, non liés à un SALH ou un médicament ont été décrits, nécessitant parfois, là aussi, une transplantation hépatique (8,209–212).

Plusieurs observations de CIVD ont été rapportées et viennent le plus souvent compliquer une DMV, un SALH ou une hépatite cytolytique grave (111,169,198,213–216).

La survenue d'une MAT au cours de la MSA est plus rare mais retrouvée dans la littérature dès 1986 (217–232). Le tableau de MAT était franc avec une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et des troubles neurologiques chez 9 patients sur 13 (69%) et/ou une insuffisance rénale aiguë chez 5 patients sur 13 (38%). Il n'y avait pas de défaillances viscérales associées. La MAT était parfois confirmée sur des biopsies rénales ou autopsiques. Dans ces observations souvent anciennes, aucune donnée n'étaient disponibles concernant l'activité ADAMTS 13. L'association échanges plasmatiques (EP) et corticothérapie permettait une rémission dans la majorité des cas.

A l'extrême, les formes graves de MSA peuvent conduire à une défaillance multi-viscérale (DMV). Dans ces cas, la gravité de la situation peut masquer les signes de MSA. Les DMV semblent survenir dans un contexte de SALH associé (53,89,164,169,198,233–236).

## 7. Objectif

La MSA est une maladie de diagnostic difficile, qui se présente comme un tableau infectieux et dysimmunitaire.

Les études cliniques concernant la MSA se concentrent généralement sur les formes articulaires chroniques et/ou polycycliques, dont le pronostic est essentiellement fonctionnel. La possibilité d'atteintes viscérales graves est connue mais n'a jamais fait l'objet de travaux dédiés, à l'exception des myocardites et du SALH, en particulier au stade de défaillance viscérale conduisant en réanimation. Les connaissances disponibles à ce jour sur ces formes de MSA grave et que nous venons d'exposer, ne reposent que sur des observations isolées ou de petites séries focalisées sur une des facettes de cette maladie pléiomorphe.

L'objectif principal de cette thèse est donc d'étudier la présentation clinico-biologique et le profil évolutif à court terme des patients atteints de MSA compliquée d'une défaillance viscérale spécifique, ayant nécessité une prise en charge en USI et/ou de réanimation (à l'exclusion des conséquences d'affections intercurrentes, notamment infectieuses) et de les comparer à une population de patients ayant une MSA non compliquée.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité précoce des traitements (corticoïdes, IgIV, immunosuppresseurs, biothérapie) en USI.

# **PATIENTS ET METHODES**

## **1. Etude cas-témoins**

Cette étude rétrospective multicentrique nationale porte sur 20 patients ayant une MSA et hospitalisés en USI entre 1997 et 2014. Les investigateurs ont été contactés via le mailling de la *Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)* et la *Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)*.

La population contrôle était composée de patients hospitalisés au CHU de Nantes pour une MSA.

Tous les patients avaient une MSA définie selon les critères diagnostiques de Yamaguchi (84) et Fautrel (5) (*Tableau 2*).

Les critères d'exclusion étaient : l'âge inférieur à 18 ans, données insuffisantes, hospitalisation en unité de soins intensifs pour une complication non attribuable à la MSA.

Les données cliniques, biologiques, d'imagerie, de stratégies thérapeutiques et l'évolution étaient collectées de façon standardisée et analysées par le même investigateur (AW).

## **2. Revue de la littérature**

Nous avons réalisé une recherche informatique de publications en Anglais ou Français, de janvier 2000 à mars 2014. Les mots clés et Mesh terms suivants étaient utilisés : adult onset Still disease, adult onset Still's disease, adult-onset Still disease, adult-onset Still's disease ; associated with the following text : intensive care unit, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, coagulopathy, hemophagocytic syndrome, macrophage activation syndrome, disseminated intravascular coagulation, multiple organ dysfonctions, multiple organ failure, multi-organ failure, multi organ failure, renal failure, cerebral oedema, epilepticus, neurological manifestations, shock, severe systemic inflammatory response, acute distress respiratory syndrome, ARDS, respiratory failure, myocardial dysfunction, myocarditis, heart failure, tamponade, pericarditis, hepatic failure, liver failure, hepatic insufficiency, hepatitis, liver transplantation.

La bibliographie de tous les articles était analysée pour détecter une référence non identifiée dans la première recherche. Seuls les cas bien documentés, caucasiens ou asiatiques, étaient retenus.

Les données cliniques, biologiques, d'imagerie, de stratégies thérapeutiques et l'évolution étaient collectées et analysées par le même investigateur. La réponse favorable était définie par la sortie d'USI, en l'absence de décès.

## **3. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques étaient réalisées avec SPSS. Les médianes étaient comparées en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney et un test de Wilcoxon pour les données appariées. Les données catégorielles étaient comparées en utilisant un test exact de Fisher.

Tous les tests étaient bilatéraux et seule l'association à un  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

# **RESULTATS**

## **1. Phénotype clinico-biologique des MSA graves**

Vingt patients (8 femmes et 12 hommes) ayant une MSA avec atteintes viscérales graves et correspondant aux critères d'inclusion ont été inclus. Ces patients étaient suivis dans 10 centres entre 1997 et 2014 (Rennes, Morlaix, Vannes, Nantes, Paris HEGP, Paris Cochin, Paris La Croix St Simon, Paris Kremlin Bicêtre, Toulouse et Rouen). La médiane de suivi était de 3,5 ans (0-10). La plupart des patients étaient d'origine caucasienne (16/20, 80%). Deux patients (10%) étaient originaires d'Afrique du nord et 2 (10%) d'Afrique noire. L'âge médian était de 36 ans (18-64). Pour la plupart des patients, la poussée grave était inaugurale (90%). Les signes cliniques de la MSA étaient la fièvre (95%), l'éruption cutanée (65%), l'odynophagie (65%), les arthromyalgies (85%) et les organomégalies (55%). On retrouvait une hyperleucocytose, une anémie modérée, une cytolysé hépatique modérée prédominant sur les ASAT, un syndrome inflammatoire et une hyperferritinémie élevée avec une médiane de 29 110 ng/mL (*Tableau 8*).

## **2. Comparaison des MSA graves à l'entrée en USI avec les MSA non graves**

Quarante-quatre patients hospitalisés au CHU de Nantes entre 1997 et 2014 pour une MSA sans atteinte viscérale grave, ont été étudiés.. La médiane de suivi était de 4,2 ans (0-28,3). La majorité des patients était d'origine caucasienne (97,7%), un patient était d'origine asiatique (0,02%) et un patient d'Afrique noire (0,02%). A l'exception d'un patient, la poussée était inaugurale (97,7%). Il n'y avait pas de différence significative sur l'âge et sexe entre les deux groupes.

Nous avons comparé les caractéristiques clinico-biologiques des MSA graves au moment de l'hospitalisation en USI et les MSA non graves (*Tableau 8*). Le délai d'hospitalisation était plus court pour les patients qui ont développé une atteinte grave. Les MSA non graves avaient plus d'arthralgies et d'arthrites que les MSA graves. Il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution à long terme. De façon attendue, il y avait davantage d'atteintes viscérales dans les MSA graves (pneumopathies, sérites, insuffisance rénale et hépatite) et la fréquence cardiaque était plus élevée. La CRP était également plus élevée chez les MSA graves. La ferritinémie antérieure au transfert en USI était comparable entre les deux groupes alors qu'elle était nettement plus élevée en USI (*Figure 2*). La leucocytose avant le transfert en USI était aussi comparable entre les deux groupes mais nettement plus élevée en USI (*Figure 2*). On notera qu'en USI, certaines valeurs des leucocytes étaient très élevées alors que d'autres, étaient au contraire basses, inférieures à  $10 \times 10^9/\text{mL}$ . L'hémoglobine était plus basse dans les MSA graves, ainsi que le TP. Il n'y avait pas de différence concernant le taux de plaquettes.

**Tableau 8. Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des MSA graves à l'entrée en soins intensifs et des MSA non graves**

	Graves n=20	Non graves n=44	p
Age	36 (18-64)	40,5 (18-79)	0,065
Hommes	12 (60%)	19 (43,2%)	0,283
Still connu	2 (10%)	1 (2,3%)	0,228
Délai d'hospitalisation	10 (1-61)	20 (1-85)	<b>0,007</b>
Fièvre	19 (95%)	43/43 (100%)	0,317
Eruption cutanée	13 (65%)	37/43 (86%)	0,092
Odynophagie	13 (65%)	36/43 (83,7%)	1
Arthromyalgies	17 (85%)	39/43 (90,7%)	0,377
Arthralgies	10 (50%)	36/43 (83,7%)	<b>0,013</b>
Arthrites	3 (15%)	21/43 (48,8%)	<b>0,012</b>
Myalgies	11 (55%)	23/43 (53,5%)	1
HMG	11 (55%)	13/41 (31,7%)	0,099
SMG	9 (45%)	8/41 (19,5%)	0,066
ADP	10 (50%)	14/41 (34,1%)	0,273
Pleurésie	11 (55%)	7/41 (17,1%)	<b>0,006</b>
Péricardite	10 (50%)	8/41 (19,5%)	<b>0,019</b>
Pneumopathie	11 (55%)	2/41 (4,9%)	<b>&lt;0,0001</b>
Hépatite <sup>a</sup>	10 (50%)	6/33 (18,2%)	<b>0,013</b>
Température (°C)	39 (36-40)	39 (37-41)	0,1
Fréquence cardiaque (/min)	108,5 (73-150)	95 (70-125)	<b>0,041</b>
Leucocytes (x10 <sup>9</sup> /mL)	22 (8-32)	12 (2-35)	<b>0,01</b>
Hémoglobine (g/dL)	10 (8-13)	11 (9-14)	<b>0,04</b>
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /mL)	277 (42-517)	271 (88-608)	0,384
TP (%)	55,5 (25-90)	81 (39-123)	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinogène (g/L)	3,8 (1,1-7,1)		
ASAT (UI/L)	85,5 (31-2963)	51,5 (13-280)	<b>0,011</b>
ALAT (UI/L)	50 (8-821)	37,5 (6-433)	0,495
Créatinine (µmol/L)	92 (36-580)	71 (49-314)	<b>0,045</b>
CRP (mg/L)	328 (100-495)	151 (3-416)	<b>0,001</b>
Ferritine (ng/mL)	29 110 (2 287-554 944)	6 680 (117-49 997)	<b>0,001</b>
Evolution			
monocyclique	10/18 (55,6%)	19/43 (44,2%)	0,575
polycyclique	6/18 (33,3%)	12/43 (27,9%)	0,761
articulaire	2/18 (11,1%)	12/43 (27,9%)	0,197

ADP : adénopathies ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; CRP : protéine C activée ; HMG : hépatomégalie ; SMG : splénomégalie ; TP : taux de prothrombine

<sup>a</sup> cytolysse hépatique ≥ 3N

Fréquence (%); Médiane (min-max)

### 3. Comparaison à l'entrée en hospitalisation

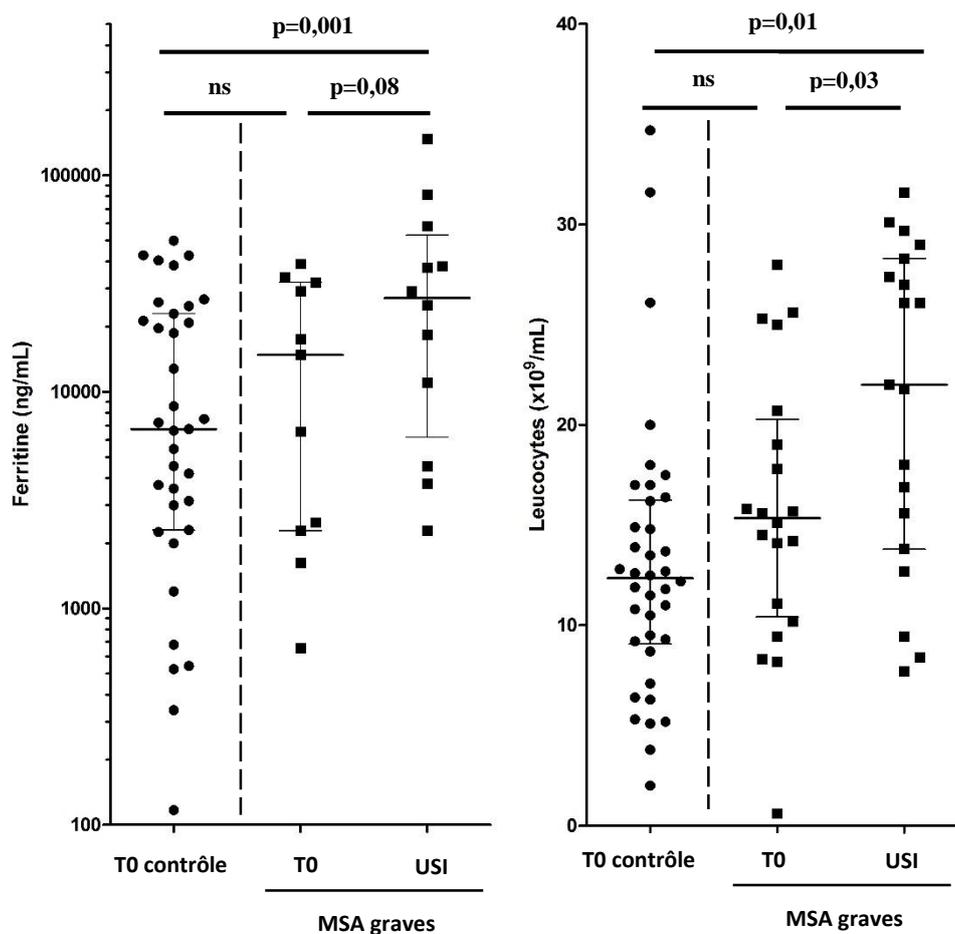
Nous avons comparé les patients à l'entrée en hospitalisation, c'est à dire avant que les MSA graves n'aient développé la/les défaillance(s) les conduisant en USI (Tableau 9). Les MSA graves avaient significativement plus de pneumopathies. La fréquence cardiaque était déjà plus élevée chez les MSA graves, ainsi que le syndrome inflammatoire. Il n'y avait pas de différence sur les sérums. Il n'y avait pas de différences sur le reste de la biologie, notamment la numération formule sanguine (Figure 2), l'hémostase, la ferritinémie (Figure 2), la fonction hépatique et rénale.

