

# LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

D. NKOGE (1), J. DEMONTY (2), PH. LEONARD (1), S. NNEGUE (1), M. MOUTSCHEN (2), O. KAYE (3)

**RÉSUMÉ :** La Maladie de Still de l'Adulte (MSA) est une affection d'étiologie inconnue qui se traduit par une fièvre, des polyarthralgies ou une polyarthrite séronégative, une pharyngite, une éruption cutanée et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Nous présentons les observations de 17 patients diagnostiqués au cours des treize dernières années. Les dossiers de patients hospitalisés pour suspicion de MSA ont été examinés de façon rétrospective et les critères de Yamaguchi et Kahn appliqués afin de confirmer le diagnostic. Les traitements entrepris et l'évolution ont été notés. Le sexe ratio est de 1,83; l'âge moyen de survenue de 42-45 ans. Le délai moyen pour le diagnostic est de 3 à 8 semaines. La fièvre, l'éruption et les polyarthralgies sont les manifestations cliniques les plus fréquentes. L'hyperleucocytose, la cytolysé hépatique et l'hyperferritinémie sont habituelles. Constamment, les tests de l'inflammation sont augmentés et les dosages du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires sont négatifs. Les critères de Yamaguchi ont été relevés chez tous les patients. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes ont constitué l'essentiel de l'arsenal thérapeutique. Au plan évolutif, 6 cas de rémission ont été notés. Les autres patients ont évolué vers la chronicité avec soit une forme systémique, soit une forme articulaire. Dans les deux situations, un état de corticodépendance s'est installé avec nécessité d'association de drogues immunosuppressives. Le diagnostic de MSA est facilement posé sur base des critères de Yamaguchi. Nos 17 patients y ont répondu. Les corticoïdes peuvent permettre de contrôler les poussées. Trois modes évolutifs existent : la rémission, le passage à la chronicité sous la forme soit systémique, soit articulaire.

## INTRODUCTION

Reprise parmi les causes classiques de fièvre d'origine indéterminée (1), la maladie de Still de l'adulte (MSA) est une affection inflammatoire d'étiologie inconnue. Elle est analogue à la forme systémique de la polyarthrite juvénile.

Décrite la première fois par Bywaters en 1971 (2), elle se traduit par une constellation de signes : fièvre élevée, douleurs pharyngées, arthralgies ou arthrite sans production de facteur rhumatoïde (FR) ou d'anticorps antinucléaires (ANA), éruption cutanée fugace et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. D'autres manifestations peuvent également être associées telles que des myalgies, une hépatopathie, des adénopathies, une splénomégalie ainsi qu'une pleurésie ou une péricardite.

Le diagnostic ne peut s'établir qu'après exclusion des pathologies infectieuses, des autres maladies inflammatoires dysimmunitaires, des

## ADULT ONSET STILL'S DISEASE

**SUMMARY :** The Adult Onset Still's Disease (AOSD) is an entity of unknown origin characterised by fever, polyarthralgias or polyarthritis, a pharyngitis, a cutaneous eruption and elevation of leucocytes. We present observations of 17 patients diagnosed during the last thirteen years. Files of hospitalized patients with suspected AOSD have been examined in a retrospective study and Yamaguchi and Kahn's criterias applied in order to confirm the diagnosis. Treatments undertaken and the evolution have been noted. The sex ratio is 1.83; the middle age of intervening from 42 to 45 years. The middle delay for the diagnosis is 3 to 8 weeks. Fever, eruption and polyarthralgias are the most frequent clinical signs. Elevation of leucocytes, hepatic cytolysis and hyperferritinemia are usual. Constantly, inflammatory tests are increased and the rheumatoid factor and the antinuclear antibodies are negative. Yamaguchi's criterias have been met by all patients. The non steroid anti-inflammatory drugs and corticoids constituted the main treatment. In the evolutionary shield, 6 cases of remission have been noted. The other patients evolved toward the chronicity with either a systemic or an articular shape. In the two situations, a state of corticodépendance got settled with necessity of association to immunosuppressive drugs. The diagnosis of AOSD is easily done on basis of Yamaguchi's criterias. Corticoids can permit to control the bouts. There are 3 types of evolution: remission, chronic systemic or chronic articular shape.

**KEYWORDS :** *Fever of unknown origin - Still's disease*

hémolymphopathies malignes ou des néoplasies profondes.

