

Profil clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte en Algérie

Algerian Adult-Onset Still's Disease Cohort : manifestations, treatment and outcomes

K. Abbaci Daghor^{1,2}, N. Laraba^{1,2}, A. Otmane³, M. Makrelouf², K. Belatar³, N. Ait Hamadouche³, C. Dahou-Makhloufi⁴, F. Mechid, F. Otmani⁵, Z. Lerari⁵, C. Haouichet⁶, F. Hanni⁷, S. Lefkir-Taffiani⁸, B. Bengana⁸, N. Benfenatki⁹, N. Smail¹⁰, R. Bougherrou¹¹, M. Tabouche¹¹, F.Z. Aissat¹², N. Boukheris¹³, A. Tebaibia¹⁴, B. Taharbouchet¹⁵, S. Ayoub¹⁶, B. Benziane¹⁷, N. Oumnia¹⁸, D. Hakem¹⁹, M. Boucelma²⁰, A. Berrah^{1,2}

- 1: Internal medicine department, Bab El Oued University Hospital center, University of Algiers 1, faculty of medical sciences, Benyoucef Benkhedda, Algiers, Algeria
2: Biochemistry, hematology and genetics laboratory of research, Bab El Oued Hospital
3: Epidemiology department, Bab El Oued University Hospital center, Algiers
4: Rheumatology department, Bab El Oued University Hospital center, Algiers
5: Internal medicine department, Mustapha Bacha University Hospital center, Algiers
6: Rheumatology department, Douera University Hospital center, Blida, Algiers
7: Rheumatology department, Benaknoun University Hospital center, Algiers
8: Rheumatology department, Benmessous University Hospital center, Algiers
9: Internal medicine department, Rouiba University Hospital center, Algiers
10: Epidemiology department, Mustapha Bacha University Hospital center, Algiers
11: Radiology department, Bab El Oued University Hospital center, Algiers
12: Infectious diseases department, El HadiFlici University Hospital center, Algiers, Algeria
13: Internal medicine department, Annaba University Hospital center, Annaba City, Algeria
14: Internal medicine department, Birtraria University Hospital center, El Biar City, Algiers, Algeria
15: Internal medicine department, Bouloughine University Hospital center, Bouloughine City, Algiers, Algeria
16: Internal medicine department, Benmessous University Hospital center, Benmessous City, Algiers, Algeria
17: Internal medicine department, Laghouat University Hospital center, Laghouat City, Algeria
18: Internal medicine department, Zmirli University Hospital center, El Harrache City, Algiers, Algeria
19: Internal medicine department, Mostaghanem University Hospital center, Mostaghanem City, Algeria
20: Internal medicine department, Kouba University Hospital center, Kouba City, Algiers, Algeria

Corresponding author: Karima Abbaci Daghor

Internal medicine department, faculty of medical sciences, University of Algiers 1, Benyoucef Benkhedda, Bab El Oued University Hospital center, Bab El Oued city 16000, Algiers, Algeria, Email: abbacidaghor@gmail.com

Résumé

Introduction :

En dépit des avancées scientifiques dans la compréhension de l'immunopathogénie de la maladie de Still de l'adulte (MSA), ses aspects cliniques, paracliniques et évolutifs méritent d'être revisités, particulièrement la description des formes atypiques, compliquées et chroniques.

Objectif : Décrire le profil clinique, paraclinique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte dans une cohorte de patients algériens et préciser les facteurs pronostiques

Méthode : Nous avons réalisé une étude descriptive prospective longitudinale nationale multicentrique à visée analytique. Le recrutement des patients ayant une maladie de Still de l'adulte selon les critères de Yamaguchi et ou Fautrel (avec l'exclusion de tout autre cause) s'est fait de façon successive au niveau de 17 services (médecine interne, rhumatologie et maladies infectieuses) de 2016 à 2020. L'auteur principal a fait le recueil des données sur une fiche standardisée au moment du diagnostic et du suivi (3 mois, 6 mois, 12 mois, 24 mois). Toutes les manifestations cliniques, paracliniques et évolutives ont été rapportées et analysées.

Résultats : 80 patients ont été recrutés, avec un âge moyen au diagnostic de 33.7 ans et une prédominance féminine (sex-ratio

H/F : 0.6). Les manifestations étaient la fièvre (100%), les arthralgies (93.7%) dont 67.5% d'arthrites, le rash cutané (87%) dont 45% rash atypique urticarien, adynophagie (82%), les douleurs abdominales (22%), les adénopathies (20%), les péricardites (17%), les myocardites (5%), les pleurésies (12%), les atteintes ophtalmologiques (12.5%), les atteintes neurologiques (10%) et les atteintes rénales (6.3%).

Sur le plan paraclinique: CRP positive (100%), VS accélérée (100%), polynucléose neutrophile ≥ 80 % (63.7%), le rapport Neutrophiles/Lymphocytes ≥ 4 (93%), cytolysé et ou cholestase (71%), ferritine > taux normal (87.5%), ferritine glycosylée ≤ 20 % (37/47, 78%), ferritine glycosylée ≤ 25 % (42/47, 89%), facteur rhumatoïde négatif (100%), Anti CCP négatifs (100%), facteurs anti nucléaires négatifs (90%). Sur le plan évolutif : 70% de formes chroniques, 23.7% de formes érosives et 13.5% de complications viscérales. La corticodépendance a concerné plus d'un tiers des patients (34.6% à 1 an) avec un recours à un traitement de fond chez 60% des patients.

Le recours à la biothérapie était nécessaire chez 16 patients soit 20% des cas. En tenant compte du faible effectif des patients mis sous biothérapie, l'Anakinra paraît plus efficace que le Tocilizumab ($p=0.03$). Une ferritine glycosylée ≤ 10 % était prédictive de complications viscérales ($p=0.01$) et de rechutes précoces ($p=0.02$). La polyarthrite était prédictive d'évolution érosive ($p=0.006$).

Conclusion : la maladie de Still de l'adulte est à évoquer devant toute urticaire fébrile chronique séronégative (FAN négatifs) avec polynucléose neutrophile et arthralgies. La faible fréquence du syndrome tumoral dans notre série devrait faire évoquer plus aisément le diagnostic. La maladie de Still en Algérie est sévère en raison de la fréquence des formes chroniques, compliquées et des rechutes. Une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ est prédictive de complications viscérales et de rechute précoce.