**Tableau 9. Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques à l'entrée en hospitalisation des MSA graves et non graves**

	Graves (n=20)	Non graves (n=41)	p
Pneumopathie	7 (35%)	2 (4,9%)	<b>0,004</b>
Pleurésie	5 (25%)	7 (17,1%)	0,505
Péricardite	3 (15%)	8 (19,5%)	0,481
Température (°C)	39 (36-40)	39 (37-41)	0,086
Fréquence cardiaque (/min)	108,5 (73-150)	95 (70-125)	<b>0,038</b>
Leucocytes (x10 <sup>9</sup> /mL)	16 (1-28)	12 (2-35)	0,064
Hémoglobine (g/dL)	12 (10-14)	11 (9-14)	0,177
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /mL)	262 (142-521)	271 (88-608)	0,744
TP (%)	70,5 (40-110)	81 (39-123)	0,2
ASAT (UI/L)	50,5 (14-615)	51,5 (13-280)	0,864
ALAT (UI/L)	33,5 (7-430)	37,5 (6-433)	0,815
Créatinine (µmol/L)	73 (46-274)	71 (49-314)	0,707
Clairance CKD EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	112,5 (20-145)	99 (19-148)	0,404
CRP (mg/L)	272 (61-495)	151 (3-416)	<b>0,008</b>
Ferritine (ng/mL)	17 559 (655-147 568)	6 680 (117-49 997)	0,210

ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration ; CRP : protéine C activée ; min : minutes ; TP : taux de prothrombine

Fréquence (%) ; Médiane (min-max)

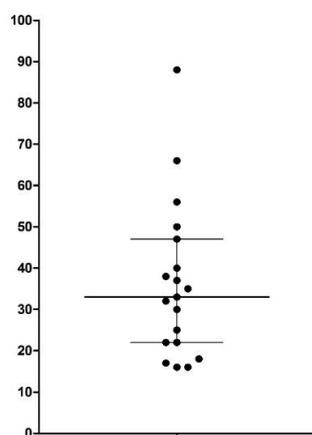


**Figure 2. Comparaison du taux de ferritinémie et du nombre de leucocytes entre les MSA graves et les contrôles**

T0 : temps zéro ; ns : non significatif ; USI : unité de soins intensifs

#### 4. Atteintes viscérales graves et défaillances

La médiane d'IGS II (indice de gravité simplifié II) (*Annexe I*) était de 33 (16-88) soit une mortalité prédite de 14% (*Figure 3*).



**Figure 3. Taux d'IGS II (indice de gravité simplifié II) sur 163**

Les atteintes viscérales graves de la cohorte sont résumées dans le *Tableau 10*.

**Tableau 10. Défaillances et atteintes viscérales des MSA graves**

		Série n=20
Pleurésie		11 (55%)
Détresse respiratoire		15 (75%)
SALH		7 (35%)
MAT		1 (5%)
CIVD		10 (50%)
Neuro		5 (25%)
Choc		10 (50%)
Cardiologique		
	Péricardite	10 (50%)
	Tamponnade	3 (16%)
	Myocardite	8 (40%)
Hépatite <sup>a</sup>		3 (15%)
Insuffisance rénale <sup>b</sup>		7 (35%)
DMV		7 (35%)
Décès		2 (10%)
Assistance respiratoire		15 (75%)
	VNI	4 (20%)
	Intubation	11 (55%)
Amines		11 (55%)
	Noradrénaline	8 (40%)
	Dobutamine	5 (25%)
Dialyse		7 (35%)

*CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; DMV : défaillance multi-viscérale ; MAT : microangiopathie thrombotique ; SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; TP : temps de prothrombinase ; VNI : ventilation non invasive*

<sup>a</sup> TP inférieur à 50% et/ou troubles de la conscience

<sup>b</sup> clairance CKD-EPI  $\leq$  60ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Fréquence (%); Médiane (min-max)

#### 4.1. Atteinte cardio-circulatoire

Les péricardites étaient retrouvées dans la moitié des MSA graves. L'atteinte cardiaque grave était de deux types : la tamponnade et la myocardite.

Trois patients avaient présenté une tamponnade (16%), dont deux nécessitaient un drainage péricardique.

Une myocardite était présente chez 8 patients (40%). La médiane de fraction d'éjection du ventricule gauche était de 45% (25-50). On retrouvait une tachycardie ou des anomalies non spécifiques du segment ST. Aucun patient n'avait de trouble du rythme. Un patient avait une confirmation de la myocardite par IRM et un autre par une biopsie myocardique. Pour 4 patients (20%) elle était compliquée d'un choc d'origine cardiogénique, et pour 1 (5%) d'un choc mixte (hémodynamique et cardiogénique). Tous les patients ayant un choc cardiogénique ont nécessité des amines (pour 4 de la dobutamine, avec pour 1 de la noradrénaline). La durée médiane de besoin en dobutamine était de 3 jours (2-8). Un patient a nécessité une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) pendant 7 jours.

Dix patients (50%) présentaient un état de choc. Dans 5 cas il s'agissait d'un choc non cardiogéniques, associés pour 4 patients sur 5 (80%) à une DMV. Ces patients nécessitaient de la noradrénaline pendant une durée médiane de 8 jours (2-15).

Nous avons comparé les patients ayant une myocardite (en incluant les myocardites graves et non graves) avec les patients n'ayant pas de myocardite (*Tableau 11*).

Les patients ayant une myocardite étaient plus jeunes. Il n'y avait pas de différence de sex ratio. Le délai d'hospitalisation était plus court pour les patients ayant une myocardite. Les symptômes étaient les mêmes entre les deux groupes. Le syndrome inflammatoire était plus important chez les patients ayant une myocardite alors que la cytolysé hépatique était moins élevée.

**Tableau 11. Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec ou sans myocardite**

	Myocardite (n=11)	Sans myocardite (n=50)	p
Age	29 (18-52)	43 (18-79)	<b>0,013</b>
Hommes	8 (72,7%)	22 (84%)	ns
Délai d'hospitalisation	10 (1-15)	18 (1-773)	<b>0,024</b>
Fièvre	11 (100%)	49 (98%)	ns
Eruption cutanée	7 (63,6%)	41 (82%)	ns
Odynophagie	8 (72,7%)	32 (64%)	ns
Arthromyalgies	10 (90,9%)	44 (88%)	ns
Arthralgies	7 (63,6%)	ns	ns
Arthrites	2 (18,2%)	ns	ns
Myalgies	8 (72,7%)	ns	ns
Hépatomégalie	6 (54,5%)	19 (38%)	ns
Splénomégalie	6 (54,5%)	12 (24%)	ns
Adénopathies	4 (36,4%)	19 (38%)	ns
Pleurésie	1 (9,1%)	9 (18%)	ns
Péricardite	2 (18,2%)	9 (18%)	ns
Température (°C)	39 (37-41)	39 (36-41)	ns
Fréquence cardiaque (/min)	105 (73-120)	100 (70-150)	ns
Leucocytes (x10 <sup>9</sup> /mL)	15,6 (8-25)	12,9 (1-35)	ns
Hémoglobine (g/dL)	12 (10-14)	11 (9-14)	ns
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /mL)	252 (170-521)	269 (88-608)	ns
TP (%)	70 (52-92)	79 (39-123)	ns
ASAT (UI/L)	24,5 (14-273)	53,5 (13-280)	<b>0,028</b>
ALAT (UI/L)	11 (5-242)	35 (6-433)	<b>0,035</b>
Créatinine (µmol/L)	69 (46-91)	72 (3-314)	ns
CRP (mg/L)	272 (177-495)	149 (3-493)	<b>0,011</b>
Ferritine (ng/mL)	8694 (433-147168)	7210 (117-49997)	ns
Evolution			
Monocyclique	5 (45,5%)	24/47 (51,1%)	ns
Polycyclique	5 (45,5%)	12/47 (25,5%)	ns
Articulaire	1 (9,1%)	11/47 (23,4%)	ns

ADP : adénopathies ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; CRP : protéine C activée ; HMG : hépatomégalie ; ns : non significatif ; SMG : splénomégalie ; TP : taux de prothrombine

Fréquence (%) ; Médiane (min-max)

#### 4.3. Atteinte pleuro-pulmonaire

Une pleurésie était retrouvée chez 11 patients (55%), dont un seul a nécessité un drainage. On observait des images pulmonaires chez 12 patients (60%). Ces images étaient de plusieurs types : une condensation chez 6 patients (30%), des micronodules chez 3 patients (15%), un syndrome interstitiel chez 2 patients (10%) et sans précision pour le dernier.

Une détresse respiratoire était présente chez 15 patients (75%) compliquée d'un SDRA chez 2 patients. La ventilation mécanique a été nécessaire chez 15 patients (75%), par une VNI (ventilation non invasive) chez 4 patients (20%) ou par une intubation chez 11 patients (55%). Les deux patients ayant un SDRA nécessitaient une curarisation et un décubitus ventral. Quatre patients ont eu des difficultés de sevrage ventilatoire nécessitant une trachéotomie (20%).

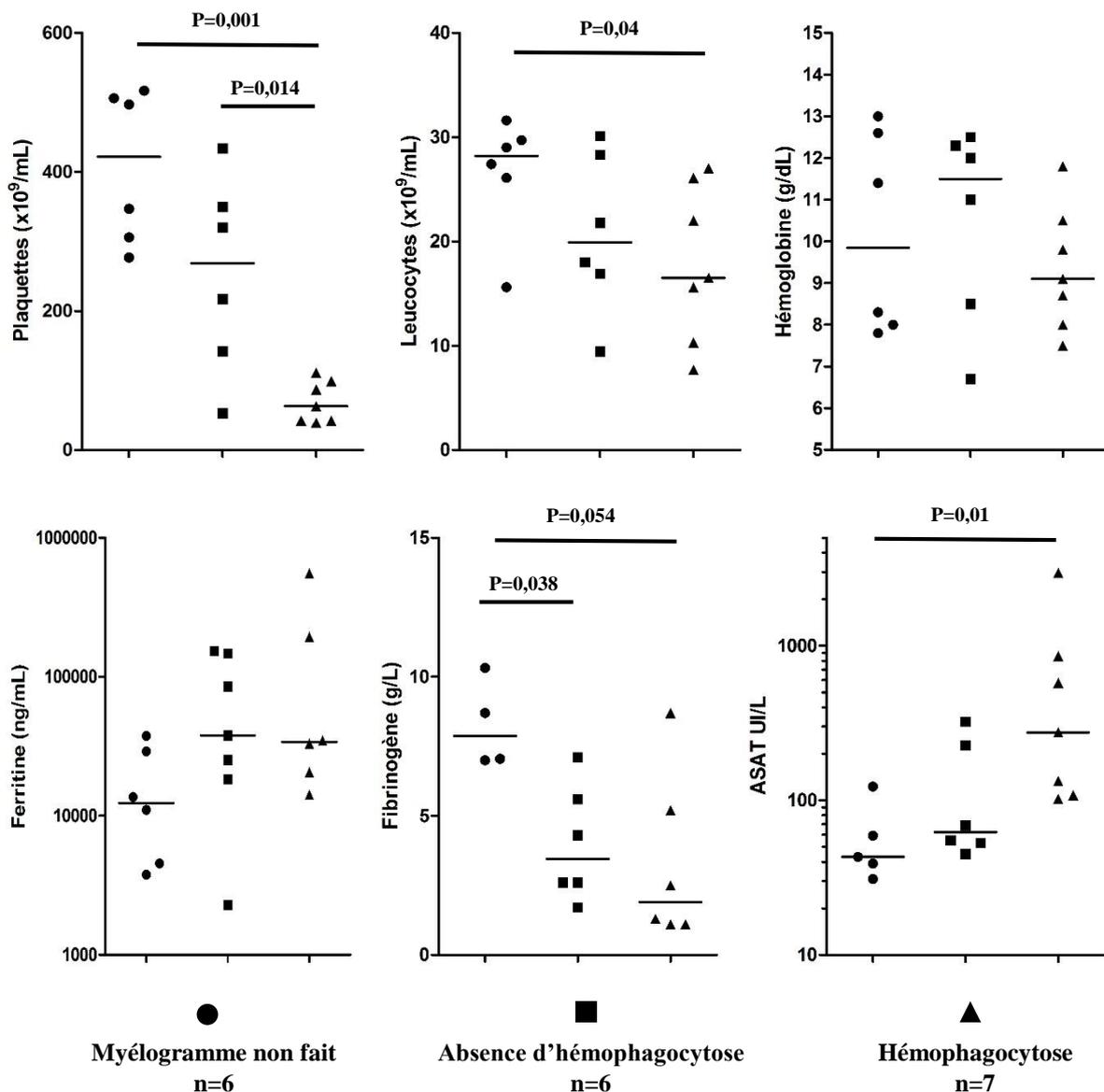
#### 4.4. Atteinte de l'hémostase

Une CIVD était retrouvée chez 10 patients (50%), dont 6 avaient une DMV (60%), 2 une hépatite grave sans DMV (20%), 1 une myocardite et 1 une détresse respiratoire aiguë. Plusieurs complications sont survenues liées à des troubles de l'hémostase : nécroses cutanées chez 2 patients (10%) et hémorragies chez 5 patients (25%).