Vu l'absence de signe clinique ou biologique pathognomonique de cette affection, son diagnostic repose sur un ensemble de critères. Une revue critique des critères proposés par 6 auteurs a permis de conclure à une meilleure sensibilité des critères de Yamaguchi (3).

Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou corticoïdes entraîne habituellement une régression des signes.

L'évolution de la maladie est imprévisible; on assiste soit à une rémission complète, soit à des récurrences pouvant conduire à une corticodépendance, voire à une corticorésistance justifiant l'instauration d'autres traitements immunosuppresseurs.

Nous rapportons dans ce travail les observations de 17 patients atteints de MSA diagnostiqués durant ces 13 dernières années dans le service de Médecine interne du CHU de Liège.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons colligé tous les patients admis dans le service de novembre 1988 à janvier 2001 pour fièvre d'étiologie indéterminée et pour les-

(1) Assistant, (2) Professeur, Département de Médecine Interne, Infectiologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique adjoint, Rhumatologie, Département de Médecine Interne, CHU de Liège.

quels le diagnostic de MSA avait été suspecté ou posé.

Les critères de Yamaguchi (tableau I) (4) et de Kahn (tableau II) (5) ont été appliqués rétro-spectivement pour confirmer le diagnostic.

Outre ces critères, nous avons pris en compte la notion d'un épisode de maladie de Still dans l'enfance, l'âge de début, les délais pour le diagnostic, les traitements entrepris et l'évolution.

Les profils évolutifs ont été établis pour tous les patients. Nous avons distingué 2 groupes de patients : ceux présentant une rémission complète et ceux évoluant vers la chronicité. Pour ces derniers, nous avons considéré une forme systémique et une forme articulaire prédominante.

L'étude de chaque dossier a porté sur la vérification des critères d'exclusion (infections, lymphomes et autres cancers, maladies rhumatismales et auto-immunes).

## RÉSULTATS

### 1. Epidémiologie

Le sexe ratio H/F est de 1,83. L'âge moyen de survenue fut de 45 ans chez 11 hommes (extrêmes à 16 et 68 ans), et de 42 ans chez 6 femmes (extrêmes à 16 et 74 ans). Il n'y avait pas différence entre les tranches d'âge (16 à 50 ans, et plus de 50 ans). La notion de polyarthrite juvénile n'existait chez aucun patient; cependant chez un homme, le diagnostic fut posé à 29 ans, après 2 épisodes antérieurs observés à l'âge de 16 et 19 ans. Une patiente a présenté à 12 ans une fièvre d'origine indéterminée avec bonne

TABLEAU I. CRITÈRES DE YAMAGUCHI POUR LE DIAGNOSTIC DE MSA (5 CRITÈRES DONT 2 MAJEURS OU PLUS, SONT NÉCESSAIRES POUR RETENIR LE DIAGNOSTIC DE MSA).

#### Critères majeurs

1. Fièvre supérieure ou égale à 39°C depuis au moins une semaine
2. Arthralgies persistant depuis au moins une semaine
3. Rash cutané : maculeux ou maculopapuleux, non prurigineux, rose-saumon, apparaissant classiquement pendant la fièvre
4. Hyperleucocytose supérieure à 10.000/mm<sup>3</sup> dont 80 % de polynucléaires neutrophiles

#### Critères mineurs

1. Douleurs pharyngées
2. Adénopathies et/ou splénomégalie clinique ou échographique
3. Augmentation des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT, LDH en rapport avec l'atteinte hépatique de la maladie et non avec une allergie et/ou une toxicité médicamenteuse. Il est recommandé de vérifier si le bilan hépatique se normalise ou non après l'arrêt des médicaments hépatotoxiques avant de valider ce critère.
4. Négativité des anticorps antinucléaires (en immunofluorescence) et du facteur rhumatoïde

#### Critères d'exclusion

1. Infections, notamment mononucléose infectieuse
2. Affections malignes notamment lymphomes
3. Pathologies rhumatismales, notamment périarthrite noueuse et autres vascularites avec signes extra-articulaires

TABLEAU II. CRITÈRES DE KAHN POUR LE DIAGNOSTIC DE MSA (LE DIAGNOSTIC DE MALADIE DE STILL EST ASSURÉ S'IL EXISTE AU MOIS 4 CRITÈRES MAJEURS OU 3 CRITÈRES MAJEURS ET 3 CRITÈRES MINEURS).