Mots clés : Maladie de Still de l'adulte, Polyarthrite, Rash atypique, Neutrophile/Lymphocytes Ratio, ferritine glycosylée, Algérie.

Abstract

Background: few data about Algerian Adult-Onset Still's Disease are available. This study was performed to report manifestations, treatment, and outcomes in an Algerian cohort
Objective: To describe the clinical and biological profile and the disease course of AOSD in an Algerian cohort and to investigate the prognostic factors.

Methods: We conducted a multicenter prospective longitudinal nationwide study in tertiary rheumatology and Internal Medicine departments (16 departments) to enroll successively patients with established AOSD diagnosis who fulfilled either Yamaguchi or Fautrel criteria with the exclusion of any cause that can explain the clinical picture. All clinical and biological data were collected in a consensual and standardized clinical assessment at baseline and during follow up.

Results: 80 patients with AOSD were included. The mean age of AOSD patients was 33.76 ± 13 years and 61.2% were female. The manifestations were: fever (100%), arthralgia (93.7%), arthritis (67.5%), rash (87.5%), atypical rash (45%), deterioration of general condition (83.7%), sore throat (82.5%), abdominal pain (22%), lymphadenopathy (20%), pericarditis (17%), myocarditis (5%), pleuritis (12%), ophthalmological manifestations (12.5%), neurological manifestations (10%) and renal manifestations (6.3%). Laboratory finding were: high CRP (100%), granulocytosis $\geq 80\%$ (63.7%), neutrophil-to-lymphocyte ratio ≥ 4 (93%), elevated liver enzymes (71%), high ferritin (87.5%), glycosylated ferritin $\leq 20\%$ (37/47, 78%), glycosylated ferritin $\leq 25\%$ (42/47, 89%), negative rheumatoid factor (100%), negative Anti CCP (100%), negative anti-nuclear antibodies (90%).

Le recours à la biothérapie était nécessaire chez 16 patients soit 20% des cas. En tenant compte du faible effectif des patients mis sous biothérapie, l'Anakinra paraît plus efficace que le Tocilizumab ($p=0.03$). Life-threatening complications with organ damage occurred in 11 patients who presented 14 complications. 56 (70 %) patients had a chronic course with 23.7% erosive arthritis. 34.6% patients relapsed at 12 months with use of second line therapy in 60%.

The biologic agents were used in 16 patients (20%). Anakinra was more effective than Tocilizumab ($p=0.03$). This interpretation is limited by the low number of patients under biologic therapy. Low Glycosylated Ferritin ($GF \leq 10\%$) is a predictive factor of life threatening complications ($p=0.001$) and early relapses at 3 months ($p=0.02$). Prognostic factor of erosive arthritis was polyarthritis ($p=0.006$).

Conclusion: Adult-onset Still's disease should be considered in the presence of any seronegative chronic febrile urticaria (negative FAN) with neutrophilic polynucleosis and arthralgia. The low frequency of the tumor syndrome in our series should make the diagnosis more easily evoked. Still's disease in Algeria is severe by the frequency of chronic, complicated forms and high rate of relapses. Lower glycosylated Ferritin ($GF \leq 10\%$) was predictive of life-threatening complications and high rate of relapses in Adult-Onset Still's Disease. Polyarthritis was predictive of erosive arthritis.

Keywords: Adult Onset Still's Disease; atypical rash, Polyarthritis, Glycosylated Ferritin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, Algeria.

Introduction

La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto inflammatoire rare d'origine inconnue. Son immunopathogénie n'est que partiellement comprise, avec essentiellement l'intervention du macrophage et de l'inflammasome suite à une stimulation par différents facteurs exogènes notamment infectieux. Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte reste un diagnostic d'exclusion devant l'absence de signes cliniques pathognomoniques de la maladie. Les formes atypiques particulièrement sur le plan cutané sont de plus en plus rapportées et méritent d'être considérées dans cette maladie à multiples facettes ^{1,5}.

L'apport des critères de classification bien que considérable nécessite l'exclusion de plusieurs pathologies rendant le délai diagnostique parfois long. Les formes chroniques et corticodépendantes sont fréquentes et touchent près de 40 % des patients [6-8]. Le traitement actuel est mieux codifié avec l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour l'Anakinra et le Canakinumab qui se placent actuellement en 2ème intention en cas d'échec des corticoïdes. Le pronostic de la MSA est incertain avec une mise en jeu parfois du pronostic vital et fonctionnel d'où l'intérêt de poser le diagnostic dans les plus brefs délais et une prise en charge précoce et adéquate ¹.

En dépit des avancées scientifiques, notamment dans la compréhension de l'immunopathogénie de la maladie de Still de l'adulte, les données cliniques, biologiques et évolutives sur la MSA restent parcellaires tant en Algérie que dans le monde ^{9,14}. Ses aspects cliniques, paracliniques et évolutifs méritent d'être revisités, particulièrement la connaissance du profil clinique, paraclinique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte en Algérie.

Patients et Méthodes

Nous avons réalisé une étude descriptive prospective longitudinale nationale multicentrique à visée analytique. Le recrutement des patients ayant une maladie de Still de l'adulte selon les critères de Yamaguchi et ou Fautrel ^{6,7} (avec l'exclusion de tout autre cause) s'est fait de façon successive au niveau de 17 services (médecine interne, rhumatologie et maladies infectieuses) de 2016 à 2020. Les services de médecine interne du CHU Bab El Oued, EPH Kouba, CHU Mustapha, EPH Birtraria, EPH Zmirli, CHU Benimessous, EPH Bouloughine, Hôpital de Ain Naadja, CHU Annaba, EPH Laghouat et EPH Mostaghanem.

- Les services de rhumatologie du CHU Bab El Oued, CHU Douera, CHU Benimessous, EHS Benaknoun et CHU Blida.

- Les services des maladies infectieuses : Hôpital El hadi Flici (Ex El Kettar)

L'auteur principal a fait le recueil des données sur une fiche standardisée au moment du diagnostic et du suivi (3 mois, 6 mois,

12 mois) au niveau du service de médecine interne du CHU Bab El Oued et au niveau de certains services où les patients ne pouvaient pas se déplacer. Toutes les manifestations cliniques, paracliniques et évolutives ont été rapportées et analysées. Nous avons inclus tous les patients ayant une maladie de Still de l'adulte selon Yamaguchi et ou Fautrel ayant un âge > 18 ans et ayant signé un consentement éclairé.