Un patient a présenté une MAT (5%), avec une anémie hémolytique et une thrombopénie. La MAT était confirmé par la biopsie rénale. Elle s'était compliquée d'un état de mal épileptique et d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à la dialyse. L'activité ADAMTS 13 était à 35%.

#### 4.5. SALH

Le SALH se définit par une bicytopénie dans un contexte fébrile. Dix-neuf patients avaient une anémie modérée, d'allure inflammatoire (*Figure 4*). Aucun n'était leucopénique. Huit patients avaient une thrombopénie inférieure à  $150 \times 10^9/\text{mL}$ . La comparaison de la biologie en fonction des examens médullaires montre que la thrombopénie était le meilleur reflet de l'existence d'un SALH. La fibrinopénie et la cytolyse hépatique étaient aussi à moindre mesure des marqueurs du SALH. A l'inverse, le taux de ferritinémie n'était pas corrélé aux données médullaires.



**Figure 4. Corrélation entre les anomalies biologiques caractéristiques du SALH et les explorations médullaires**

#### 4.6. Autres

Une atteinte neurologique était retrouvée chez 5 patients (25%). Deux patients ont présenté des convulsions, dont un dans le cadre d'une MAT et un dans un contexte d'antécédent d'épilepsie. Un patient présentait une confusion et un autre un œdème cérébral (responsable d'un décès) dans le cadre d'une DMV. Le dernier patient avait une encéphalopathie hépatique.

Une insuffisance rénale aiguë avec une clairance CKD-EPI inférieure à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> était présente chez 7 patients (35%), la créatinine médiane de ces patients était de 337µmol/L (233-580). Tous ces patients nécessitaient une dialyse pendant une durée médiane de 8 jours (4-30). Cette insuffisance rénale aiguë entraînait dans le cadre d'une DMV pour 6 patients (85,7%) et une MAT pour un patient (14,3%).

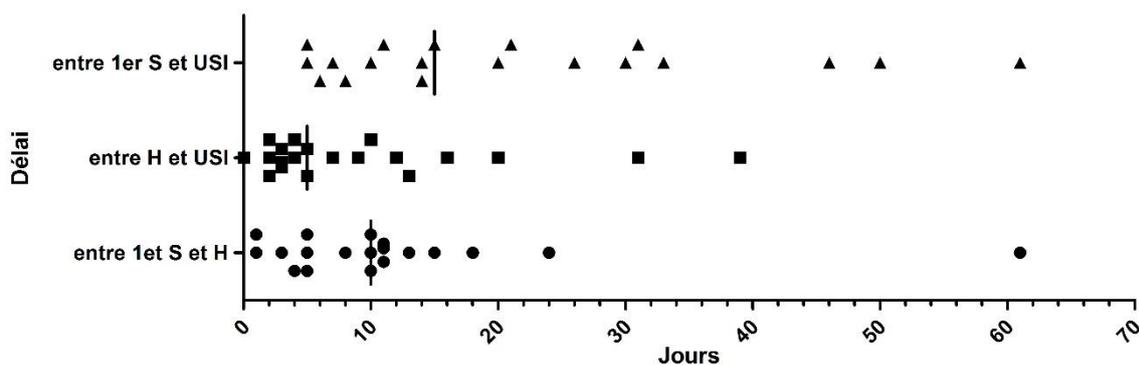
Une hépatite cytolitique définie par des transaminases supérieures à 3 fois la normale était retrouvée chez 10 patients (50%). Celle-ci prédominait sur les ASAT. Un patient avait une hépatite grave avec une encéphalopathie hépatique, associées à une myocardite, et deux avaient une hépatite sévère avec un TP inférieur à 50%, dont une survenait au cours d'un choc non cardiogénique et l'autre d'une DMV. Aucune n'a nécessité de transplantation hépatique.

Une DMV était retrouvée chez 7 patients (35%), dans un contexte de SALH pour 5 patients (71,4%). Deux patients décédaient (10%) d'un SALH. La mortalité du SALH était de 25% (2/8).

## 5. Prise en charge des MSA graves en unité de soins intensifs et au décours

### 5.1. Série

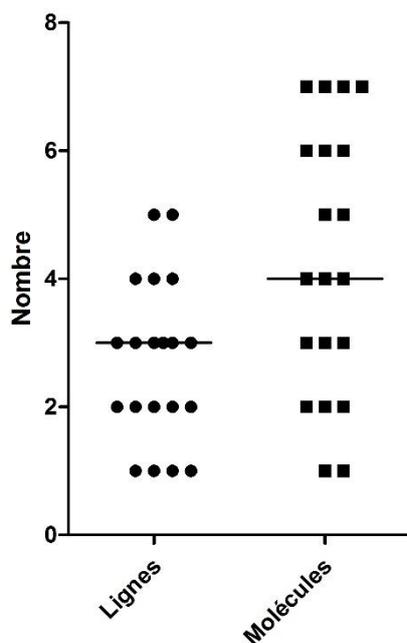
Le délai médian entre l'apparition des 1<sup>ers</sup> symptômes et l'hospitalisation était de 10 jours (1-61). Le délai entre les 1<sup>ers</sup> symptômes et la prise en charge en USI était de 14,5 jours (5-61). Le délai entre l'entrée en hospitalisation et en USI était de 4 jours (0-39) (*Figure 5*).



**Figure 5. Délai de prise en charge**

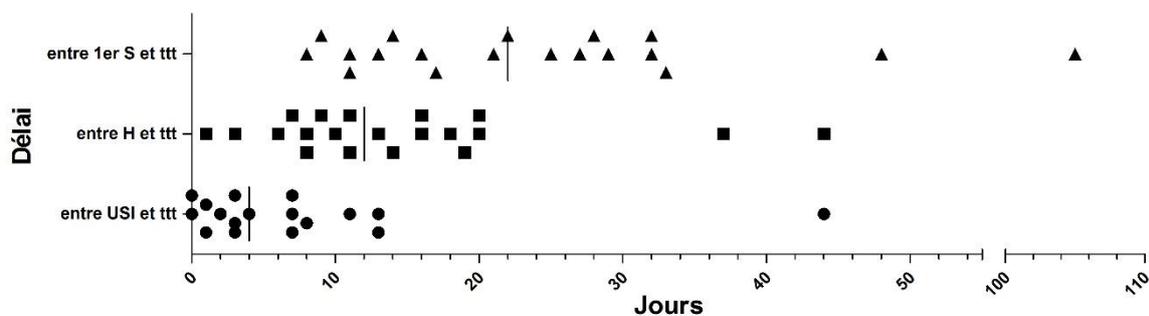
*1<sup>er</sup> : premier symptôme ; H : hospitalisation ; ttt : traitement ; USI : unité de soins intensifs*

De façon attendue, tous les patients avaient reçu des antibiotiques dans l'hypothèse d'une pathologie infectieuse. Le nombre médian de lignes d'antibiothérapie avant l'introduction du traitement de la MSA était de 3 (1-5) (*Figure 6*). Le nombre médian de molécules d'antibiotiques utilisées était de 4 (1-7). Il n'y avait pas de corrélation entre le nombre d'antibiotiques et les délais de traitement.



**Figure 6. Nombre de lignes et de molécules d’antibiothérapie avant l’introduction du traitement de la MSA.**

L’immense majorité des patients n’étaient pas traités pour la MSA avant leur entrée en USI (17/20, 85%) (Figure 7). Le traitement était débuté plus de 48 heures après leur admission en USI pour 12 patients sur 20 (60%). Le dernier patient ne sera traité qu’après 44 jours de soins de support.



**Figure 7. Délai d’introduction du traitement pour la MSA.**

*1<sup>er</sup> : premier symptôme ; H : hospitalisation ; ttt : traitement ; USI : unité de soins intensifs*

La Figure 8 décrit l’efficacité des traitements utilisés à la phase aiguë, en 1ère ligne ou en rattrapage, ainsi que le type et le délai de réponse. Tous les patients recevaient des corticoïdes en première intention dont 10 patients sous la forme de bolus (50%). Pour 10 patients (50%), les corticoïdes suffisaient à induire une réponse permettant la sortie d’USI et ce avec une médiane de 6 jours (1-36). L’intensification thérapeutique était souvent réalisée après plusieurs jours de réponse insuffisante à la corticothérapie (figure 8). Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne le plus fréquemment utilisé était les IgIV (6/10, 60%), puis l’anti IL-1 (2/10, 20%), la ciclosporine et

le VP16 (1/20, 10%). L'analyse poolée de l'efficacité des traitements (1ère ligne ou rattrapage) est résumée dans le *Tableau 12*. Les IgIV étaient peu ou pas efficaces, à l'inverse de l'anti IL-1 qui avait une efficacité remarquable avec une médiane de réponse de 4,5 jours (3-15). Le VP16 était utilisé chez 3 patients ayant un SALH.

**Tableau 12. Traitements de la phase aiguë des MSA graves**

Série n=20		
Traitements	Nombre	Efficacité
Corticoïdes	20 (100%)	10 (50%)
IgIV	6 (32%)	1 (16,6%)
Ciclosporine	3 (15%)	1 (33,3%)
Anti IL-1	5 (25%)	4 (80%)
VP16*	3 (15%)	2 (66,7%)

\* Patients ayant un SALH

IgIV : immunoglobulines intra-veineuses ; IL-1 : interleukine-1 ; VP : vepeside

Les patients ayant une myocardite recevaient pour la moitié une corticothérapie seule (4/8, 50%) avec une efficacité de 100% et pour l'autre moitié une corticothérapie associée à des IgIV (4/8, 50%), avec une efficacité de 25% (1/4). Trois patients recevront un autre traitement par la suite : un de la ciclosporine, un de l'anti-IL1 et un autre du VP16.

Le patient atteint de MAT a été traité par corticothérapie et EP, qui ont permis une amélioration, toutefois insuffisante. Un anti-IL1 a dû être introduit.

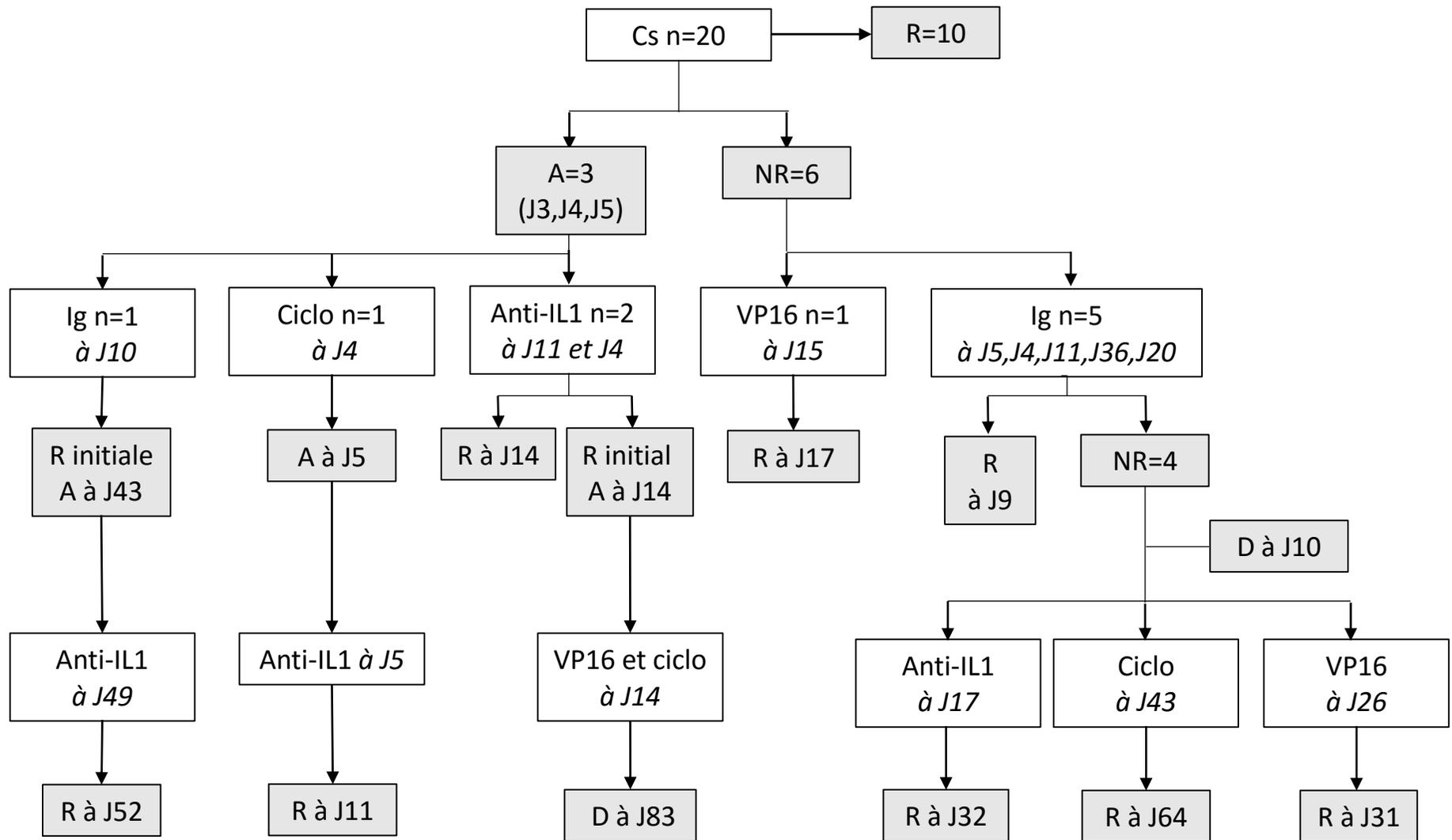
Parmi les 7 patients avec SALH, les corticoïdes étaient suffisants pour seulement un patient. En 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, les IgIV étaient inefficaces pour 3 patients sur 3. Pour ces 3 patients, du VP16 a été utilisé dans 1 cas, et l'anti-IL1 pour les 2 autres. Deux patients décédaient après avoir reçu, pour un des corticoïdes puis des IgIV, pour l'autre des corticoïdes, du VP16, de l'anti IL-1 et de la ciclosporine.