#### Critères majeurs

1. Fièvre hectique supérieure à 39° (durant au moins 2 semaines consécutives et résistant aux antibiotiques)
2. Eruption maculeuse, maculopapuleuse ou urticarienne fugace (constatée par un médecin)
3. Arthrite inflammatoire (constatée par un médecin)
4. Hyperleucocytose (supérieure à 12.000 polynucléaires/mm<sup>3</sup> à deux reprises)
5. Antécédent formellement documenté de maladie de Still de l'enfance

#### Critères mineurs

1. Arthralgies avec douleurs à la pression des articulations (non valable s'il existe déjà le critère majeur n° 3)
2. Myalgies avec douleur à la pression des muscles
3. Péricardite certaine (clinique ou échographique)
4. élévation modérée des transaminases SGOT- SGPT avant tout traitement et en l'absence d'antigène HBs
5. Pharyngite non exsudative non bactérienne prouvée (observée par un médecin)

#### Critères d'exclusion

Identification précise d'un germe ou d'un virus, d'un foyer infectieux patent, ou sensibilité nette de la fièvre aux antibiotiques.  
Signe biologique ou anatomique précis de tout autre maladie inflammatoire (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires et anti-ADN, biopsie avec image d'angéite ou de syndrome de Sweet). L'élévation des enzymes musculaires n'est pas un critère d'exclusion si elle reste à moins de trois fois la limite supérieure de la normale  
Hémolymphopathie maligne ou cancer profond.

réponse à la corticothérapie, et à 16 ans une méningite aseptique et une péricardite spontanément résolutive.

Les principales manifestations révélatrices (souvent associées) furent une fièvre, des signes articulaires, une éruption cutanée, des myalgies, une pleuro-péricardite et des douleurs pharyngées.

Le délai pour poser le diagnostic de MSA fut en moyenne de 3 à 8 semaines chez 13 patients, plus long chez 2 patients (5 et 13 ans).

### 2. Les manifestations cliniques

Les signes cliniques à la phase d'état et lors d'éventuelles récurrences figurent dans le tableau III.

La fièvre fut généralement supérieure ou égale à 39°, et présente chez tous les patients. Elle s'accompagnait rarement de frissons et de sueurs.

Les arthralgies furent retrouvées chez 14 patients, de présentation oligo ou polyarticulaire, asymétrique, de topographie variable; d'emblée sévères dans un cas et associées à des signes d'arthrite (2 fois). Elles constituaient parfois le premier symptôme d'une poussée.

Les myalgies coexistaient avec les arthralgies (6 fois) et ne s'accompagnaient pas d'une élévation des enzymes musculaires, sauf dans un cas où les créatine kinases totales étaient à 10 fois la

TABLEAU III. MANIFESTATIONS CLINIQUES RÉPERTORIÉES CHEZ LES 17 PATIENTS ÉTUDIÉS.

Signes cliniques	Nombre de cas
Sexe masculin	11
Age de survenue entre 16 et 50 ans	8
Antécédent de maladie de Still dans l'enfance	0
Intervalle pour le diagnostic de MSA < à 8 semaines	13
Fièvre > 39°	17
Arthralgies, myalgies	14
Arthrite	2
Douleurs pharyngées	5
Eruption	12
Adénopathies, hépatomégalie ou splénomégalie	3
Pleurésie ou atteinte pulmonaire	5
Péricardite	5
Abdomen aigu et pancréatite	2
Insuffisance rénale aiguë	1

normale. L'EMG et l'histologie furent normales. Chez une autre patiente, l'atteinte musculaire a été sévère, aboutissant à une amyotrophie importante.

Les *maux de gorge*, insensibles aux antibiotiques furent peu fréquents (5 fois). Les frottis de gorge étaient stériles et les antistreptolysines négatives.

L'*éruption* était formée de macules ou maculopapules fugaces (12 fois), rarement prurigineuses, transitoires et apparaissant lors des pics thermiques, parfois récidivantes. Une biopsie cutanée a été faite chez 2 patients. Elle montra une réaction inflammatoire aspécifique.

Aucune *adénopathie* n'a été observée; une hépatosplénomégalie a été mise en évidence chez 3 patients.

Des *manifestations révélatrices parfois graves* ont été observées : 4 cas de péricardite (dont une tamponnade), 3 cas de pleurésie associée à la péricardite, 2 cas de bronchopneumonie, un cas de pancréatite aiguë, un abdomen aigu conduisant à une laparotomie exploratrice, 3 cas de nécrose hépatique.