Données cliniques et paracliniques recueillies et analysées

Interrogatoire

Age au moment du diagnostic Recherche de cas similaires familiaux, des épisodes pendant l'enfance Délai diagnostique (Age des premiers symptômes) en mois Antécédents personnels : maladie auto immune, néoplasie, Hypertension artérielle, diabète, terrain atopique Antécédents gynéco-obstétriques : avortements, grossesse en cours, post partum Recherche de facteur déclenchant : infection, vaccin ...

- Examen clinique

- Examen de l'état général
- Prise de la température, courbe de température avec précision du type de la fièvre : hectique, deux pics par jour, en plateau

- Examen cutané : Le rash cutané est considéré comme typique s'il répond à la définition originale de Yamaguchi 1992 c'est-à-dire un rash maculeux ou maculo-papuleux non prurigineux, de quelques millimètres de diamètre, évanescents, rose saumon, concomitant aux pics fébriles et disparaît pendant l'apyrexie.

Il est considéré comme atypique s'il ne répond pas à cette définition, c'est-à-dire : les éruptions cutanées fixes > 24 heures persistantes en dehors des pics fébriles, l'urticaire, la présence de prurit, un dermographisme, la présence d'une pigmentation résiduelle

- Examen ostéo articulaire : recherche d'arthralgies, de rachialgies, nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, type d'articulations atteintes (grosses ou petites articulations, membres supérieurs ou inférieurs) présence de synovite ou de ténosynovite, aspect mobil ou fixe, le caractère bilatéral, la présence de raideur, de dérouillage matinal et de retentissement fonctionnel (déformations)

- Examen ORL : recherche de pharyngite, angine, sinusite ou autre

- Examen lympho-ganglionnaire : recherche d'adénopathies (aspect et siège) splénomégalie

- Examen abdominal : recherche d'hépatomégalie, douleurs abdominales

- Examen cardio-vasculaire : fréquence cardiaque, Pression artérielle, recherche de tachycardie régulière, de signes de myocardite ou de péricardite, recherche de signes d'insuffisance cardiaque

- Examen pleuropulmonaire : recherche de dyspnée, d'un syndrome d'épanchement pleural liquidien

- Examen neurologique : recherche de signes de neuropathie périphérique, d'encéphalite ou de méningite

- Examen ophtalmologique : recherche de syndrome sec, uvéite, conjonctivite, œdème des paupières

- Examen uro-néphrologique : recherche d'oligurie, bandelette urinaire

-Examens biologiques

Le bilan biologique est réalisé au niveau du laboratoire central du CHU BAB EL OUED

Le dosage de la ferritine glycosylée n'est pas disponible au laboratoire central du CHU BAB ELOUED d'où il a été fait à titre ambulatoire

Bilan hématologique

Le bilan hématologique a été fait grâce à l'appareil ADVIA 2120 Numération de la formule sanguine avec frottis sanguin : Leucocytes, équilibre leucocytaire, polynucléaires neutrophiles en valeur absolue et en pourcentage, hémoglobine, taux de plaquettes. Le NLR ou rapport neutrophile/ lymphocyte en chiffre absolu. Le médullogramme est réalisé selon l'indication clinique avec essentiellement la recherche d'une hyperplasie granulocytaire ou un syndrome d'activation macrophagique

Bilan inflammatoire

Vitesse de sédimentation, CRP, Electrophorèse des protéines, fibrinogène

-Biochimie : bilan hépatique, Clearance de créatinine et Protéinurie/24h, Ferritinémie et ferritinémie glycosylée, CPK, LDH, Glycémie, Acide urique, bilan lipidique, Bilan phosphocalcique et vitamine D

Bilan immunologique

Facteurs anti nucléaires et cibles antigéniques : anti DNA, SSA, SSB, PM, RNP ANC Muscles lisses LKM, LC1Anti mitochondrie Facteur rhumatoïde, anti-CCP, Antiphospholipides Béta 2 microglobuline, Dosage pondérale des immunoglobulines

-Bilan de Coagulation intra vasculaire disséminée : TP, plaquettes, fibrinogène, Dimères, PDF. Ce dernier a été réalisé au niveau du service de transfusion sanguine du Pr Hariti au CHU BAB EL OUED

Bilan de Syndrome d'activation macrophagique

ASAT, ALAT, triglycérides, fibrinogène, NFS et médullogramme.

-Bilan infectieux : hémocultures, ECBU, sérologie virale Ag HBS, HCV HIV sont faits de façon systématique alors que d'autres examens spécialisés sont faits en cas de signes d'appel.

-Examens morphologiques

Le bilan cardio vasculaire (ECG, Echodoppler cardiaque et vasculaire) est réalisé au niveau du service de médecine interne du CHU Bab El Oued

Le bilan radiologique

Echographie abdominale, Télé thorax, Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, Echodoppler articulaire, bilan radiologique des articulations des mains et des articulations douloureuses et Densité Minérale Osseuse (DMO), IRM cardiaque en cas de myocardite.

Définitions

-Définition de la rémission complète :

Critères cliniques : bon état général, absence de fièvre, absence de rash, absence d'arthralgies et d'arthrite, absence de Sérites (décollement péricardique ou séquelle de pleurésie accepté) et de douleurs abdominales

Critères biologiques : CRP < 10 mg/dl, HB >10 g/dl, ALAT normal et ferritine normale

-**Rechute** : reprise évolutive de la maladie (poussée) après une rémission initiale alors que le patient est toujours sous traitement de fond corticoïdes ou autres.

Résultats

Les caractéristiques générales des patients

Nous avons recruté 80 patients présentant une maladie de Still de l'adulte avec une prédominance féminine 49 femmes soit 61,2% des cas et 31 hommes soit 38,8 % des cas. Le sex-ratio H/F est de 0.6. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 33,76 +/-

13 ans avec des extrêmes d'âge de 18 à 72 ans. 42 patients (52,5%) avaient entre 18 et 35 ans au moment du diagnostic.

Les manifestations de la maladie

La fièvre

La fièvre est constante dans notre série, cependant son profil est variable. A noter qu'elle est précédée par des frissons chez 41 patients soit 51,2% des cas et s'associe à des sueurs profuses mimant un aspect pseudo infectieux chez certains patients (n=10, 12,5%).