La durée médiane d'hospitalisation en USI était de 13 jours (2-82).

**1<sup>ère</sup> ligne n=20**

**2<sup>ème</sup> ligne n=10**

**3<sup>ème</sup> ligne n=6**



**Figure 8. Traitement des MSA graves, avec type et délai de réponse.**

*A : aggravation ; Cs : corticoïdes ; ciclo : ciclosporine ; D : décès ; Ig : immunoglobulines intra-veineuses ; J : jour ; NR : non répondeur ; R : répondeur ; VP16 : vépéside*

## 5.2. Revue de la littérature

Pour essayer de corroborer nos résultats, nous avons analysé les traitements utilisés dans les MSA graves de la littérature (*Tableau 13*). La majorité des patients étaient traités initialement par une corticothérapie (71/79, 90%), Les patients non traités par corticoïdes en première intention ont reçu des IgIV (n=4), du cyclophosphamide (n=1) et un anti-TNF $\alpha$  (n=1). Les corticoïdes utilisés en monothérapie (94,9%), permettaient une résolution des symptômes dans 51 cas (68%). Les IgIV ont été considérés comme efficaces dans seulement 50% des cas. Lorsque la ciclosporine ou l'anti IL1 étaient utilisés, cela permettait une résolution des symptômes dans la majorité des cas. Cependant, nous n'avons retrouvé que 4 observations de patients traités par anti IL-1. Le VP16 n'était jamais utilisé, même en cas de SALH.

**Tableau 13. Traitements de la phase aigüe des MSA graves de la littérature**

Traitements		Littérature n=79	
		Nombre	Efficacité
Corticoïdes	En monothérapie	75	51 (68%)
IgIV		21	10 (47,6%)
	En monothérapie	9	5 (55,6%)
Ciclosporine		15	12 (80%)
Anti IL-1		4	4 (100%)
VP16		0	0 (0%)

*IgIV : immunoglobulines intra-veineuses ; IL-1 : interleukine-1 ; VP : vepeside*

## 6. Complications

Les complications étaient multiples et diverses. Sept patients ont développé 10 complications infectieuses. Parmi les complications infectieuses, des infections de cathéter survenaient chez 6 patients (30%), à *staphylocoques* (n=3), à *pyocyanique* (n=3), à *Corynebacterium jekeium* (n=1), à *Candida albicans* (n=1), dont 2 compliquées d'une thrombophlébite (33,3%). Des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique survenaient chez 2 patients (5%), à *pyocyanique* et *Klebsiella pneumoniae* (n=1), *Enterobacter aerogenes* (n=1).

Une fausse couche ainsi qu'un choc sur une hémorragie de la délivrance survenait chez une patiente. Des hémorragies survenaient chez 6 patients (30%) ; digestives sur angiodyplasies (n=1), ulcère gastro-duodéal (n=1) et nécrose digestive (n=2) ; post biopsie hépatique (n=1) ; membre inférieur (n=1) ; hémorragie diffuse (n=1). Ces hémorragies survenaient dans un contexte de trouble de l'hémostase et/ou thrombopénie.

Des nécroses des extrémités survenaient chez 2 patients (10%), dans un contexte de CIVD pour un (avec nécessité d'amputation) et de MAT pour l'autre.

Une urgence hypertensive survenait chez un patient. Trois patients avaient une fibrillation auriculaire (15%) dont une compliquée d'un œdème aigu pulmonaire. Un patient avait un arrêt cardio-respiratoire d'origine hypoxique, d'évolution favorable.

Trois patients développaient une neuropathie de réanimation (15%), deux patients nécessitaient une trachéotomie (5%).

Deux patients décédaient d'un SALH (5%). Le premier patient, dont la MSA était connue, décédait d'une DMV, après avoir reçu des corticoïdes et des IgIV. L'autre patient décédait après

une hospitalisation de 2 mois en réanimation. Le SALH n'était pas contrôlé sous corticoïdes, anti IL-1 et ciclosporine mais dans un contexte de splénectomie diagnostique et d'infections à répétition, dont une fongémie.

## 7. Evolution

### 7.1. A court terme

Les traitements reçus à court, moyen et long terme sont résumés dans le *Tableau 14*. A 3 mois, tous les patients étaient encore sous corticothérapie et 16 patients sur 18 avaient au moins un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. A noter que 61% des patients recevaient une biothérapie. Le traitement était intensifié pour 11 patients, après la phase d'hospitalisation en USI du fait d'un contrôle incomplet de la maladie, par ciclosporine (n=1) ; anti IL-1 (n=6) ; méthotrexate (n=3) ; leflunomide (n=1) ; anti TNF $\alpha$  (étanercept) (n=1). Le méthotrexate a été introduit chez 2 patients dans la perspective de pouvoir arrêter l'anti IL-1.

### 7.2. A moyen et long terme

Aux dernières nouvelles, l'évolution était monocyclique chez 10 patients sur 18 (55,6%), polycyclique chez 6 patients sur 18 (33,3%) et articulaire chez 2 patients sur 18 (11,1%) ; soit une évolution purement systémique pour 16 patients sur 18 (88,9%) (*Tableau 11*).

A 1 an, 14 patients étaient toujours traités par corticoïdes. Sept patients étaient en rémission sous anti IL-1, 3 l'avaient arrêté (2 pour rémission, 1 pour perte d'efficacité). Il n'y a eu aucune complication de l'anti IL-1. Cinq patients étaient sous méthotrexate, 2 l'avaient interrompu pour une pneumopathie interstitielle et 2 l'avaient débuté pour la persistance d'arthralgies. Deux patients recevaient toujours de la ciclosporine et un patient l'avait arrêté pour inefficacité.

A 2 ans, 10 patients sur 16 recevaient encore un traitement (62,5%) dont 6 avaient une évolution chronique.

Au final, un seul patient n'aura reçu que des corticoïdes.

Avec un recul médian de 3,5 ans, aucun patient n'a récidivé sous la forme d'une atteinte viscérale grave.

**Tableau 14. Traitement des MSA à court, moyen et long terme**

Traitements	Phase aiguë	A 3 mois	A 1 an	A 2 ans
Corticoïdes	20/20 (100%)	16/18 (88,9%)	14/18 (77,8%)	10/13 (76,9%)
En monothérapie	10/20 (50%)	4/18 (22,2%)	3/18 (16,7%)	3/13 (23%)
IgIV	6/20 (32%)	1/18 (0,06%)	0	0
Ciclosporine	3/20 (15%)	3/18 (16,7%)	2/18 (11,1%)	0
Anti IL-1	5/20 (25%)	10/18 (55,6%)	7/18 (38,9%)	3/13 (23,1%)
Méthotrexate	0	5/18 (27,8%)	5/18 (27,8%)	4/13 (30,8%)
Leflunomide	0	1/18 (0,06%)	0	0
Anti TNF $\alpha$	0	1/18 (0,06%)	1/18 (0,06%)	1/13 (0,08%)
Cyclophosphamide	0	0	1/18 (0,06%)	1/13 (0,08%)
Azathioprine	0	0	1/18 (0,06%)	1/13 (0,08%)
Anti IL-6	0	0	1/18 (0,06%)	0
Rémission sans traitement		0	2/18 (11,1%)	3/13 (23%)

*IgIV : immunoglobulines intra-veineuses ; IL-1 : interleukine-1 ; VP : vepeside*

## **DISCUSSION**

La MSA est une maladie auto-inflammatoire rare pouvant se compliquer lors des poussées, d'atteintes viscérales graves engageant le pronostic vital.

Si les formes classiques de MSA et ses modalités évolutives à long terme sont bien connues, celles des rares formes graves de MSA, qui conduisent le patient en réanimation, sont mal établies. A notre connaissance, notre travail est le premier à s'être focalisé sur ces formes de MSA.

### **1. Les MSA graves : conséquence de l'errance diagnostique ou entité particulière ?**

Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, la MSA n'est pas une affection exceptionnelle. En revanche, il est rare qu'elle conduise le patient en réanimation (5/36 soit 13,9% de patients dans notre cohorte Nantaise). Compte tenu de la difficulté à poser le diagnostic de MSA en milieu non spécialisé, la question se pose de savoir si les MSA graves sont la conséquence d'un retard diagnostique et donc de prise en charge thérapeutique, ou si elles correspondent à une forme particulière de la maladie.

En comparant les caractéristiques cliniques des MSA graves à notre cohorte de MSA classiques, nous avons pu observer plusieurs particularités phénotypiques. Nous avons noté davantage de patients non caucasiens chez les patients graves. Ce résultat est d'interprétation difficile compte tenu des différences de populations sources entre cas et contrôles. Sur le plan clinique, nous avons observé, dans les MSA graves, une fréquence cardiaque plus élevée et davantage d'atteintes pulmonaires, de sérites, d'hépatites ou de coagulopathies, que dans les MSA classiques. Ceci est le reflet du type d'atteinte ayant conduit les patients en réanimation. L'odynophagie et l'éruption cutanée, petits signes classiques qui doivent faire évoquer le diagnostic, étaient aussi fréquents dans les deux groupes. En revanche, les manifestations articulaires initiales étaient moins fréquentes dans les MSA graves. Ce constat ne peut pas être simplement attribué à une méconnaissance des signes rhumatologiques chez des patients défaillants puisque la première évaluation clinique des patients précédait toujours la dégradation amenant en réanimation. Les myalgies étaient, quant à elles, aussi fréquentes dans les deux groupes. Sur le plan biologique les MSA graves présentaient des stigmates inflammatoires plus marqués (élévation de la CRP, hyperferritinémie, polynucléose, anémie).

La durée d'évolution de la maladie avant l'hospitalisation était, de façon inattendue, plus courte dans les MSA graves. Au total, ces résultats montrent que les complications graves ne sont pas simplement la conséquence d'une errance diagnostique ou d'un retard thérapeutique mais que les MSA graves correspondent à des formes particulièrement explosives de la maladie. De façon intéressante, ces résultats vont dans le sens des concepts physiopathologiques récents proposant d'opposer, d'une part les signes systémiques de la maladie qui seraient essentiellement le témoin d'une activation macrophagique et médiés par les cytokines IL-1, IL-6, et IL-18, et d'autre part, les manifestations articulaires médiées par le TNF $\alpha$ , l'IFN $\gamma$  et l'IL-8 (101,102). Il faut noter toutefois que l'évolution vers une forme articulaire chronique, peu fréquente dans notre cohorte de Médecine Interne, était similaire dans les deux groupes.

Sur le plan biologique les MSA graves admises en réanimation présentaient toutes une hyperferritinémie > 2000 ng/mL. Cette hyperferritinémie était généralement majeure (> 10.000 ng/mL), et pouvait atteindre 100 000 ng/mL. De façon intéressante, la ferritinémie antérieure à l'admission en réanimation était comparable à celle des MSA classiques. Chez les patients développant une MSA grave, on observait une augmentation de l'hyperferritinémie contemporaine de l'aggravation clinique. La cinétique de la ferritinémie semble être un élément important. Il ne faut pas être faussement rassuré si la ferritinémie est peu élevée à l'entrée et ne pas hésiter à la redoser régulièrement. Ceci était également vrai pour l'hyperleucocytose. Ainsi, le suivi de ces paramètres biologiques pourrait avoir un intérêt pronostique chez les patients suspects de MSA.