Plus exceptionnelles, des atteintes neurologiques furent observées dans le décours de la maladie : un syndrome de Brown-Sequard par lésion médullaire ischémique dorsale, une névrite sus-orbitaire et une polyneuropathie.

### 3. Les signes biologiques (tableau IV)

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fut retrouvée dans 13 cas, dont 8 supérieurs à 18000/mm<sup>3</sup>.

Un médullogramme a été réalisé chez un seul patient, avec une cytologie de type inflammatoire sans image tumorale. Nous n'avons pas observé de relation entre l'importance de la leucocytose et la présentation initiale ainsi que l'évolutivité de la maladie.

TABLEAU IV. SIGNES BIOLOGIQUES OBSERVÉS CHEZ LES 17 PATIENTS ÉTUDIÉS.

Hyperleucocytose > 10.000	13
Hyperleucocytose > 18.000	8
Élévation des transaminases	13
Négativité des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde	17
Accélération de la VS et/ou augmentation de la CRP	17
Hyperferritinémie	11
Anémie	8
Élévation du récepteur à l'IL 2	3
Protéinurie	3

L'élévation des transaminases a été notée dans 13 cas, sans relation avec la prise d'aspirine. Elle fut souvent modérée et sans cholestase. Les sérologies virales étaient négatives.

Nous avons systématiquement noté un important syndrome inflammatoire (élévation de la CRP et/ou accélération de la VS et/ou augmentation du fibrinogène). Une anémie inflammatoire apparut chez 8 patients.

Une hyperferritinémie majeure (>5000 ng/ml) fut retrouvée chez 11 patients. Son importance ne semblait pas liée au degré d'atteinte hépatique. Au cours des rémissions, les taux se normalisaient et réaugmentaient lors des poussées. La fraction glycosylée de la ferritine ne fut pas déterminée dans ce travail rétrospectif.

La négativité du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires, présente chez tous les patients, nous a permis d'exclure toute autre pathologie rhumatismale ou auto-immune.

### 4. Les critères diagnostiques

Le tableau V est un récapitulatif des critères utilisés pour retenir le diagnostic de MSA. Ainsi, les critères de Yamaguchi furent retrouvés chez les 17 patients, alors que seuls 6 répondaient aux critères de Kahn.

### 5. Les traitements

Parmi nos 17 patients, 4 ont reçu comme traitement initial de l'acide acétylsalicylique (AAS), 5 d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (indométacine, naproxène, piroxicam), et 7 des glucocorticostéroïdes (GCS). Le recours à différentes thérapeutiques immunosuppressives (méthotrexate, cyclosporine) fut proposé en combinaison avec les GCS chez 4 patients dont l'affection présentait un caractère corticodépendant. Ainsi, le méthotrexate (MTX) a été utilisé 4 fois et la cyclosporine (Cycl A) une fois. Les immunoglobulines ne faisaient pas partie de l'arsenal thérapeutique.

### 6. Evolution

La rémission a été notée chez 3 patients sous AINS et 3 sous corticoïdes. Pour les autres, le passage à la chronicité s'est fait soit vers la

forme systémique, soit vers la forme polyarticulaire. La corticothérapie, à doses variables, a été nécessaire, parfois associée à d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Ainsi, la forme chronique systémique, constatée chez 8 patients, se manifeste par de la fièvre, une éruption, parfois des arthralgies et une majoration du syndrome inflammatoire biologique, voire du taux de ferritine. Toute tentative de régression ou d'interruption intempestive du traitement fut responsable de la survenue des poussées.

La forme articulaire chronique a été observée chez 4 patients (n° 1, 2, 3, 10), et a nécessité un renforcement thérapeutique. Il s'agissait d'atteintes polyarticulaires pouvant, dans certains cas, aboutir à des destructions cartilagineuses (une prothèse de hanche et une arthrodeuse ont été nécessaires chez 1 patient).

## DISCUSSION

### Epidémiologie

L'incidence et la prévalence de la MSA restent encore à ce jour mal précisées : 65 cas ont été répertoriés dans une étude française (6, 7), 228 dans une étude japonaise (8), 62 dans une étude canadienne (9) et 18 cas dans une étude indienne (10).