La fièvre chez nos patients est souvent très élevée avec une température supérieure à 39 °C chez 95% des patients. Seulement 4 patients avaient une température moyenne à 38,5 °C. La courbe de température est en faveur d'un profil franchement hectique vespéral (72,5%), elle est souvent accompagnée d'une accentuation des arthralgies et l'apparition du rash.

On note également un profil de température à deux pics par jour (n=09) ou une fièvre à plusieurs pics par jour donnant un profil de fièvre rémittente ou en plateau (n=13) ayant un vécu pénible et un retentissement sur l'état général.

La triade fièvre, arthralgies et rash cutané était présente chez 65 patients soit 81% des cas au moment du diagnostic.

Les manifestations ostéoarticulaires

Les manifestations ostéoarticulaires sont quasi constantes et concernent 75 patients soit 93,7 % des patients au début de la maladie. Elles sont dominées par les arthralgies qui sont intenses, de recrudescence nocturne et d'heure inflammatoire alors que les arthrites concernent 54 patients soit 67,5% des cas.

Les myalgies peuvent être isolées au début de la maladie et constituent la plainte essentielle du patient (n=05, 6,2%), mais elles sont le plus souvent associées aux arthralgies (67,5%).

La polyarthrite (59,2%) constituent l'expression clinique la plus fréquente parmi les arthrites, elle touche les grosses articulations des membres supérieurs et inférieurs avec une prédilection pour le poignet (85%), le genou (59,2%), le coude, la cheville et l'épaule, moins fréquemment les petites articulations y compris les interphalangiennes distales (IPD) qui ne sont pas épargnées.

Les manifestations cutanées

L'éruption cutanée est fréquente et concerne 87,5% (n=70) des patients. Elle est à type de rash cutané typique rose saumon ou érythémateux maculeux typique dans 54,2% des cas (n=38) et atypique urticarienne ou papuleuse prurigineuse plus ou moins fixe chez 45,7% des cas (n=32).

Néanmoins, l'éruption cutanée est absente chez 10 patients soit 12,5% des cas. A noter que l'éruption cutanée atypique est aussi fréquente que le rash typique respectivement (45,7%, 54,2%, p = 0,3).

L'éruption cutanée atypique est caractérisée essentiellement par son aspect papuleux, prurigineux et urticarien (81% des cas). Un dermographisme est noté chez près de la moitié des patients. Cependant le caractère fixe c'est-à-dire des papules persistantes plus de 24 heures est présent seulement chez 06 patients.

D'autres aspects encore plus rares sont notés : un purpura vasculaire non infiltré chez 05 patients et un syndrome sec oculo-buccal chez 05 autres patients.

L'odynophagie

Le mal de gorge est présent chez 66 patients soit 82,5 % des cas, sans aucun signe d'angine hormi chez un patient jeune qui avait une angine précédant l'apparition de la maladie. L'odynophagie est inaugurale chez certains patients et même annonciatrice d'une

nouvelle poussée (n=35). Elle s'accompagne parfois d'une douleur trachéale de type constrictif avec dysphagie (n=20).

L'hépatopathie

Une cholestase et ou une cytolysse est retrouvée chez 57 patients soit 71,2% des cas. Une insuffisance hépatique non fatale est survenue chez une patiente. Une hépatomégalie est rarement palpée à l'examen clinique (n=08).

La biopsie hépatique a été pratiquée chez 02 patients devant un tableau clinique atypique et elle est revenue normale dans 01 cas et inflammatoire non spécifique dans le 2^{ème} cas (inflammation péri portale sans nécrose hépatocytaire).

Les douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont moins fréquentes et concernent 18 patients soit 22,5% des cas. Elles ont un caractère diffus ou épigastrique. Dans la plupart des cas, elles sont secondaires à la maladie (n=10) ou plus rarement une origine iatrogène est associée (n=05) en rapport avec la prise des anti inflammatoires ou parfois des corticoïdes ou du Méthotrexate.

Dans 03 cas, elles sont en rapport avec une pancréatite oedémateuse non lithiasique objectivée à l'IRM abdominale.

Les manifestations lympho-ganglionnaires

Dans notre série, les atteintes lympho-ganglionnaires sont peu fréquentes (n=16 soit 20%). Les adénopathies sont généralement de petite taille, de consistance ferme, mobiles, sans caractère péjoratif, de siège cervical, rarement abdominal ou thoracique (N=04).

Elles sont constatées au début de la maladie mais le plus souvent absentes au moment des poussées. La splénomégalie (n=11) est également modérée de type 1 ou 2 de découverte clinique ou échographique.

Les manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques sont peu fréquentes et sont dominées par les péricardites (n= 14 soit 17,5% des cas). Les myocardites (n=04) sont associées à une péricardite chez 03 patients (myopéricardite) et elles sont révélées par des douleurs thoraciques, une tachycardie régulière et des troponines positives. On note une prédominance masculine en ce qui concerne les myocardites (03 hommes pour une femme). La myocardite était compliquée d'une insuffisance cardiaque globale symptomatique chez une patiente.

Les manifestations pulmonaires

Les signes respiratoires sont peu fréquents (12,5%). Une toux est constatée chez 05 (6,3%) patients avec dyspnée stade 2 ou 3 chez 10 (12,5%) patients dont un cas de détresse respiratoire aiguë (1,3%), survenue chez une patiente présentant un syndrome d'activation macrophagique avant l'instauration d'un traitement corticoïde. Aucun cas d'hémoptysie n'a été noté.

Les manifestations respiratoires sont dominées par les pleurésies (12,5%) et sont en rapport avec la maladie dans tous les cas. Elles sont le plus souvent inaugurales réalisant un tableau de pleurite avec douleurs basithoraciques en point de côté et un épanchement pleural minime, rarement l'épanchement est de moyenne abondance (n=02).

Les manifestations ophtalmologiques

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique. 10 patients soit 12,5% des cas ont présenté une atteinte ophtalmologique. Ces atteintes sont dominées par le syndrome sec oculaire

(5/10 cas), l'œdème périorbitaire (n=4) et une uvéite postérieure (n=1)

Les manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques sont peu fréquentes, soit huit cas (10%) d'atteintes neurologiques ont été constatés :

Cinq atteintes périphériques : à type de polynévrite sensitive (04 cas) et sensitivo motrice avec atteinte axonale (01 cas) où il y a eu un retentissement fonctionnel important avec impotence fonctionnelle des membres inférieurs.