## 2. Phénotype clinico-biologique des MSA graves

Outre le phénotype de la MSA elle-même, notre travail permet de mieux appréhender le spectre des complications viscérales susceptibles de conduire les patients en réanimation. Dans cette série, le principal motif d'admission en réanimation était une défaillance cardio-circulatoire ou respiratoire. L'atteinte hématologique était également fréquente (CIVD, SALH) alors que les défaillances hépatiques étaient plus rares. Enfin, l'atteinte neurologique ou rénale apparaissait avant tout comme satellite des autres défaillances d'organe. Au final, le score IGS II était très variable en fonction des défaillances et sa médiane à 33 sur 163 correspondait à une mortalité prédite de 14%. De fait, deux patients de cette série sont décédés, soit une mortalité de 10%. Un patient est décédé de la MSA, et l'autre dans un contexte de multiples complications infectieuses. Ces deux patients présentaient un SALH. Dans la littérature, les décès survenaient majoritairement dans un contexte de SALH et/ou de DMV (89,161,171,175,233,234,237-240).

### 2.1. Atteinte cardio-circulatoire

Les manifestations cardiaques de la MSA sont fréquentes et observées chez près de un malade sur quatre, et largement dominées par la péricardite (3-14). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes à l'entrée en hospitalisation, mais les MSA graves développaient plus de péricardites à l'entrée en USI. Celle-ci pouvait évoluer vers une tamponnade, qui est une complication rare de la MSA. Dans notre revue de la littérature, la tamponnade représentait 7,6% des observations.

La MSA peut se compliquer d'une myocardite, souvent contemporaine d'une péricardite. Elle n'est pas si rare et représentait 15,2% des observations de la littérature et 40% de notre cohorte. L'atteinte myocardique est bien établie dans la MSA, de plus elle oriente le clinicien vers l'hypothèse d'une maladie « dysimmunitaire ».

Dans une série récente de MSA, Gerfaud et al. ont comparé 24 patients (série et littérature) ayant une myocardite à 52 patients sans myocardite. La prévalence de la myocardite était de 7%. Les patients avec une myocardite étaient des hommes jeunes ayant des signes systémiques (hyperleucocytose et ferritine plus élevées, moins d'arthrites) (195). Chez nos patients avec myocardite, nous avons trouvé un âge moins élevé, un délai d'hospitalisation plus court, et une CRP plus élevée. Ces patients sont donc d'emblée plus graves. Les arthrites semblaient moins

fréquentes chez les patients ayant une myocardite. Cela renforce l'idée que la myocardite est une complication de la forme systémique de la MSA. Les MSA avec myocardite avaient une cytolysé hépatique moins élevée, contrairement aux autres patients graves de notre série. Ces patients ont probablement moins de stigmates de SALH. Dans notre série, aucun patient n'avait de troubles du rythme ou conductifs graves que l'on retrouve dans d'autres maladies systémiques comme la myocardite de la sarcoïdose (241). Les données sur la troponine étaient insuffisantes. L'échographie cardiaque ne retrouvait pas les signes décrits comme de mauvais pronostic dans la myocardite (perte de la fonction ventriculaire droite, épaississement des parois et diminution du volume du ventricule gauche) et la fraction d'éjection du ventricule gauche n'était pas effondrée hormis pour un patient (242,243).

Notre série montre que les patients atteints de MSA peuvent également présenter une défaillance cardio-circulatoire non cardiogénique, correspondant vraisemblablement à un choc cytokinique. Dix patients présentaient un état de choc, cardiogénique (n=4), non cardiogénique (n=5) ou mixte (n=1). La défaillance myocardique observée chez ces patients pouvait être liée au syndrome de réponse inflammatoire systémique ou témoigner d'une authentique myocardite. En incluant les 3 patients présentant une tamponnade, 6 patients (30%) ont donc dû bénéficier de soins de support cardio-circulatoire (drainage et/ou amines).

La moitié des patients répondaient rapidement aux corticoïdes. L'autre moitié recevait des IgIV en plus des corticoïdes sans efficacité et nécessitaient un traitement complémentaire.

## 2.2. Atteinte pleuro-pulmonaire

Elle se traduit le plus souvent par un épanchement pleural uni ou bilatéral, généralement de petite ou moyenne abondance (3–13). La moitié de nos MSA graves avait une pleurésie, souvent associée à une péricardite. Une atteinte du parenchyme pulmonaire était observée chez 5% des contrôles, contre 10 à 53% dans la littérature (3–13). Cette atteinte est souvent asymptomatique et retrouvée fortuitement sur une radiographie pulmonaire systématique, or tous les patients n'ont pas eu de radiographie. L'imagerie n'est pas spécifique, il s'agit d'infiltrats habituellement labiles, fréquemment bilatéraux, de type condensation ou micronodules (4,15,70,173,174). Elle était beaucoup plus fréquente dans les MSA graves, dès l'entrée en hospitalisation (35%). L'atteinte parenchymateuse semble être un facteur de mauvais pronostic. Elle peut mimer une infection et être à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique. Les antibiotiques étaient prescrits le plus souvent dans cette indication, avec une médiane de 3 lignes thérapeutique avant de débiter un traitement pour la MSA. Elle peut se compliquer d'une défaillance respiratoire et parfois d'un SDRA (89,164,175–178).

## 2.3. Atteinte de l'hémostase

Une CIVD était présente chez la moitié des patients, le plus souvent associée à une DMV ou une hépatite cytolitique sévère. Dans la littérature, plusieurs observations de CIVD ont été rapportées et viennent aussi compliquer une hépatite cytolitique grave, un SALH ou une DMV (111,169,198,213–216). La CIVD ne semble pas être une complication spécifique de la MSA mais d'une défaillance viscérale associée à la MSA.

L'association d'une MAT avec la MSA est plus rare mais retrouvée dans la littérature (13 cas) (217–232). Dans notre observation, le tableau était franc avec une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie, des troubles neurologiques et une insuffisance rénale aigüe sévère. Elle n'était associée à aucune autre défaillance viscérale. L'activité ADAMTS 13 n'était pas effondrée. Les EP avec du plasma frais congelé associés à la corticothérapie permettaient une amélioration partielle. Un traitement spécifique par anti-IL1 était nécessaire. Dans la littérature, les EP associés à la corticothérapie permettaient une rémission dans la majorité des cas.

#### 2.4. SALH

Le SALH est la complication la plus fréquente de la MSA. L'incidence dans l'AOSD est de 15% et la mortalité de cette complication est comprise entre 10 et 15% (13,53,55,89). Dans notre série elle était plus élevée (25%). Néanmoins, le pronostic semble meilleur que lors de SALH d'origine infectieuse ou secondaire à une hémopathie maligne (13,53,89).

Le diagnostic de SALH est souvent difficile. Dans une étude rétrospective récente, Bae et al. ont comparé 21 patients ayant un SALH associé à une MSA à 17 patients sans MSA. Les patients avec MSA avaient plus d'arthralgies, moins souvent une hépatomégalie et des adénopathies. Sur le plan biologique, l'hémoglobine et la CRP étaient plus élevées. Ils ont ensuite comparé 21 patients ayant une MSA avec un SALH avec 88 témoins ayant une MSA sans SALH. La ferritine et les triglycérides étaient plus élevées, le fibrinogène moins élevé, les organomégalies plus fréquentes dans la MSA quand elle était compliquée d'un SALH. Ils ont retrouvé une sensibilité de 96,6% et une spécificité de 95,2% pour la thrombopénie ( $<121\ 000/\text{mm}^3$ ). L'hypertriglycémie ( $>1,7\ \text{g/L}$ ) et la fibrinopénie ( $<4,93\ \text{g/L}$ ) avaient une spécificité de 100%. En analyse multivariée, la thrombopénie, l'hépatomégalie et l'anémie ( $<10\ \text{g/dL}$ ) étaient prédictifs d'un SALH dans la MSA (55).

Alors que le taux sérique de ferritine n'est pas corrélé à une hémophagocytose cytotogique, les marqueurs qui semblent en être le meilleur reflet chez nos patients sont la thrombopénie, la fibrinopénie et à moindre mesure l'atteinte hépatique. Malheureusement les données manquantes concernant les taux de triglycérides ne nous permettaient pas d'évaluer l'intérêt du score diagnostique proposé par Fardet et al. Le traitement du SALH au cours de la MSA n'est pas codifié (244). Pour l'AJI associée à un SALH, le traitement repose sur les corticoïdes à forte dose (244). Dans la MSA, plusieurs cas de SALH réfractaires aux corticoïdes ont été rapportés. Dans la littérature l'administration d'IgIV n'est efficace que pour la moitié des cas, alors que la ciclosporine et l'anti IL-1 le sont à plus de 80% (53,90,158,160,162–164,166–169,245). Dans notre série, les IgIV étaient inefficaces chez tous les patients. Un patient était réfractaire à tous les traitements prescrits, contrairement au VP16 et à l'anti IL-1 qui étaient efficaces respectivement chez 2/3 et 4/5 patients

#### 2.5. Autres

Dans notre série et la littérature, l'atteinte neurologique est toujours associée à une MAT, une DMV associée ou non à un SALH ou une hépatite cytolitique sévère (53,161,166–168,171,209,216,226–229,233,237,239,246–250).

L'insuffisance rénale aigüe était aussi le plus souvent associée à d'autres défaillances : une DMV ou une MAT, comme dans la littérature (90,160,164,167,171,178,187,224,228,231,232,235,236,246,251–253).

Le perturbation du bilan hépatique est fréquente dans la MSA, 40 à 80% des patients (3–13). Elle peut être spontanée, en l'absence de tout traitement hépato-toxique et témoigne d'une hépatopathie propre à la MSA, ou bien être provoquées ou révélées par un traitement comme les AINS (15,70,207). Dans notre série, les hépatites cytolytiques sévères étaient associés à une ou plusieurs autre(s) défaillance(s) : une myocardite, un choc hypovolémique ou une DMV comme dans la littérature (54,167).

Dans notre série comme dans la littérature, les DMV survenaient généralement dans un contexte de SALH (53,89,164,171,187,198,216,233–236,238,250,251,254).

Dans notre série les deux décès étaient liés à un SALH. Dans la littérature, les décès étaient majoritairement liés à un SALH ou une DMV (89,161,171,175,233,234,237–240).

### 3. MSA grave en réanimation : Quand / comment évoquer le diagnostic ?

Comme nous l'avons signalé plus haut, les MSA graves semblent être des formes particulièrement explosives de la maladie : la moitié des patients était admis en réanimation moins de 2 semaines après les premiers symptômes de la maladie, généralement après avoir été admis dans une unité d'hospitalisation conventionnelle (Infectiologie, Médecine Interne...) pour un tableau de fièvre évoluant depuis quelques jours à deux semaines. Le réanimateur a donc un rôle clé à jouer pour évoquer le diagnostic. Fort logiquement, le sepsis est le principal diagnostic différentiel chez ces patients, comme le montre l'utilisation large d'anti-infectieux avant que le diagnostic ne soit finalement posé (nombre médian de ligne d'antibiothérapie = 3, nombre médian de molécules = 4). La principale difficulté réside dans le fait de savoir à quel moment le tableau clinique et la résistance aux anti-infectieux sont suffisamment concordants pour autoriser le diagnostic, ou tout du moins la mise en route d'une corticothérapie. Une meilleure connaissance de cette pathologie en milieu réanimatoire pourrait permettre de réduire le retard diagnostique. Dans cette série, la corticothérapie était débutée plus de 48h après l'admission en réanimation chez 60% des patients. C'est à ce stade que les petits signes classiques de MSA peuvent avoir une importante valeur diagnostique : odynophagie, éruption cutanée, arthralgies ou myalgies, polysérite. Sur le plan biologique la polynucléose neutrophile importante (qui contraste avec la négativité des prélèvements et l'échec des antibiotiques), la fibrinopénie relative et l'hyperferritinémie majeure (>10.000 ng/mL) sont d'autres éléments évocateurs.

#### 4. Prise en charge thérapeutique des MSA graves

Le second objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité des différents traitements utilisés dans les MSA graves. En l'absence de critères de réponse au traitement clairement établis pour ce type de patients (apyrexie, amélioration des défaillances) nous avons choisi d'utiliser un critère simple à savoir le fait que l'amélioration clinique du patient autorise sa sortie de réanimation, sans traitement de rattrapage. Globalement, nos résultats montrent que la corticothérapie permet d'atteindre cet objectif chez la moitié des patients, ce qui, compte tenu de la gravité de ces malades, n'est pas un résultat optimal. Surtout, nous avons noté que l'intensification thérapeutique en cas de réponse insuffisante à la corticothérapie était souvent réalisée après plusieurs jours, et probablement de façon moins pro-active que ce que l'on ferait dans d'autres situations de réanimation (sepsis grave...). Surtout, nous avons noté la place importante qu'occupaient les IgIV comme traitement de seconde ligne. Cette thérapeutique est extrêmement séduisante dans ce contexte de réanimation et d'arrière-pensée permanente d'une infection sous-jacente (initiale ou nosocomiale) car dépourvue d'effet immunosuppresseur. Nos résultats montrent que ce traitement est globalement inefficace. Les résultats issus de la littérature vont dans le même sens puisque c'est le traitement pour lequel nous avons retrouvé le taux d'efficacité le plus faible (environ 50%, contre 70% pour la corticothérapie et 80% pour la ciclosporine) (53,89,90,162,166,167,216,224,238,240,245,248,251,252,255). Si l'on prend en compte la probable surestimation due au biais de publication, on peut raisonnablement conclure que l'utilisation des IgIV doit être abandonnée chez ces patients, pouvant même retarder une prise en charge efficace et avoir des effets indésirables (insuffisance rénale aiguë, thrombose). Ce constat rejoint ceux concernant la prise en charge du SALH secondaire, dans lequel l'utilisation des IgIV, proposée par certains (256), est maintenant abandonnée (niveau de recommandations 3 de l'ANSM).