La MSA débute habituellement chez l'adulte jeune (entre 16 et 35 ans) dans 75 % des cas, mais peut parfois soit être le réveil d'une forme

juvénile, soit apparaître plus tardivement (11) après 50 ans, comme dans notre série. Il ne semble pas y avoir de prédominance de sexe.

L'étiopathogénie de cette affection reste méconnue. La possibilité d'un "trigger" infectieux, viral ou bactérien (12-14), sur terrain génétique prédisposant est l'hypothèse la plus souvent évoquée.

### Symptômes cliniques

Une fièvre supérieure à 39° est le premier critère majeur. Elle constitue le principal symptôme dans notre série. D'autres séries estiment sa fréquence à 95 % des cas. Elle simule une origine infectieuse, d'où l'intérêt d'un bilan bactériologique et sérologique complet. Il n'y a pas de foyer infectieux patent et l'antibiothérapie n'affecte pas la fièvre. La crainte d'une affection néoplasique conduit à des explorations lourdes (dosage des marqueurs tumoraux, scanners, biopsies).

L'atteinte articulaire intéresse les petites et grosses articulations; habituellement peu destructrice, elle peut cependant entraîner un handicap fonctionnel majeur. L'analyse du liquide articulaire montre un aspect inflammatoire et la biopsie synoviale révèle une synovite non spécifique (6). Nous n'avons pas procédé à ces actes.

Les myalgies, fréquemment de localisation proximale, s'associent souvent à l'atteinte articulaire sans être directement satellite, et leur intensité est variable. Les taux de CPK sont généralement normaux. Dans l'un de nos cas,

TABLEAU V. RÉCAPITULATIF DES TRAITEMENTS, COMPLICATIONS ET CRITÈRES.

N°	Patients		Traitement		Traitement actuel	Complications	Suivi (mois)	Critères	
	Sexe	Age	Initial	2° intention				Yamaguchi	Kahn
1	M	29	AINS	AINS+GCS	AINS+GCS+MTX	Acné, œsophagite, arthrose	54	*	
2	F	47	GCS		AINS+ GCS+ MTX+ Cycl A	Diabète, Cushing, cataracte, ulcère gastrique, dépression	108	*	
3	M	61	AINS	AINS+ GCS	AINS+ GCS+MTX	Acné, hypothyroïdie, PAR séronégative	117	*	*
4	F	19	GCS		AAS	Aucune	53	*	*
5	M	31	AAS	GCS	GCS	Eruption cutanée chronique	132	*	
6	M	55	AAS	AAS+ GCS	-		31	*	*
7	M	59	AINS	-			14	*	
8	F	69	GCS	GCS		HTA	17	*	
9	F	38	AINS	AINS+ GCS+ MTX	Aucun	Brown-Sequard, alopecie, amyotrophie	87	*	
10	F	74	GCS	GCS		Névrite sus-orbitaire	72	*	*
11	F	25	AAS	GCS		Aucune	127	*	
12	M	53	AINS	-		Aucune	37	*	*
13	M	34	AAS	-	-		15	*	*
14	M	68	GCS	GCS	-		15	*	
15	M	49	GCS	stoppés au 6° mois	-		22	*	
16	M	59	GCS	-	-		23	*	
17	M	57	GCS	stoppés après 5 ans		Neuropathie, leucoplasie de la langue puis néoplasie	132	*	

AAS : acide acétyl salicylique. AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien. GCS : Glucocorticostéroïde. MTX : méthotrexate. Cycl A : cyclosporine. Les critères retenus sont marqués d'un astérisque \*

leur élévation à 10 fois la normale pouvait évoquer une polymyosite, mais il n'y avait aucun argument électromyographique ou histologique.

Les douleurs pharyngées doivent être recherchées. Les prélèvements bactériologiques de gorge et les tests sérologiques sont négatifs.

L'éruption cutanée est contemporaine des pics thermiques. Elle est de type maculeuse ou maculo-papuleuse, rarement prurigineuse, et doit être distinguée d'une toxidermie médicamenteuse, surtout chez les patients qui ont préalablement reçu des antibiotiques ou des AINS. Dans notre série, il est surprenant de constater sa survenue plusieurs mois après le début de l'affection.

Des atteintes viscérales graves, parfois révélatrices, peuvent être observées.

La manifestation cardiaque la plus fréquente est la péricardite, retenue par KAHN comme critère mineur. Elle doit être recherchée par échographie en l'absence de symptomatologie. Une tamponnade peut survenir (15-18), imposant un drainage. Les atteintes myocardiques sont rares (6) et les endocardites exceptionnelles (6,15).