Trois atteintes centrales : à type de dysarthrie (01 cas), troubles hallucinatoires et confusionnels (01cas) avec récupération intégrale sous corticothérapie chez les 02 patients. L'IRM cérébrale était normale chez les 2 patients. L'étude du LCR était également sans anomalies chez une patiente où une infection méningée a été éliminée.

Des convulsions avec troubles de la conscience ont été observés chez une patiente ayant une maladie de Still avec un syndrome d'activation macrophagique inaugural. La corticothérapie a permis une nette amélioration clinique.

Les manifestations néphrologiques

Les manifestations néphrologiques sont rares et concernent 05 patients soit 6,3% des cas. La seule manifestation était une protéinurie significative > 0,5 g/24h. Il n'y avait pas d'hématurie associée. Cependant une insuffisance rénale fonctionnelle a été constatée chez 01 patient et qui a complètement récupéré après réhydratation.

Les examens biologiques

Les principales anomalies biologiques au moment du diagnostic sont essentiellement l'élévation de la CRP (n=80, 100%), VS accélérée (100%), hyperleucocytose (n=67, 83.7%), anémie (n=71, 88%), polynucléose neutrophile $\geq 80\%$ (n=51, 63.7%), le rapport Neutrophiles / Lymphocytes ≥ 4 (n=75, 93.7%), le facteur rhumatoïde négatif (100%), Anti CCP négatifs (100%) et facteurs anti nucléaires négatifs (90%). L'hyperferritinémie est notée chez 70 patients (87.5%), alors que 36 % (n=29) des patients avaient une ferritine supérieure à 10 fois la normale. Trente-sept (78.7%) parmi 47 patients chez lesquels la ferritine glycosylée était réalisée avaient un taux $\leq 20\%$ alors que 42 (89.3%) patients avaient une ferritine glycosylée $\leq 25\%$.

Traitement et réponse thérapeutique

Tous les patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/jour). Le recours à un traitement de fond de type synthétique (DMARDS) était nécessaire chez 60% (n=48) des patients, essentiellement le Methotrexate (n=46, 57.5%). La biothérapie n'a été utilisée qu'après corticorésistance ou corticodépendance et après échec ou intolérance à un traitement de fond classique.

20% (n=16) des patients ont bénéficié d'un traitement par biothérapie dont 04 ont eu recours à une 2ème biothérapie, ce qui fait que la biothérapie a été utilisée 20 fois dans notre série. Le Tocilizumab est le biomédicament le plus utilisé (7 fois) et ce choix est guidé essentiellement par sa disponibilité. L'Anakinra a été prescrit 7 fois, 4 fois comme une 1ère biothérapie et 3 fois comme une 2ème biothérapie. 5% (n=4) des patients ont été traités par Immunoglobulines et 2 patients par Etanercept.

Le taux global de mise en rémission complète de la maladie varie de 63 à 74 % quel que soit la thérapeutique mise en route, sachant que la corticothérapie était l'arme thérapeutique majeure dans notre cohorte. Néanmoins, les rechutes restent fréquentes et intéressent 25% à 36 % des patients au cours de l'évolution.

95% des cas ont bien répondu à la **corticothérapie** à forte dose en tant que traitement d'attaque. Il y a lieu de noter que la corticodépendance est importante dans notre série et concerne 32 à 52 % des patients au cours de leur évolution. Le taux de rémission complète sous **Méthotrexate** était de 48 % à 6 mois et il a été maintenu à 12 mois.

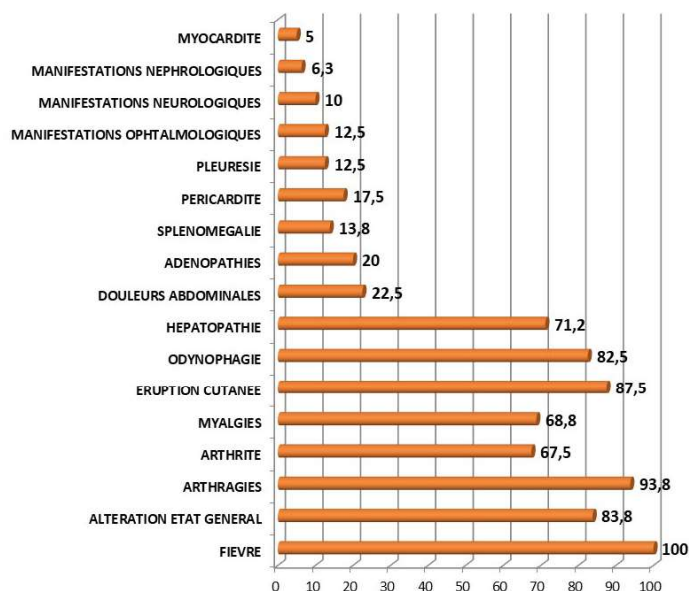
Le Tocilizumab a une bonne tolérance clinique hormis chez une patiente qui a présenté un état de choc anaphylactique au moment de la 2ème cure de Tocilizumab, ce qui a conduit à son arrêt définitif chez cette dernière. Une efficacité initiale sur les signes cliniques et la négativation de la CRP est notée chez tous les patients.

Cependant, un échappement thérapeutique au bout du 6ème mois a concerné 04 patientes avec une poussée systémique et une positivité de la CRP, ce qui a conduit au recours à l'Anakinra chez 03 patientes. Deux patients ont maintenu leur traitement près d'un an sous Tocilizumab avec une rémission prolongée.