Dans la littérature, le principal traitement de deuxième ligne utilisé dans les MSA graves était la ciclosporine, avec une efficacité qui semble importante (53,90,155,158,160,163,165–168,209,216,238,247,250,257). On sait que ce traitement est efficace dans les SALH primaires et secondaires (258) et que le SALH est une des complications la plus fréquente, qui partage une physiopathologie commune avec la MSA (26,45–48,157). Dans notre série, seul trois patients ont reçu ce traitement. L'hétérogénéité des situations ne permet pas d'évaluer clairement son efficacité chez nos patients.

Les biothérapies occupent une place croissante dans la prise en charge des MSA résistantes aux traitements conventionnels. Les données publiées concernent essentiellement des formes classiques, systémiques et/ou articulaires de la maladie, à distance de la phase aiguë (135,136,140,141,144,151). Cette utilisation se fait en dehors de toute autorisation de mise sur le marché, mais est largement validée par les séries publiées et les données pédiatriques. Si les anti-TNF $\alpha$  semblent avoir une certaine efficacité, c'est avant tout l'anti IL-1 qui s'est imposé comme biothérapie de première ligne dans les MSA réfractaires (103,139,259). Le tocilizumab, ciblant l'IL-6, semble également prometteur. Dans notre série, 5 patients ont été traités par anti IL-1 en USI, avec succès dans 4 cas. Dans le 5<sup>e</sup> cas, l'anakinra a semblé induire une réponse initiale mais n'a pas été poursuivi du fait de complications infectieuses et de la survenue d'une insuffisance rénale sévère. Comme nous l'avons vu, 50% des patients ont pu sortir de réanimation sans un autre traitement que la corticothérapie cependant, la majorité des patients

nécessitera le recours ultérieur à un traitement de seconde ligne du fait d'un mauvais contrôle de la maladie au décours. Ainsi, à 3 mois, seuls 22,2% des patients reçoivent une corticothérapie seule, alors que 10 patients sur 18 ont dû être traités par anti IL-1.

## **CONCLUSION**

Si la MSA est une maladie inflammatoire dont le pronostic est le plus souvent articulaire, elle peut parfois, mettre en jeu le pronostic vital. Ainsi, les complications viscérales graves doivent être connues en soins critiques, et nécessitent une collaboration étroite entre Réanimateurs et Internistes.

Dans cette étude rétrospective nous montrons la diversité des atteintes viscérales compliquant la MSA, au premier plan desquelles figurent l'atteinte cardio-circulatoire, l'atteinte pulmonaire et l'atteinte hématologique, en particulier le SALH. Notre étude montre que ces formes de MSA correspondent vraisemblablement à des formes plus explosives et plus inflammatoires de la maladie, et qui ont probablement des spécificités physiopathologiques.

Dans notre série, la mortalité paraît relativement faible, mais le mode de recueil des cas (déclaratif) est sujet à un biais de mémoire et, surtout, suppose que la maladie ait été identifiée avant l'issue fatale. Il reste donc possible que ces formes de MSA « catastrophique » soient sous-diagnostiquées.

Notre série souligne le retard diagnostique parfois observé, et la difficulté d'éliminer formellement une hypothèse infectieuse, devant ce tableau clinique particulier et dans ce contexte de réanimation. Les biomarqueurs spécifiques manquent cruellement dans cette affection, qui reste encore en 2015, un diagnostic d'élimination, et redonnent du sens à l'approche clinique globale. La valeur d'orientation des petits signes évocateurs de MSA (odynophagie, éruption cutanée, signes rhumatologiques, polysérite, polynucléose neutrophile, hyperferritinémie massive) mérite d'être connue des réanimateurs. Chez ces patients, le diagnostic est essentiellement clinique et probabiliste.

Notre travail préliminaire et original est une base pour essayer de mettre en évidence des éléments prédictifs d'une forme grave avec défaillance viscérale chez les patients atteints de MSA, et d'analyser leur profil évolutif ultérieur.

La corticothérapie, dont l'efficacité est parfois spectaculaire, est une véritable urgence thérapeutique. Son taux d'échec (50%), conjugué à l'évolution ultérieure des patients et à l'efficacité remarquable des traitements de seconde ligne (ciclosporine et surtout l'anti IL-1) pose la question de leur utilisation précoce chez ces patients, voire même en première ligne. Les IgIV, globalement inefficaces et retardant le recours aux traitements suscités, doivent être abandonnées.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Medico-Chir Trans.* 1897;80:47–60.9.
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971 Mar;121–33.
3. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol.* 1990 Aug;17(8):1058–63.
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991 Mar;70(2):118–36.
5. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. 2002 May;194–200.
6. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simşek I, Beyan E, Ertenli I, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 Sep;25(5):639–44.
7. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract.* 2009 Jul;63(7):1050–5.
8. Zhu G, Liu G, Liu Y, Xie Q, Shi G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2009 Sep;15(6):284–8.
9. Kong X-D, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol.* 2010 Sep;29(9):1015–9.
10. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug;62(8):2530–5.
11. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Oct;41(2):279–85.
12. Chen P-D, Yu S-L, Chen S, Weng X-H. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol.* 2012 Jan;31(1):175–81.
13. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014 Mar;93(2):91–9.
14. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2015 May;25(3):393–400.
15. Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolff SM. Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore).* 1973 Sep;52(5):431–44.
16. Meyer O, Kahn MF, Bourgeois P, Vinceneux P, Kaplan G. [Juvenile arthritis reevaluated in rheumatology in adult age. 30 cases]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul.* 1978 Jun;45(6):409–16.
17. Ichiki H, Shishido M, Nishiyama S. [Two cases of adult onset of Still's disease in the elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi Jpn J Geriatr.* 1992 Dec;29(12):960–4.
18. Wouters JM, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Adult onset Still's disease in the elderly: a report of two cases. *J Rheumatol.* 1985 Aug;12(4):791–3.
19. Hamidou MA, Denis M, Barbarot S, Boutoille D, Belizna C, Le Moël G. Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):605.
20. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis.* 1995 Jul;587–90.
21. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol.* 1997 Dec;221–5.

22. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006 Feb;35(1):48–51.
23. Brandwein SR, Salusinsky-Sternbach M. Adult Still's disease in only one of identical twins. *J Rheumatol*. 1989 Dec;16(12):1599–601.
24. Terkeltaub R, Esdaile JM, Décary F, Harth M, Lister J, Lapointe N. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum*. 1981 Dec;24(12):1469–72.
25. Wouters JM, Reekers P, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum*. 1986 Mar;29(3):415–8.
26. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Dec;40(12):1398–404.
27. Joung CI, Lee HS, Lee SW, Kim CG, Song YH, Jun JB, et al. Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Aug;21(4):489–92.
28. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998 Oct 1;102(7):1369–76.
29. Sugiura T, Maeno N, Kawaguchi Y, Takei S, Imanaka H, Kawano Y, et al. A promoter haplotype of the interleukin-18 gene is associated with juvenile idiopathic arthritis in the Japanese population. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R60.
30. Wang F-F, Huang X-F, Shen N, Leng L, Bucala R, Chen S-L, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R65.
31. Kim JJ, Kim J-K, Shim S-C, Choe J-Y, Kim T-H, Jun J-B, et al. MEFV gene mutations and their clinical significance in Korean patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jun;31(3 Suppl 77):60–3.
32. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis*. 1988 Sep;47(9):764–7.
33. Escudero FJ, Len O, Falcó V, de Sevilla TF, Sellas A. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jun;59(6):493.
34. Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillière's Clin Rheumatol*. 1991 Aug;5(2):263–75.
35. Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Mar 15;32(6):E105–6.
36. Kádár J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):663–76.
37. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Giannarakis I, Choulaki C, Fountoulakis N, Sifakakos NM, et al. Adult Onset Still's Disease: A Case Report with a Rare Clinical Manifestation and Pathophysiological Correlations. *Case Rep Med*. 2013;2013:981232.
38. Gattorno M, Tassi S, Carta S, Delfino L, Ferlito F, Pelagatti MA, et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3138–48.
39. Chen D-Y, Lin C-C, Chen Y-M, Lan J-L, Hung W-T, Chen H-H, et al. Involvement of TLR7 MyD88-dependent signaling pathway in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(2):R39.
40. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2012 Mar;41(2):156–8.
41. Min J-K, Cho C-S, Kim H-Y, Oh E-J. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(2):119–21.
42. Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2369–76.
43. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2189–98.

44. Carroll HP, Paunovic V, Gadina M. Signalling, inflammation and arthritis: Crossed signals: the role of interleukin-15 and -18 in autoimmunity. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Sep;47(9):1269–77.
45. Rooney T, Murphy E, Benito M, Roux-Lombard P, FitzGerald O, Dayer J-M, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1393–8.
46. Conigliaro P, Priori R, Bombardieri M, Alessandri C, Barone F, Pitzalis C, et al. Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):442–3.
47. Priori R, Barone F, Alessandri C, Colafrancesco S, McInnes IB, Pitzalis C, et al. Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Apr;50(4):776–80.
48. Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2001 Jul;44(7):1716–7.
49. Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):396–8.
50. Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Dec;14(6):653–5.
51. Choi J-H, Suh C-H, Lee Y-M, Suh Y-J, Lee S-K, Kim S-S, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2422–7.
52. Han JH, Suh C-H, Jung J-Y, Nam J-Y, Kwon JE, Yim H, et al. Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:260.
53. Hot A, Toh M-L, Coppéré B, Perard L, Madoux MHG, Mausservey C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):37–46.
54. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre M-H, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):633–9.
55. Bae C-B, Jung J-Y, Kim H-A, Suh C-H. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(4):e451.
56. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Oxf Engl*. 1999 May;38(5):477–8.
57. Jung S-Y, Park Y-B, Ha Y-J, Lee K-H, Lee S-K. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):1029–34.
58. Zou Y-Q, Lu L-J, Li S-J, Zeng T, Wang X-D, Bao C-D, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem*. 2008 May;41(7-8):519–24.
59. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun 15;53(3):320–7.
60. Lee S-J, Cho Y-N, Kim T-J, Park S-C, Park D-J, Jin H-M, et al. Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's Disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;2868–77.
61. Park JH, Kim H-S, Lee JS, Kim JJ, Jung K-H, Park Y-W, et al. Natural killer cell cytolytic function in Korean patients with adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):2000–7.
62. Michot J-M, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, et al. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2013 Feb;34(2):85–93.

63. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY, Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1300–6.
64. Chen D-Y, Chen Y-M, Lan J-L, Lin C-C, Chen H-H, Hsieh C-W. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Dec;49(12):2305–12.
65. Chen D-Y, Chen Y-M, Chen H-H, Hsieh C-W, Lin C-C, Lan J-L. The associations of circulating CD4+CD25high regulatory T cells and TGF- $\beta$  with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res*. 2010 Oct;51(5):370–7.
66. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):22–30.
67. Hayem F. Is Still's disease an autoinflammatory syndrome? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2009 Jan;76(1):7–9.
68. Rossi-Semerano L, Koné-Paut I. Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? *Int J Inflamm*. 2012;2012:480373.
69. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, Ryan PF, Inman RD, Bowley NB, et al. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):647–54.
70. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum*. 1987 Aug;17(1):39–57.
71. Guerra F, Collantes E, Ciscal A, Garcia M, Jurado R, Angulo R, et al. [Acute recurrent urticaria in Wissler-Fanconi syndrome in adult. Apropos of a case]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul*. 1988 Sep;55(9):719–20.
72. Larkin JG, Sturrock RD. Adult Still's disease. A new consideration in pyrexia of unknown origin. *Scott Med J*. 1983 Jul;28(3):255–8.
73. Level C, Morel D, Le Guen E, Pac Soo F, Creuze S, de Precigout V, et al. [Mesangiocapillary glomerulonephritis of fatal outcome in Still's disease]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 1994;15(11):776–8.
74. Torinuki W, Funiy T. Adult Still's disease manifesting as erythema nodosum. *J Dermatol*. 1996 Mar;23(3):216–7.
75. Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Adult-onset Still's disease. *Int J Dermatol*. 1995 Jul;34(7):490–2.
76. Cozzi A, Papagrigoraki A, Biasi D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr 17;
77. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jan;88(1):23–31.
78. Noyon G, Blanc D, Kienzler JL, Laurent R, Estavoyer JM, Dupont JL. [Skin manifestations of Still's disease in adults. Apropos of 4 cases]. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1983;110(2):107–11.
79. Schwarzberg C, Le Goff P, Le Menn G. [Muscular involvement in adult Still's disease. Apropos of 5 new cases]. *Sem Hôp Organe Fondé Par Assoc Enseign Méd Hôp Paris*. 1982 Nov 11;58(41):2408–12.
80. Quaini F, Manganelli P, Pileri S, Magnani G, Ferrari C, Delsignore R, et al. Immunohistological characterization of lymph nodes in two cases of adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1991 Sep;18(9):1418–23.
81. Kim H-A, Kwon JE, Yim H, Suh C-H, Jung J-Y, Han JH. The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e787.
82. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet*. 1987 Mar 7;1(8532):562–3.
83. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2001 Feb;28(2):322–9.
84. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar;424–30.