La pleurésie, souvent associée à la péricardite (3 cas dans notre série), est l'atteinte pulmonaire la plus rencontrée. Son pronostic est bon, et la réponse à la corticothérapie excellente. Des infiltrats interstitiels bilatéraux, souvent de découverte fortuite, peuvent être observés (19, 20).

Les manifestations abdominales comprennent une hépatomégalie et/ou une splénomégalie. L'"hépatopathie de Still" se traduit généralement par une élévation des transaminases; elle peut être masquée ou s'aggraver sous l'effet des médicaments hépatotoxiques. La nécrose hépatique, comme celle constatée chez 3 de nos patients, est réversible sous corticoïdes. Une surveillance hépatique est nécessaire lors de l'utilisation de l'aspirine (21-24).

Les douleurs abdominales pseudo-chirurgicales ont été constatées chez une patiente (n°4), et ont conduit à une laparotomie exploratrice qui s'est révélée blanche. Chez une autre patiente (n°12), une biopsie colique a montré une inflammation aspécifique. Une pancréatite aiguë avec insuffisance rénale aiguë a été notée dans un tableau initial d'emblée multisystémique.

Aucune hémorragie digestive n'a été constatée.

Les atteintes rénales sont rares. Une glomérulonéphrite non spécifique ou une néphrite tubulo-interstitielle sont décrites (15, 25). L'insuffisance rénale aiguë que nous avons signalée s'explique par l'atteinte pancréatique. Enfin, des

cas d'amylose sont décrits au cours de l'évolution de la MSA (25). Nous n'en avons pas retrouvé dans notre série.

Des atteintes neurologiques anecdotiques sont rapportées, allant de la mono- ou polynévrite (15) à l'hémorragie cérébrale (26), en passant par la méningoencéphalite. Une de nos patientes a présenté un syndrome de Brown-Sequard par lésion ischémique médullaire dorsale, sur une probable vascularite.

### *Signes biologiques*

L'hyperleucocytose est le critère biologique majeur et est rencontrée chez 13 de nos patients. Il convient, lorsqu'elle existe, d'éliminer tout phénomène infectieux ou une hémolympopathie. Dans notre série, l'étude de la cytologie médullaire, effectuée une fois, a montré une cytologie inflammatoire. D'autres anomalies hématologiques ont été décrites : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et syndrome d'hémophagocytose (4, 27).

La cytolyse hépatique est fréquente. Nous l'avons constatée chez 13 patients. Souvent, elle ne s'accompagne pas de cholestase, et il est important d'exclure une origine infectieuse, notamment virale, et une toxicité médicamenteuse surtout à l'aspirine avant de prendre en compte ce critère. Les LDH peuvent être élevées sans stigmate d'hémolyse. Divers degrés d'atteinte hépatique existent.

L'hyperferritinémie n'est pas citée comme critère bien que certains auteurs (4, 28, 29) la proposent comme marqueur d'activité, au cours de la phase aiguë ou lors des poussées. Dans la MSA, sa fraction glycosylée, normalement de 60-80 %, s'abaisse de manière importante (20 %) comparativement à d'autres maladies auto-immunes (LED, dermatopolymyosite, Hashimoto). La surveillance du taux de ferritine nous a permis, lorsque c'était possible, d'évaluer l'efficacité thérapeutique et de reconnaître une poussée.

La détermination des tests de l'inflammation (VS, CRP, fibrinogène) nous semble néanmoins plus simple pour le suivi que le dosage des cytokines inflammatoires tel que proposé par divers auteurs (30, 31). Aucune étude n'a montré de relation avec l'IL2 dont le rôle immunomodulateur, par activation des lymphocytes CD8, des lymphocytes B et des cellules NK, est connu. La présence de cette cytokine de la réponse immunitaire à médiation cellulaire pourrait-elle signifier l'existence d'un agent infectieux causal à la MSA ?

Le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires, lorsqu'ils sont négatifs, permettent d'exclure toute pathologie rhumatismale et auto-immune. L'interprétation est moins aisée en cas de positivité. Ces autoanticorps peuvent exister chez les sujets sains (moins de 10 % pour le facteur rhumatoïde, et moins de 5 % pour les anticorps antinucléaires). Yamaguchi établit pour ce critère une sensibilité de 89 % et une spécificité de 39 % (4).