La réponse clinique et biologique sous **Anakinra** était complète et précoce chez tous les patients. Le taux de maintien de l'Anakinra est satisfaisant, 5 patients ont maintenu leur traitement plus d'un an avec une bonne tolérance et efficacité. 1 patiente sur 4 patients a maintenu son traitement plus d'une année par **immunoglobulines** jusqu'à la rémission (1 choc anaphylactique, 1 non-réponse, 1 échappement à 4 mois)

Figure 1

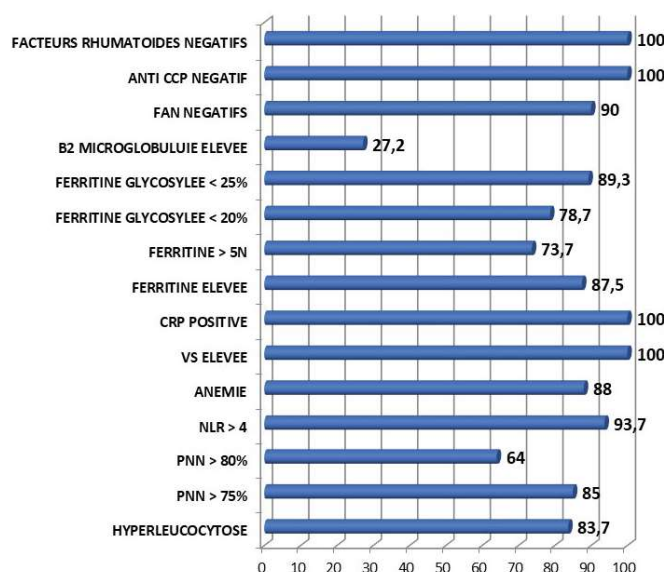
Manifestations cliniques de la maladie de Still de l'adulte
(Résultats en pourcentage % n=80)



La réponse à l'Etanercept était satisfaisante avec un taux de maintien prolongé supérieur à un an. Les deux patients sont actuellement sevrés après une rémission prolongée et gardent le Méthotrexate seul en traitement d'entretien. L'Anakinra paraît plus efficace que le Tocilizumab dans la mise en rémission de la maladie à 06 mois (85.7%, 28.5%, p=0.03) avec un taux de maintien à 12 mois intéressant (71.4%, 28.5%, p=0.1). Néanmoins, ces résultats sont limités par le faible effectif des patients sous biothérapie.

Figure 2

Caractéristiques biologiques des patients ayant une maladie de Still de l'adulte (résultats en pourcentage %, n=80) NLR: Neutrophile/Lymphocytes Ratio



Profil évolutif et complications

Profil évolutif

Notre série est caractérisée par la fréquence des formes chroniques à savoir 56 patients soit 70 % de la cohorte ont évolué vers une forme chronique de la maladie qu'elle soit systémique (n=37) ou articulaire (n=19), alors que 15 patients ont évolué sur un mode polycyclique ou intermittent avec des délais variables entre les poussées et seulement 09 patients ont pris une facette monocyclique avec une résolution précoce des signes cliniques (< 3 mois).

Des complications structurales ont émaillé l'évolution de 19 (23,7%) patients, ce qui représente 33,9% (19/56) des formes chroniques.

Facteurs	Formes érosives n=19	Formes non érosives n=61	p
Moy Age	31.57+/-14.39	34.44+/-12.63	p= 0.4
Délai mois	27.4+/-61.2	8.13+/-27.97	p=0.2
Prednisone mg/j à 12 mois	30.88+/-25.69	12.61+/- 11.05	p=0.1
Rechute 06 mois	11 (57.9)	17 (27.8)	p=0.02
Polycyclique	3/19 (15.8)	12/61 (19.6)	p=0.7
Articulaire	3/19 (15.8)	16/61 (26.2)	p=0.5
Chronique			
Systémique	13/19 (68.4)	24/61 (39.3)	p=0.02
Chronique			
Arthrite	17/19 (89.4)	37/61 (60.6)	p=0.01
Poly arthrite	15/17 (88.2)	17/37 (45.9)	p=0.006
DAS28	5.9+/-1.09	5.5+/-0.87	p=0.1
HAQ	1.73+/- 0.87	1.73+/- 0.79	p=0.9
Rash Typique	9/16 (56.3)	29/54 (53.7)	p= 0.8
Rash Atypique	7/16 (43.8)	25/54 (46.3)	p= 0.8
Ferritine ≥5N	14 (73.7)	45 (73.8)	p=0.7
FG ≤ 10%	5/10 (50)	19/37 (51.3)	p=0.7

Complications viscérales

Onze (13,7%) patients au total ont fait 14 complications viscérales (6 syndromes d'activation macrophagique (SAM), 4 myocardites, 2 CIVD, 1 insuffisance hépatique et 1 détresse respiratoire) dont une patiente a fait un SAM, une CIVD et une insuffisance hépatique alors qu'une autre patiente a présenté un SAM et une détresse respiratoire et enfin une patiente a fait une myocardite compliquée d'insuffisance cardiaque.

Facteurs pronostiques

Valeur pronostique de la ferritine glycosylée

En comparant les taux de ferritine glycosylée ($\leq 10\%$ et $> 10\%$) chez le patient qui ont eu des complications viscérales (n=14), nous avons trouvé qu'une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ au diagnostic était prédictive de complications viscérales [85,7% (n=12), 14,2% (n=2), $p=0.001$]. La ferritine glycosylée ($\leq 10\%$) était significativement associée aux rechutes précoces à 3 mois (73,3%, 26,6%, $p=0.02$).

Sur le plan biologique, un seul paramètre est revenu en faveur d'une évolution chronique, c'est le taux d'hémoglobine. La présence d'une anémie inflammatoire est un facteur prédictif de chronicité, ce qui témoigne d'un processus inflammatoire important et prolongé (9.30 ± 1.46 vs 11 ± 1.9 $p=0.001$).

Néanmoins, il est à noter que les facteurs antinucléaires, malgré leur fréquence faible dans la série (08 cas), ne sont associés qu'aux formes chroniques. Les complications viscérales notamment le SAM, les myocardites et la CIVD sont également l'apanage des formes chroniques, pour autant les tests statistiques n'ont pas été significatifs.

Formes chroniques versus formes polycycliques

Différents facteurs cliniques ont été évalués dans notre étude à la recherche de facteurs prédictifs d'évolution chronique par rapport à une évolution polycyclique. Les arthralgies, les myalgies, la présence d'arthrite, de polyarthrite (61% vs 37,5%) et le nombre d'articulations gonflées sont plus fréquents dans le groupe forme chronique. Néanmoins, la différence sur le plan statistique n'est objectivée qu'avec les arthralgies (98,2%, 86,7%, $p=0.04$). La présence de douleurs abdominales au diagnostic est également prédictive d'une évolution chronique avec une différence statistiquement significative ($p=0.01$).

Nous relevons qu'une EVA globale médecin, une EVA globale patient et une EVA douleurs franchement élevées (>5) au moment du diagnostic seraient des facteurs en faveur d'une évolution chronique avec une différence statistiquement significative respectivement ($p=2.10^{-4}$, $p=3.10^{-4}$, $p=2.10^{-4}$).