85. Akritidis N, Giannakakis Y, Sakkas L. Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease. *Br J Rheumatol*. 1997 May;36(5):608–9.
86. Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Nève P, Decaux G. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Sep;19(9):1425–7.
87. Gonzalez-Hernandez T, Martin-Mola E, Fernandez-Zamorano A, Balsa-Criado A, de Miguel-Mendieta E. Serum ferritin can be useful for diagnosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1989 Mar;16(3):412–3.
88. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol*. 1997 Aug;24(8):1645–8.
89. Arlet J-B, Le THD, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1596–601.
90. Hamidou M, Boutoille D, Masseau A, Garand R, Raffi F. [Adult-onset Still disease with hemophagocytic syndrome treated with cyclosporine]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2005 Dec 3;34(21):1634–6.
91. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1521–7.
92. Shaikh MM, Hermans LE, Laar JM van. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology*. 2015 Feb 1;54(2):231–40.
93. Chen D-Y, Chen Y-M, Ho W-L, Chen H-H, Shen G-H, Lan J-L. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun 1;68(6):1074–5.
94. Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Apr;24(2):123–8.
95. Wu N, Li Q, Gu C-X, Ahmed T, Yao X-P. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2011;11:487.
96. Kato T, Tanabe J, Kanemoto M, Kobayashi C, Morita S, Karahashi T. A case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type mimicking typical manifestations of adult-onset Still's disease (AOSD) with hemophagocytic syndrome: diagnostic consideration between malignant lymphoma without lymphadenopathy and AOSD. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc*. 2009;19(6):675–80.
97. Dong M-J, Wang C-Q, Zhao K, Wang G-L, Sun M-L, Liu Z-F, et al. (18)F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb 26;
98. Liozon E, Ly KH, Vidal-Cathala E, Fauchais A-L. [Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2014 Jan;35(1):60–4.
99. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987 Feb;30(2):186–94.
100. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*. 1986 Nov;61(235):1055–65.
101. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology*. 2010 Sep 1;49(9):1645–53.
102. Canna SW. Editorial: Interferon- $\gamma$ : Friend or Foe in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease? *Arthritis Rheumatol*. 2014 May 1;66(5):1072–6.
103. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. [Pathophysiology, subtypes, and treatments of adult-onset Still's disease: An update]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2015 May;36(5):319–27.
104. Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA, Partridge AJ, Yeadon C, Sénécal JL, et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med*. 1995 Apr;98(4):384–8.

105. Kim H-A, Sung J-M, Suh C-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2012 May;32(5):1291–8.
106. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185.
107. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, Schneider R, Xavier R, Allen R, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 Mar;67(3):840–8.
108. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 May;67(8):2240–9.
109. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 Oct;67(10):2759–70.
110. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):557–67.
111. Aellen P, Raccaud O, Waldburger M, Chamot AM, Gerster JC. [Still's disease in adults with disseminated intravascular coagulation]. *Schweiz Rundsch Für Med Prax Rev Suisse Médecine Prax.* 1991 Apr 9;80(15):376–8.
112. Desablens B, Lesbre JP, Wattedled R, Herve MA, Schurtz C, Delobel J, et al. [Adult Still's disease with constrictive pericarditis, Sjögren's syndrome and varied leucocytic abnormalities (author's transl)]. *Sem Hôp Organe Fondé Par Assoc Enseign Méd Hôp Paris.* 1980 Jun 18;56(25-28):1163–6.
113. Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouyet M, Pagliaro L. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 1996 Apr;23(4):784–5.
114. Masson C, Brégeon C, Kahn MF, Rousselet MC, Renier JC. [A syndrome associating severe fever bouts, hepatic disorder, pancytopenia and disseminated intravascular coagulation in the course of Still's disease in adults]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul.* 1989 Jun;56(7):559–62.
115. Sbarbaro JA, Bennett RM. Aspirin hepatotoxicity and disseminated intravascular coagulation. *Ann Intern Med.* 1977 Feb;86(2):183–5.
116. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):373–8.
117. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, Inoue H, Suematsu R, Ohta A, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2009;19(1):57–63.
118. Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2014 Jun;34(6):867–71.
119. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, Papo T, Francès C, Huang DL, et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 Jun;16(3):295–8.
120. Liozon E, Ly K, Aubard Y, Vidal E. Intravenous immunoglobulins for adult Still's disease and pregnancy. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999 Oct;38(10):1024–5.
121. Permal S, Wechsler B, Cabane J, Perrot S, Blum L, Imbert JC. [Treatment of Still disease in adults with intravenous immunoglobulins]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 1995;16(4):250–4.
122. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallese EM, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002 May;46(5):1171–6.
123. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Jun;19(3):329–32.

124. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60 Suppl 3:iii55–7.
125. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol.* 2004 Feb;23(1):45–9.
126. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):262–6.
127. Kaneko K, Kaburaki M, Muraoka S, Tanaka N, Yamamoto T, Kusunoki Y, et al. Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration. *Int J Rheum Dis.* 2010 Oct;13(4):e67–9.
128. Agarwal S, Moodley J, Ajani Goel G, Theil KS, Mahmood SS, Lang RS. A rare trigger for macrophage activation syndrome. *Rheumatol Int.* 2011 Mar;31(3):405–7.
129. Koné-Paut I, Piram M. Targeting interleukin-1 $\beta$  in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):77–80.
130. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1129–38; quiz 1139–40.
131. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005 Apr;64(4):647–8.
132. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1794–803.
133. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis S-NC. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun;66(6):842–3.
134. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Dec;37(3):189–97.
135. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):302–8.
136. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al. Anakinra in adult onset still's disease: Long term treatment in patients resistant to conventional therapy. 2012 Dec 6;
137. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011 Feb;63(2):545–55.
138. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012 Jul;64(7):1001–10.
139. Moulis G, Sailler L, Astudillo L, Pugnet G, Arlet P. May anakinra be used earlier in adult onset Still disease? *Clin Rheumatol.* 2010 Oct;29(10):1199–200.
140. 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(3):R91.
141. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. 2012 Oct;2008–11.
142. Kontzias A, Efthymiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 $\beta$  long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Oct;42(2):201–5.
143. Petryna O, Cush JJ, Efthymiou P. IL-1 Trap riloncept in refractory adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec;71(12):2056–7.
144. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castañeda S, Olivé A, Riveros A, et al. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(39):e1554.

145. Puéchal X, DeBandt M, Berthelot J-M, Breban M, Dubost J-J, Fain O, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res*. 2011 Jan;63(1):155–9.
146. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Pantano I, Liakouli V, Berardicurti O, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):49–55.
147. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A, et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Jun;66(6):1659–65.
148. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Takeuchi T. The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc*. 2015 May;25(3):401–4.
149. Naumann L, Feist E, Natusch A, Langen S, Krause A, Buttgerit F, et al. IL1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):466–7.
150. Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Feb;31(1):47–52.
151. Cavalli G, Franchini S, Aiello P, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol [Internet]*. 2015 Jul 23 [cited 2015 Oct 9]; Available from: <http://www.tandfonline.com/gate2.inist.fr/doi/abs/10.3109/03009742.2014.992949>
152. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, Kivity S, Lidar M, Levy O, et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):244–7.
153. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):708–22.
154. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):305–14.
155. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Nov;47(11):1686–91.
156. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore). *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Apr 29;
157. Mazodier K, Marin V, Novick D, Farnarier C, Robitail S, Schleinitz N, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3483–9.
158. Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, Eguchi K. Preferential recovery by an intensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Apr;26(2):383.
159. Bürgi U, Mendez A, Hasler P, Hüllstrung HD. Hemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease (AOSD): a must for biologics?--Case report and brief review of the literature. *Rheumatol Int*. 2012 Oct;32(10):3269–72.
160. Fujii K, Kitamura Y, Osugi Y, Koyama Y, Ota T. A case of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic syndrome and interstitial pneumonia with pneumomediastinum/recurrent pneumothorax. 2012 Aug;e60–2.
161. Gianella S, Schaer DJ, Schwarz U, Kurrer M, Heppner FL, Fehr J, et al. Retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema in a patient with adult-onset Still's disease and concurrent macrophage activation syndrome. *Am J Hematol*. 2008 May;83(5):424–7.
162. Izzedine H, Brocheriou I, Martinez V, Camous L, Guillemont M-C, Deray G. Fever, nephrotic syndrome, and rapidly progressive renal failure. *Kidney Int*. 2007 Sep;72(5):651–6.
163. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, Kaneko H, Mimori A. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc*. 2011 Feb;21(1):92–6.
164. Loh NK, Lucas M, Fernandez S, Prentice D. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra. *Intern Med J*. 2012 Dec;42(12):1358–62.

165. Maeshima K, Ishii K, Iwakura M, Akamine M, Hamasaki H, Abe I, et al. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome successfully treated with a combination of methotrexate and etanercept. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2012 Feb;22(1):137–41.
166. Nishida T, Suzuki K, Kuwada N, Nakamura Y, Motoyoshi K, Kamakura K. Hemophagocytic syndrome and adult Still's disease associated with meningoencephalitis and unconsciousness. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2001 Oct;40(10):1037–40.
167. Orr J, Bury Y, Hudson M, Masson S. Liver transplantation for acute liver failure caused by macrophage activation syndrome. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2013 Nov;26(11):e105–8.
168. Pamuk ON, Pamuk GE, Usta U, Cakir N. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia. *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):797–800.
169. Park J-H, Bae JH, Choi Y-S, Lee H-S, Jun J-B, Jung S, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci.* 2004 Feb;19(1):137–41.
170. Yeh H-M, Liu M-F, Chang K-K, Liu S-M, Chen C-H. Adult-onset Still's disease complicated with hemophagocytic syndrome. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2010 Jan;109(1):85–8.
171. Namas R, Nannapaneni N, Venkatram M, Altinok G, Levine M, Dhar JP. An Unusual Case of Adult-Onset Still's Disease with Hemophagocytic Syndrome, Necrotic Leukoencephalopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:128623.
172. Falkenbach A, Lembcke B, Schneider M, Wigand R, Mulert-Ernst R, Caspary W. Polyserositis in adult Still's disease with onset during pregnancy [corrected]. *Clin Rheumatol.* 1994 Sep;13(3):513–7.
173. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999 Sep;5(5):305–9.
174. Lioté H, Lioté F, Lenique F, Milleron BJ, Kuntz D, Akoun GM. Adult-onset Still's disease revealed by a pleuropericarditis. *Eur Respir J.* 1990 Oct;3(9):1064–6.
175. B Dua A, M Manadan A, P Case J. Adult Onset Still's Disease Presenting with Acute Respiratory Distress Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Open Rheumatol J.* 2013 Dec 30;7:125–8.
176. Mito K, Yamakami Y, Mizunoe S, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Nagai H, et al. [A case of adult-onset Still's disease complicated with acute respiratory distress syndrome]. *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc.* 2002 Nov;40(11):894–9.
177. Yokoyama M, Suwa A, Shinozawa T, Fujii T, Mimori T, Akizuki M, et al. [A case of adult onset Still's disease complicated with adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Rinshō Meneki Gakkai Kaishi Jpn J Clin Immunol.* 1995 Apr;18(2):207–14.
178. Suleiman M, Wolfovitz E, Boulman N, Levy Y. Adult onset Still's disease as a cause of ARDS and acute respiratory failure. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(3):181–3.
179. Campos M, Schiopu E. Pulmonary Arterial Hypertension in Adult-Onset Still's Disease: Rapid Response to Anakinra. *Case Rep Rheumatol.* 2012;537613.
180. Zen A, Yamashita N, Ueda M, Asakawa Y, Yoshikawa Y, Funai T, et al. [A case of adult Still's disease with pulmonary hypertension]. *Ryūmachi Rheum.* 1990 Feb;30(1):45–52.
181. Chen C-H, Chen H-A, Wang H-P, Liao H-T, Chou C-T, Huang D-F. Pulmonary arterial hypertension in autoimmune diseases: an analysis of 19 cases from a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2006 Apr;39(2):162–8.
182. Thakare M, Habibi S, Agrawal S, Narsimulu G. Pulmonary arterial hypertension complicating adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2013 Mar;32 Suppl 1:S1–2.
183. Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, Heldmann M, Berney SM. Pulmonary hypertension in a patient with adult-onset Stills disease. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug;26(8):1359–61.
184. Ben Ghorbel I, Lamloum M, Miled M, Aoun N, Houman M-H, Pouchot J. [Adult-onset Still's disease revealed by a pericardial tamponade: report of two cases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2006 Jul;27(7):546–9.
185. Buss SJ, Wolf D, Mereles D, Blank N, Katus HA, Hardt SE. A rare case of reversible constrictive pericarditis with severe pericardial thickening in a patient with adult onset Still's disease. *Int J Cardiol.* 2010 Oct 8;144(2):e23–5.