#### Evolution et traitement

Bien que mal codifié, le traitement de la MSA repose sur les AINS et les glucocorticoïdes. L'AAS est souvent utilisé en première intention, mais sans succès. Notre série suggère une préférence pour un autre AINS (naproxène ou indométacine). Si la situation n'est pas favorable en 48 heures, le recours à une corticothérapie générale (0,5-2 mg méthyl-prednisolone/kg) est à préconiser. Cette attitude est bien reconnue, et la réponse clinique et biologique est généralement spectaculaire. La régression progressive des doses peut se faire sans problème. Une diminution trop rapide des corticoïdes entraîne un rebond.

Les rechutes conduisent habituellement à la reprise de la corticothérapie, parfois précédée de bolus intraveineux; le délai de réponse est variable (32). Une corticodépendance peut alors s'installer. Des doses élevées sont parfois utiles, exposant à des complications pour lesquelles il est difficile de faire la part entre la iatrogénicité et les effets à long terme de la MSA elle-même (éruption cutanée chronique chez le patient n° 5; syndrome de Brown-Sequard par lésion médullaire dorsale et myopathie chez n° 9; névrite sus-orbitaire chez n° 10).

Des petites doses de méthotrexate (7,5 à 15 mg/sem), comparables à celles utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde, peuvent être utilisées en cas de corticorésistance (16, 33). Quatre de nos patients en ont bénéficié, permettant de diminuer les doses de méthylprednisolone.

Des formes polyarticulaires réfractaires graves ont justifié des drogues diverses telles que la ciclosporine (34, 35), le cyclophosphamide (36), les immunoglobulines intraveineuses (37, 38), la thalidomide (39), permettant souvent une rémission de la maladie et une diminution des doses de méthylprednisolone. Cependant, la toxicité potentielle de ces médicaments limite souvent leur utilisation à long terme.

Ces traitements induisent une immunodépression qui favorise la survenue d'infections opportunistes. La particularité de notre série est

l'apparition d'une leucoplasie de langue ayant évolué en néoplasie.

#### CONCLUSION

Il convient, avant tout, de considérer la MSA comme un diagnostic d'exclusion, et de tenir compte des critères de Yamaguchi. Une approche méthodique est nécessaire afin d'éviter des explorations parfois inutiles. Notre étude a permis de confirmer rétrospectivement le diagnostic de MSA chez 17 patients. Les corticoïdes ont contribué au contrôle des poussées. Trois modes évolutifs ont été retrouvés : la rémission et le passage à la chronicité sous la forme soit systémique, soit articulaire.

#### RÉFÉRENCES

1. Demonty J.— Comment j'explore... Une fièvre d'origine indéterminée. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 396-397.
2. Bywaters EGL.— Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*, 1971, **30**, 121-133.
3. Masson C, Le Loët X, Lioté F, et al.— Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1966, **23**, 495-497.
4. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al.— Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 424-430.
5. Kahn MF, Delaire M.— Maladie de Still l'adulte, in Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. *Les maladies systémiques*. Flammarion, Paris, 1991, 231-238.
6. Masson C, Le Loët X, Lioté F, et al.— La maladie de Still de l'adulte. Manifestations et complications dans soixante cinq cas en France. *Rev Rhum*, 1995, **62**, 805-814.
7. Masson C, Le Loët X, Lioté F, et al.— La maladie de Still de l'adulte. Traitement, évolution, facteurs pronostiques. *Rev Rhum*, 1995, **62**, 815-824.
8. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, et al.— Adult Still's disease : review of 228 cases from literature. *J Rheumatol*, 1987, **14**, 1139-1146.
9. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al.— Adult Still's disease : manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine*, 1991, **70**, 118-136.
10. Bambery P, Thomas RJ, Malhotra HS, et al.— Adult onset Still's disease : clinical experience with 18 patients over 15 years in northern India. *Ann Rheum Dis*, 1992, **51**, 529-532.
11. Bonnet F, Algayres JP, Coutant G, et al.— La maladie de Still du sujet âgé. *Rev Méd Intern*, 1997, **18**, 170-171.
12. Balleari E, Cutolo M, Accardo S.— Adult onset Still's disease associated to toxoplasma gondii infection. *Clin Rheumatol*, 1991, **10**, 326-327.
13. Newport M, Conway SP, Huston G.— A case of cytomegalovirus demonstrating the need for a protocol of infection screening when classifying adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 757.