Facteurs pronostiques d'évolution vers une atteinte articulaire érosive

Dans notre étude, 23,7% des patients avaient une forme érosive (pincements, érosions et ankylose) avec une prédilection pour les poignets, les IPP et les IPD. Les facteurs prédictifs d'évolution érosive était la présence d'arthrite ($p=0.01$), la polyarthrite ($p=0.006$), la forme chronique systémique ($p=0.02$) et les rechutes à 06 mois ($p=0.02$) avec une différence statistiquement significative pour ces différents paramètres.

Il est à noter également que les formes érosives sont associées à un délai diagnostique important (27.4 ± 61.2 mois) et elles touchent plus la population jeune sans pour autant que les tests statistiques ne soient significatifs.

Néanmoins, l'activité de la maladie évaluée par le DAS28, les capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et le type de rash ne sont pas corrélés à une évolution érosive de l'atteinte articulaire.

Discussion

Notre étude a intéressé 80 patients présentant une maladie de Still de l'adulte. A notre connaissance, c'est la plus grande série algérienne et maghrébine ⁹⁻¹². Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique ayant intéressé ce rhumatisme inflammatoire rare à présentation clinique hétérogène avec un génie évolutif imprévisible.

La maladie de Still est décrite aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Dans notre série, une prédominance féminine est notée, ce qui rejoint la plupart des séries publiées dans la littérature, notamment celles rapportées récemment dans deux thèses marocaines sur deux séries rétrospectives différentes et récentes l'une monocentrique et l'autre multicentrique où la sex-ratio est estimée à 0.6 dans les deux séries avec un âge moyen au diagnostic de 37.2 ans et 34 ans respectivement ^{9,10}. Une série tunisienne a retrouvé une sex-ratio à 0.63 avec un âge moyen de 36 ans ¹¹ alors qu'une série algérienne de 18 patients a noté une prédominance féminine avec un sex-ratio à 0.8 et un âge moyen de 29 ans ¹².

Trois signes cardinaux sont au premier plan de la maladie à savoir une fièvre quasi constante, une éruption cutanée maculeuse ou parfois maculo-papuleuse évanescence accentuée aux pics fébriles, les arthralgies ou voire même des arthrites, auxquelles vient s'ajouter un signe biologique important qui est la polynucléose neutrophile ^{13,14,15}. Néanmoins, le caractère atypique du rash notamment urticarien devrait faire penser à la maladie de Still devant la présence des autres signes cardinaux ⁵.

Dans les différentes séries publiées, la triade : fièvre, rash et arthralgies est la plus fréquente. Dans les séries de Pouchot et Yamaguchi, tous les patients avaient le binôme fièvre et arthralgies soit 100% des cas et plus de 80% avaient la triade fièvre, rash et arthralgies, ce qui implique l'évocation systématique de la maladie de Still devant cette triade classique ^{5,7}. Dans notre série également, cette triade est omniprésente et elle est estimée à 81% des cas au moment du diagnostic. Néanmoins, le rash était inaugural chez 04 patients et tardif chez 04 patients.

La ferritine glycosylée est un biomarqueur intéressant dans le diagnostic de la MSA et fait partie des critères de classification de Fautrel. Un taux inférieur à 20% présente une sensibilité intéressante (sensibilité 79.5%, spécificité 66.4%) et améliore même la sensibilité des critères de Yamaguchi ^{16,17}.

Néanmoins, certains facteurs limitent son intérêt dont la normalité du taux de ferritine chez certains patients (quand le taux de ferritine est normal, la ferritine glycosylée n'est pas interprétable).

Ensuite, un taux supérieur à 20% ne permet pas d'inclure la ferritine glycosylée dans les critères de classification diagnostique chez de vrais patients atteints d'une MSA ¹⁶.

Il a été rapporté dans une autre étude que la FG reste basse quelques mois après la 1ère poussée de la maladie et elle est indépendante de l'activité de la maladie ¹⁷, ce qui ne concorde pas avec notre étude car le taux de ferritine se normalise quand la maladie est mise en rémission, ce qui fait que le taux de FG n'est pas interprétable.

En effet, nos résultats sont confortés par les résultats de Gerfaud-Valentin qui retrouve également une FG basse chez seulement 1 patient sur 05 en dehors de l'activité de la maladie ¹⁸. Il faut noter également que des taux de ferritine glycosylée $\leq 20\%$ peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies comme la tuberculose, la maladie de Gaucher ou encore le syndrome d'activation macrophagique ^{14,16,17}.

Dans notre série une ferritine glycosylée $\leq 20\%$ est fréquente (78.7%). Néanmoins, une ferritine glycosylée $\leq 25\%$ (89.2%) paraît plus fréquente qu'une ferritine glycosylée $\leq 20\%$.

Une FG entre 25% et 20% est basse (normes : 50-80%) et ne doit pas récuser le diagnostic d'une maladie de Still de l'adulte.

Plusieurs études plaident en faveur de l'efficacité de l'Anakinra, qui vient d'avoir l'AMM dans cette indication ^{20,28}. Le Tocilizumab est préconisé en 2ème intention en cas d'échappement ou d'échec à l'Anakinra, notamment dans les formes articulaires ^{29,33}.

Le recours aux anti-TNF n'est justifié qu'en dernier lieu et en accord avec un centre de référence. Leur efficacité et leur taux de maintien sont modérés. Alors que les immunoglobulines ne font plus partie du schéma thérapeutique proposé par la Haute Autorité de Santé ^{34,38}.

Dans notre étude, 20% des patients ont bénéficié d'un traitement par biothérapie. L'Anakina paraît plus efficace que le Tocilizumab avec une rémission complète à 06 mois respectivement (85.7%, 28.5%, $p=0.03$). Néanmoins, ce résultat est limité par le faible effectif des patients mis sous biothérapie. Il n'y avait pas d'échec primaire au Tocilizumab et deux patients sont en rémission prolongée sous Tocilizumab. Une patiente sur 04 sous immunoglobulines a bien répondu avec un maintien des cures jusqu'à 12 mois.