186. Drouot MH, Hachulla E, Houvenagel E, Hatron PY, Flipo RM, Goullard L, et al. [Cardiac complications in adult onset Still disease: from pericarditis to tamponade as manifestations]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 1994;15(11):740–3.
187. Jacquet-Lagrèze M, Hautin E, Floccard B, Poutrel S, Allaouchiche B. [Cardiac tamponade revealing an adult onset Still's disease]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2013 Jan;32(1):65.
188. Jamieson TW. Adult Still's disease complicated by cardiac tamponade. *JAMA J Am Med Assoc*. 1983 Apr 15;249(15):2065–6.
189. Moder KG, Miller TD, Allen GL. Cardiac tamponade: an unusual feature of adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1995 Jan;22(1):180–2.
190. Najam F, Fuchs HA. Cardiac tamponade: a life-threatening complication of Still's disease. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2001 Apr;7(2):97–101.
191. Parvez N, Carpenter JL. Cardiac tamponade in Still disease: a review of the literature. *South Med J*. 2009 Aug;102(8):832–7.
192. Bellart-Clavier M, Millaire A, de Groote P, Le Franc P, Lucaes R, Ducloux G. [Pericarditis disclosing at adult age recurrent Still's disease in childhood]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1993 Nov;86(11):1625–8.
193. Vukman RB, Fay GJ. Juvenile rheumatoid arthritis with pericardial tamponade in an adult. *Arch Intern Med*. 1981 Jul;141(8):1078–9.
194. Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, et al. Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Dec;62(11):748–57.
195. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(17):280–9.
196. Bank I, Marboe CC, Redberg RF, Jacobs J. Myocarditis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum*. 1985 Apr;28(4):452–4.
197. Sacks S, Finn J, Sanna G, Khamashta MA, Chowdhury F, Hunt BJ, et al. N2010 adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome resulting in four limb amputation. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2013 Apr;15(4):192–4.
198. Colina M, Govoni M, Trotta F. Fatal myocarditis in adult-onset Still disease with diffuse intravascular coagulation. *Rheumatol Int*. 2009 Sep;29(11):1355–7.
199. Cavallasca JA, Vigliano CA, Perandones CE, Tate GA. Myocarditis as a form of relapse in two patients with adult Still's disease. *Rheumatol Int*. 2010 Jun;30(8):1095–7.
200. Kristensen LE, Bartosik I. Myocarditis in adult-onset Still's disease despite significant immunosuppressive therapy. *Scand J Rheumatol*. 2006 Aug;35(4):330–1.
201. Castanet J, Lacour JP, Fuzibet JG, Perrin C, Rodot S, Ortonne JP. Adult Still's disease associated with hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Nov;31(5 Pt 1):807–8.
202. Mavrogeni S, Vassilopoulos D. Is there a place for cardiovascular magnetic resonance imaging in the evaluation of cardiovascular involvement in rheumatic diseases? *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):488–96.
203. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475–87.
204. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2254–9.
205. Taillan B, Fuzibet JG, Vinti H, Castela J, Pesce A, Meyer P, et al. Adult onset still's disease complicated by endocarditis with fatal evolution. *Clin Rheumatol*. 1989 Dec;8(4):541.
206. Zenagui D, De Coninck JP. Atypical presentation of adult Still's disease mimicking acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J*. 1995 Oct;16(10):1448–50.
207. Esdaile JM, Tannenbaum H, Lough J, Hawkins D. Hepatic abnormalities in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1979 Dec;6(6):673–9.

208. Diallo A, Mekinian A, Boukari L, Mouas H, Zamy M, Nahon P, et al. [Severe hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease treated with anakinra.]. 2012 Nov 19;
209. Taccone FS, Lucidi V, Donckier V, Bourgeois N, Decaux G, Vandergheynst F. Fulminant hepatitis requiring MARS and liver transplantation in a patient with Still's disease. *Eur J Intern Med.* 2008 Oct;19(6):e26–8.
210. Yamanaka J, Saito S, Kuroda N, Hirano T, Fujimoto J. Successful living related liver transplantation for adult Still's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Sep;18(9):1109–10.
211. Ogata A, Kitano M, Yamanaka J, Yamasaki T, Hashimoto N, Iwasaki T, et al. Interleukin 18 and hepatocyte growth factor in fulminant hepatic failure of adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2003 May;30(5):1093–6.
212. Xia L-X, Xiao T. An unusual case of autoimmune hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2010 Jan;29(1):95–7.
213. Arai Y, Handa T, Mitani K. [Adult-onset Still disease presenting with disseminated intravascular coagulation]. *Rinshō Ketsueki Jpn J Clin Hematol.* 2004 Apr;45(4):316–8.
214. Atsukawa K, Tsukada N, Kitamura Y, Shinagawa J, Yonei Y, Okano H, et al. [Case of adult-onset Still's disease associated with severe liver disease and disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi J Jpn Soc Intern Med.* 1994 Dec 10;83(12):2151–3.
215. Gibbs CJ, Foord C, Lee HA, Smith G. Disseminated intravascular coagulation in adult-onset Still's disease with neurological, respiratory and hepatic sequelae. *Br J Hosp Med.* 1993 Sep 1;50(5):278–9.
216. Park J-H, Bae JH, Choi Y-S, Lee H-S, Jun J-B, Jung S, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci.* 2004 Feb;19(1):137–41.
217. Masson C, Myhal D, Ménard H, Lussier A. [Fatal thrombopenic thrombotic purpura in a female patient with adult Still's disease]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul.* 1986 Jun;53(6):389–91.
218. Boki KA, Tsiantonaki MJ, Markakis K, Moutsopoulos HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996 Feb;23(2):385–7.
219. Portolés J, de Tomás E, Espinosa A, Gallego E, Nieva GS, Blanco J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and acute renal failure in adult Still's disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997 Jul;12(7):1471–3.
220. Diamond JR. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP) complicating adult Still's disease: remission induced with intravenous immunoglobulin G. *J Nephrol.* 1997 Oct;10(5):253–7.
221. Domingues RB, da Gama AMC, Caser EB, Musso C, Santos MCS. Disseminated cerebral thrombotic microangiopathy in a patient with adult's still disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Jun;61(2A):259–61.
222. Perez MG, Rodwig FR Jr. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease. *South Med J.* 2003 Jan;96(1):46–9.
223. Hirata S, Okamoto H, Ohta S, Kobashigawa T, Uesato M, Kawaguchi Y, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Aug;45(8):1046–7.
224. Quéméneur T, Noel L-H, Kyndt X, Droz D, Fleury D, Binaut R, et al. Thrombotic microangiopathy in adult Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005 Oct;34(5):399–403.
225. Okwuosa TM, Lee EW, Starosta M, Chohan S, Volkov S, Flicker M, et al. Purtscher-like retinopathy in a patient with adult-onset Still's disease and concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb 15;57(1):182–5.
226. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozkaya M, Balakan O, Ucar MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome and adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2008;18(4):403–6.
227. Gopal M, Cohn CD, McEntire MR, Alperin JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and adult onset Still's disease. *Am J Med Sci.* 2009 May;337(5):373–6.
228. Robert V, Eszto P, Perrotez J-L, Galzin M, Poussel J-F. [Treatment by plasmapheresis of a thrombotic thrombocytopenic purpura associated to a Still's disease: a case report]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2006 May;25(5):532–4.

229. Rawal S, Einbinder Y, Rubin L, Perl J, Trinkaus M, Teitel J, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with adult-onset Still's disease. *Transfusion (Paris)*. 2014 May 20;
230. Kuo H-L, Huang D-F, Lee A-F. Thrombotic microangiopathy in a patient with adult onset Still's disease. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2002 Oct;8(5):276–80.
231. Salamon L, Salamon T, Morovic-Vergles J. Thrombotic microangiopathy in adult-onset Still's disease: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(17-18):583–8.
232. Wang H-P, Chen H-A, Chen C-H, Liao H-T, Huang D-F. Adult Still's disease patient developed thrombotic microangiopathy with diffuse digital gangrene. *Scand J Rheumatol*. 2007 Feb;36(1):76–8.
233. Mejjad O, Vittecoq O, Tamion F, Girault C, Lecot S, Cailleux N, et al. A shock associated with adult-onset Still's disease. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2001 Feb;68(1):76–8.
234. Yang D-H, Chang D-M, Lai J-H, Kuo S-Y, Ho T-Y, Lin K-M, et al. Etanercept as a rescue agent in patient with adult onset Still's disease complicated with congestive heart failure. *Rheumatol Int*. 2008 Nov;29(1):95–8.
235. Ames PRJ, Walker E, Aw D, Marshall D, de Villiers F, Staber M. Multi-organ failure in adult onset Still's disease: a septic disguise. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28 Suppl 1:S3–6.
236. Slovis BS, Eyler AE. A 33-year-old man with pharyngitis, transient rash, and multiorgan system failure. *Chest*. 2007 Sep;132(3):1080–3.
237. Hong YH, Lee CK. A case of adult onset Still's disease with systemic inflammatory response syndrome complicated by fatal status epilepticus. *Rheumatol Int*. 2008 Jul;28(9):931–3.
238. Manganelli P, Fietta P, Zuccoli P. Adult-onset Still's disease with respiratory distress syndrome, polyserositis and disseminated intravascular coagulation: a case with a fatal outcome. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Feb;21(1):139.
239. Masuyama A, Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Sugimura Y, Maniwa K, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura with retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema. 2012 May 24;
240. Stoica GS, Cohen RI, Rossoff LJ. Adult Still's disease and respiratory failure in a 74 year old woman. *Postgrad Med J*. 2002 Feb;78(916):97–8.
241. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, Morimoto S, Hiroe M, Omichi C, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998 Aug 15;82(4):537–40.
242. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):227–32.
243. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J*. 1994 Aug;128(2):301–7.
244. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2014 Apr 26;383(9927):1503–16.
245. Zhang X-H, Han Y-M, Wang W-W, Cheng H, Zhu K-J. Hemophagocytic syndrome secondary to adult-onset Still's disease but very similar to lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(4):377–81.
246. Duburcq T, Delannoy P-Y, Sivova N, Leroy O. [Adult onset Still's disease revealed by a myocarditis.]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Nov 29;
247. Kato T, Fujii K, Wakabayashi T, Tanaka A, Hidaka Y. A case of cutaneous polyarteritis nodosa manifested by spiking high fever, arthralgia and macular eruption like adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2006 May;25(3):419–21.
248. El Karoui K, Karras A, Lebrun G, Charles P, Arlet J-B, Jacquot C, et al. Thrombotic microangiopathy and purtscher-like retinopathy associated with adult-onset Still's disease: a role for glomerular vascular endothelial growth factor? *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1609–13.
249. Lee W-S, Yoo S-H, Ko R-E, Yoo W-H. Adalimumab in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jun 21;

250. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Hiramatsu R, Hasegawa E, et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1191–4.
251. Bennett AN, Peterson P, Sangle S, Hangartner R, Abbs IC, Hughes GRV, et al. Adult onset Still's disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulins and mycophenolate mofetil. *Rheumatol Oxf Engl*. 2004 Jun;43(6):795–9.
252. Harmanci Ö, Kav T, Sökmensüer C, Çalgüneri M, Bayraktar Y. Successful management of severe acute liver disease related with adult-onset Still's disease in a pregnant patient. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2013;24(1):61–4.
253. Sari I, Birlik M, Binicier O, Akar S, Yilmaz E, Onen F, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated with diffuse alveolar hemorrhage. *J Korean Med Sci*. 2009 Feb;24(1):155–7.
254. Eardley KS, Raza K, Adu D, Situnayake RD. Gold treatment, nephrotic syndrome, and multi-organ failure in a patient with adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jan;60(1):4–5.
255. Kuek A, Weerakoon A, Ahmed K, Ostör AJK. Adult-onset Still's disease and myocarditis: successful treatment with intravenous immunoglobulin and maintenance of remission with etanercept. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007 Jun;46(6):1043–4.
256. Argyraki CK, Gabeta S, Zachou K, Boulbou M, Polyzos A, Dalekos GN. Favourable outcome of life-threatening infectious-related haemophagocytic syndrome after combination treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin infusions. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):e155–7.
257. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, Kawahara Y, Yagi M, Iwamoto M, et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):485–7.
258. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4041–52.
259. Fautrel B. Adult-onset Still disease. 2008 Oct;773–92.



NOM : Wahbi

PRENOM : Anaïs

**Titre de Thèse :**

PHENOTYPE, TRAITEMENT, EVOLUTION ET FACTEURS PREDICTIFS DES  
ATTEINTES VISCERALES GRAVES COMPLIQUANT LA MALADIE DE STILL DE  
L'ADULTE

---

**RESUME**

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une maladie auto-inflammatoire rare dont les complications viscérales graves, encore plus rares, sont peu étudiées. L'objectif principal de cette étude est d'analyser la présentation clinico-biologique et le profil évolutif des patients atteints de MSA compliquée d'une défaillance viscérale spécifique ayant nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs (USI) et de les comparer à une population de patients ayant une MSA non compliquée. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité précoce des traitements en USI.

Cette étude rétrospective multicentrique a inclus 20 adultes ayant une MSA graves, comparés à 44 ayant une MSA non graves. Les atteintes viscérales graves principales étaient cardio-circulatoires, pulmonaires et hématologiques, en particulier le SALH. Ces formes de MSA correspondaient à des formes plus explosives et plus inflammatoires de la maladie.

La corticothérapie est une véritable urgence thérapeutique et les traitements de seconde ligne (ciclosporine et surtout l'anti IL-1) ont une efficacité remarquable contrairement aux IgIV qui sont globalement inefficaces et retardent le recours aux traitements suscités.

---

**MOTS-CLES**

Maladie de Still de l'adulte, réanimation, syndrome d'activation lympho-histiocytaire, myocardite, syndrome de détresse respiratoire, anakinra, ciclosporine