14. Godeau B, Palazzo E, Morinet F, et al.— Is Still's disease associated with parvovirus B19 infection ? *Lancet*, 1995, **345**, 59.
15. Vignes S, Weschler B, Piette JC.— La maladie de Still. *Rev Méd Intern*, 1997, **18**, 626- 637.
16. Bourgeois P.— La maladie de Still de l'adulte, une maladie systémique. *Rev Méd Intern*, 1996, **17**, 373- 374.
17. Druot MH, Hachulla E, Houvenagel E, et al.— Complications cardiaques de la maladie de Still de l'adulte : de la péricardite à la tamponnade parfois révélatrice. *Rev Méd Intern*, 1994, **15**, 740-743.
18. Moder KG, Miller TD, Allen GL.— Cardiac tamponade : an unusual feature of adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 1995, **22**, 180-182.
19. Van Hoeyweghen RJ, De Clerck LS, Van Offel JF, Stevens WJ.— Interstitial lung disease and adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol*, 1993, **12**, 418-421.
20. Paccalin M, Chapon C, Roblot P, et al.— Manifestation pulmonaire grave de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Méd Intern*, 1997, **18**, 575-577.
21. Dominguez S, Grangé JD, Amiot X, et al.— Maladie de Still de l'adulte révélée par une atteinte digestive. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, **19**, 1059-1061.
22. Dupuy O, Benefice S, Martin Y, et al.— Insuffisance hépatocellulaire et douleurs abdominales pseudo-chirurgicales au cours d'une maladie de Still de l'adulte. *Rev Méd Intern*, 1993, **14**, 355-356.
23. Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, et al.— Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 1996, **23**, 784-785.
24. Mc Farlane M, Harth M, Wall WJ.— Liver transplant in adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1997, **24**, 2038-2041.
25. Rivera F, Gil CM, Gil MT, et al.— Vascular renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1714-1716.
26. Karabayashi H, Kubota K, Tamura K, Shirakura T.— Cerebral haemorrhage complicating adult onset Still's disease : a case report. *J Int Med Res*, 1996, **24**, 492-494.
27. Neve P, Decaux G.— La maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Brux*, 1991, **12**, 399- 401.
28. Tiab M, Hamidou M, Madagur G, et al.— Hyperferritinémie majeure dans la maladie de Still de l'adulte. *Ann Méd Intern*, 1994, **145**, 215-216.
29. Pouchot J, Damade R, Mathieu A, Vinceneux Ph.— Elévation de la ferritine dans la maladie de Still de l'adulte. *Presse Méd*, 1993, **22**, 272.
30. Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Intreukine 6 : a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheum*, 1996, **14**, 653-655.
31. Prieur AM, Roux-Lombard P, Dayer JM.— Courbe et réseaux des cytokines dans la maladie de Still. *Rev Rheum*, 1996, **63**, 175-182.
32. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkès CJ.— Traitement de la maladie de Still de l'adulte par bolus de méthylprednisolone. Etude rétrospective de 7 patients. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1992, **59**, 228-232.
33. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, et al.— Low dose of methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992, **19**, 431-435.
34. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, et al.— Cyclosporine A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 1997, **24**, 1582-1587.
35. Shojania K, Chalmers A, Rangno K.— Cyclosporine A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 1995, **22**, 1391-1392.
36. Chaouat D, Belange G, Gompel H.— Efficacité de la cyclophosphamide dans la maladie de Still de l'adulte. *Rev Rhum Mal Ostéoartic*, 1992, **59**, 285-287.
37. Permal S, Wechsler B, Cabane J, et al.— Traitement de la maladie de Still de l'adulte par immunoglobulines intraveineuses. *Rev Méd Intern*, 1995, **16**, 250-254.
38. Kulke R, Koeppl M, Dieter Hey.— Treatment of adult Still's disease with intravenous immunoglobulin. *Lancet*, 1996, **347**, 337.
39. Stambe C, Wicks IP.— TNF $\alpha$  and response of treatment-resistant adult onset Still's disease to thalidomide. *Lancet*, 1998, **352**, 544.
40. Chouc PY, Nicoud-Lepore, A, Jeandel P.— Maladie de Still de l'adulte : une appellation à contrôler. *Rev Rhum*, 1996, **63**, 463-465.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Demonty, Département de Médecine interne, Service des Maladies infectieuses, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.