Dans notre étude, 23.7% des patients avaient une forme érosive. Le caractère érosif de la maladie de Still de l'adulte est rapporté par différents auteurs (Pouchot 25.7%, Gerfaud-Valentin 7%, Mahfoudhi 27.7%). L'atteinte articulaire est caractérisée surtout par son aspect ankylosant et parfois érosif ^{5,19,39,40}.

Une détermination précoce de la ferritine glycosylée est associée à une réduction du délai diagnostique et une efficacité précoce du traitement ¹⁹. Néanmoins, la FG n'est pas un facteur prédictif d'évolution chronique ou érosive dans notre étude.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés ⁴¹. Dans notre série, une valeur seuil ($\leq 10\%$) de ferritine glycosylée est un facteur prédictif de rechute précoce, de corticodépendance à 03 mois et de complications sévères. Ceci a été suggéré également par Hot dans une étude française sans détermination d'une valeur seuil ⁴².

Messages clés

-La maladie de Still de l'adulte en Algérie touche plus fréquemment la femme jeune avec un tableau classique de fièvre, arthralgies et rash (80%). Néanmoins, le rash est atypique dans près de 45% des cas. Une urticaire fébrile séronégative avec arthralgies devrait faire penser à une maladie de Still, notamment en présence d'une polynucléose neutrophile.

-Le syndrome tumoral peu fréquent dans le Still algérien et maghrébin ($< 20\%$) devrait rendre le diagnostic plus aisé

-Un seuil de ferritine glycosylée au diagnostic ($\leq 25\%$) est plus fréquent qu'un seuil $\leq 20\%$ et ne devrait pas récuser le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte

-La maladie de Still en Algérie est sévère par la fréquence des formes chroniques (70%), érosives (23%) et compliquées (13.7%).

-Une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ au diagnostic est prédictive de complications viscérales, corticodépendante et rechute précoce.

-Une polyarthrite au diagnostic est prédictive d'une évolution érosive

-Une fièvre rémittente, l'hépatopathie, les douleurs abdominales, une évaluation globale de la maladie par le patient et par le médecin > 5 et une hémoglobine $< 10g/dl$ sont prédictives d'évolution chronique.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant ce travail

NS : non significatif, P : p value

Remerciements

Je remercie tous les médecins qui ont participé à ce travail, ainsi que tous le personnel médical et paramédical du service de médecine interne du CHU BAB EL OUED.

Bibliographie

- Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte et forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évoluée à l'âge adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. 2017. www.has-santé.fr.
- Baywater EG. STILL's disease in the adult. *Ann rheum dis* 1971; 30: 121-33.
- Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussole C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still. *RevMedInterne* 2015;36:319-327.
- Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):285-293.
- Pouchot J, Sampaolis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991; 70: 118-136.
- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, LeMoel G, Bissery A, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Med (Baltimore)* 2002;81: 194-200.
- 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;19:424-30.
- Cush JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's Disease, Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-94.
- Elkayela F. Profil Clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte. Thèse n° 194. Université de Marrakech 2019.
- Mounir R. Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie de Still de l'adulte à propos d'une série de 19 cas. Thèse Université de Rabat 2011.
- BenTaarit C, Turki S, Ben Malz H. La maladie de Still de l'adulte, étude d'une série de 11 cas. *Journal des maladies vasculaires* 2002; 27(1): 31-35.
- Ifticene M A, Mechid F, Hammi R, Benaziez R, Ali E H, Beggar M, Briq G H, DahouMakhloufi C. Maladie de Still de l'adulte: expérience du service de rhumatologie du CHU Bab El Oued. Congrès LAAR. 2015
- 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. *ClinRheumatol* 2012;31:175-81.
- FehmiTabak, AysanMurtezaoğlu, OmurTabak, ResatOzaras, Bilgü Metek, ZekayiKutlubay. Clinical Features and Etiology of Adult Patients with Fever and Rash. *Ann Dermatol.* 2012 ; 24 :4
- Fautrel B. Maladie de STILL de l'adulte. EMC appareilocomoteur. 2006; 12-224 A-10.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res ClinRheumatol* 2008; 22:773-92
- Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard J L, Granger B, Georgin-Lavialle S. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2017;47(4):578-585
- Vignes S. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:347-350.
- Gerfaud-Valentin M, MaucourtBoulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, Broussole C, Seve P. Adult onset Still's disease, manifestations, treatment, outcome, prognostic factor in 57 patients. *Medicine* 2014;93: 91-99.
- 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;67:302-308.
- Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A. 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;37:189-197.
- 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;64:1001-10.
- Nordström D, Knight A, Laukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kaja-Jainen A et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012;39:2008-11.
- Ortiz-Sanjua'n F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castañeda S, Olive A, Riveros A. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. *Medicine.* 2015; 94 (39).
- Maria A, Guilpaina P, Rivière S, Cerutti D, Guilhema A, Schiffman A. Utilisation des biothérapies ciblant les cytokines inflammatoires dans la maladie de Still de l'adulte réfractaire. *La Revue de médecine interne.* 2014;(355): A31-A85.
- Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Development and Therapy.* 2014;8:2345-2357.
- Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Frontier in pharmacology.* 2017;(8): 369.
- Zhou S, Qiao J, Yinhu B, Fang W. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018;14:167-171.
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Pantano I, Liakouli V, Berardicurti O. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *ClinRheumatol.* 2013;33:49-55.
- 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; 41:244-7.
- Ortiz-Sanjua'n 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* 2014; 66:1659-65.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
- Puèchal X, DeBandt M, Berthelot J-M, Breban M, Dubost J-J, Pain O, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res.* 2011; 63:155-9.
- Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *ClinExpRheumatol.* 2001;19:329-32.
- Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfrikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *ClinRheumatol.* 2004;23:45-9.
- 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; 60(Suppl. 3):55-7.
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Club rhumatisme et inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:262-6.
- Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Critical Care.* 2018; 22: 88.
- Mahfoudhi M, Shimi R, Turki S, Kheder A. Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease. *Pan African Medical Journal* 2015; 22:77
- Abbaci-Daghor K, Berrah A. Severe destructive arthritis in adult onset Still's disease. *Rheumatology Advances in Practice (Oxford)* 2019;15:3(1).
- Tan, S., Chen, Z., Qiu, Y. et al. Prognostic factors for adult-onset Still disease: a retrospective analysis of 90 patients in China. *Eur J Dermatol* 2022;32, 56-63
- Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Girard-Madoux MH, 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;89: 37-46.