

Les clés du diagnostic de la maladie de Still de l'adulte

Karima Abbaci Daghor¹, N.Laraba N¹, N.Ait Hamadouche², M.Makrelouf³, A.Berrah¹

1 : Service de médecine interne, CHU Bab El Oued, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda
2 : Service d'épidémiologie, CHU Bab El Oued, Alger
3 : Laboratoire central de recherche en Biochimie, hématologie et génétique, CHU Bab El Oued
Adresse mail: abbacidaghor@gmail.com

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

la maladie de Still de l'adulte est un rhumatisme inflammatoire rare qui peut constituer un vrai challenge diagnostique pour les cliniciens

OBJECTIF

Élaborer un algorithme d'aide au diagnostic de la maladie de Still de l'adulte

MATÉRIELS & MÉTHODES

A travers une revue de la littérature en consultant la base de données PUBMED jusqu'à décembre 2020 et les résultats d'un travail de thèse soutenue publiquement en octobre 2020 sur la maladie de Still de l'adulte et en utilisant

les mots clés en anglais et en français : maladie de Still de l'adulte, diagnostic, biomarqueurs, critères de classification, nous avons consulté près de 100 articles.

RÉSULTATS

un algorithme d'aide au diagnostic a été élaboré permettant d'aborder le diagnostic de la maladie de Still de façon différente en fonction de la présentation clinique initiale (Rash Typique, Rash Atypique ou Absent) pour aboutir à une probabilité clinique variable (très probable, probable ou exclue).

CONCLUSION

Cet algorithme devrait aider le clinicien à une approche diagnostique plus optimisée devant l'évocation d'une maladie de Still de l'Adulte

SUMMARY

INTRODUCTION

Adult onset Still's Disease (AOSD) is a rare muligenic autoinflammatory disease. The clinical expressions of AOSD can be heterogeneous, which can be a diagnostic challenge for physicians.

OBJECTIVE

To develop a diagnostic algorithm for Adult Onset Still's Disease

METHODS

We reviewed informations from PUBMED database up to December 2020 and the result of a recently published thesis about Adult Onset Still's Disease, using term search in English and French language including Ault Onset Still's Disease, Diagnosis, Biomarker, Classifications criteria. 100 articles were retrieved.

RESULTS

We developed a diagnostic algorithm for AOSD based on the initial clinical picture (Typical Rash, Atypical Rash or No Rash) to lead to a variable diagnostic probability

CONCLUSION

This algorithm should help physician for a more optimized diagnostic approach of Adult Onset Still's Disease.

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est un rhumatisme inflammatoire rare qui touche les personnes âgées de plus de 16 ans ou ceux ayant fait une poussée d'arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique pendant l'enfance, parfois après de longues années de rémissions^[1,2,3]. La maladie de Still de l'adulte n'est qu'une autre facette de la maladie de Still de l'enfant qui constitue la version originale de la maladie. En 1897, George Frédéric Still a décrit pour la première fois la maladie chez l'enfant. Alors que Bywaters, un rhumatologue Anglo-Saxon, décrit un siècle plus tard la maladie de Still de l'adulte en rapportant une série de 14 femmes jeunes^[4,5].

Son étiopathogénie demeure obscure, cependant de nombreux progrès ont été faits dans l'identification des différents intervenants immunopathogéniques déterminant la cartographie de cette maladie auto inflammatoire à caractère probablement polygénique^[6].

Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte peut constituer un vrai challenge pour les cliniciens compte tenu de la rareté de la maladie et des formes atypiques pouvant être à l'origine d'errance diagnostique et d'un délai diagnostique prolongé^[7].

Nous proposons à travers cette mise au point une approche pragmatique du diagnostic de la maladie de Still de l'adulte en se basant sur les données de la littérature et sur la synthèse de notre travail de thèse pour proposer un algorithme d'aide au diagnostic.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Still est une maladie rare de distribution universelle. Fautrel et collaborateurs, rapportent une prévalence de 3 à 4 patients par million d'habitants, avec une estimation à 177 patients en France selon les données de l'assurance maladie rapportées en 2016^[1]. Néanmoins, sa prévalence est plus importante et parait en hausse au Japon avec une augmentation de la prévalence de 1 patient par 100 000 habitants en 1997 à presque 4 patients par 100 000 habitants en 2015^[8]. Au niveau Maghrébin, trois courtes séries marocaines de 24, 19 et 08 patients, deux séries tunisiennes de 11 et 18 patients et une série algérienne de 18 patients ont été rapportées^[10-15]. Dans une série algérienne de 80 cas, une prédominance féminine est notée avec un sex-ratio Hommes/Femmes de 0.63 et un âge moyen de 33.7 ans^[16], ce qui rejoint la plupart des séries publiées dans la littérature, notamment celles rapportées dans deux séries l'une tunisienne et l'autre marocaine où le sex-ratio est estimé à 0.6 également dans les deux séries avec un âge moyen au diagnostic de 36 ans et 34 ans respectivement^[10,14]. Les âges extrêmes peuvent être concernés^[17-19].

ÉTIOPATHOGÉNIE

Bien que l'étiopathogénie de la maladie de Still de l'adulte demeure obscure, il est bien établi que la MSA résulte de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux qui sont à l'origine d'une activation inappropriée du système immunitaire^[6].

SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE

La maladie de Still de l'adulte se rapproche dans son phénotype clinique et biologique des maladies auto inflammatoires à caractère monogénique mais à ce jour aucun gène n'a été reconnu responsable de la maladie de Still de l'adulte laissant suggérer **plutôt une susceptibilité polygénique** au développement de cette maladie^[20,21]. L'étude la plus récente est celle d'une équipe Saoudienne rapportant une mutation génétique du gène LACC1 analysé chez des patients ayant une maladie de Still de l'enfant au sein d'une même famille^[22].

FACTEURS DÉCLENCHANTS

Plusieurs facteurs environnementaux sont incriminés dans le déclenchement de la MSA notamment des **facteurs infectieux viraux** (rubéole, coxackie virus, echovirus, cytomegalovirus, Ebstein barr virus, Para influenza, influenza, Hépatite B, C, HIV, Parvovirus B19) [23, 24] et bactériens (mycoplasma pneumonia, chlamydia, Yersinia enterocolytica, brucella, Borelia burgdorferi) mais leur imputabilité n'est pas clairement établie [25, 26]. Des cas de pseudo MSA ont été associés à la survenue de cancers solides et de lymphomes [27, 28].

DÉRÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le rôle du macrophage est primordial [29-31]. Polynucléaire neutrophile est lui aussi activé comme en témoigne l'hyperleucocytose à polynucléose neutrophile. Les anomalies de l'inflammasome **NLRP3** (cryopyrine) ont été incriminées dans l'hypersensibilité à des stimuli divers [6]. Cette hyperactivité de l'inflammasome est à l'origine d'une sécrétion accrue d'**IL 1Béta**, qui constitue la cytokine centrale dans la maladie de Still [6].

L'IL18 : est considérée comme une des cytokines les plus importantes dans la MSA. Une valeur supérieure à 148.9 pg/ml peut différencier une MSA d'un sepsis avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 78 % [32]. Différentes études ont rapporté une corrélation entre le taux de l'IL 18 et la présence de synovite [33, 34] d'adénopathies [35] et d'atteinte hépatique [36].

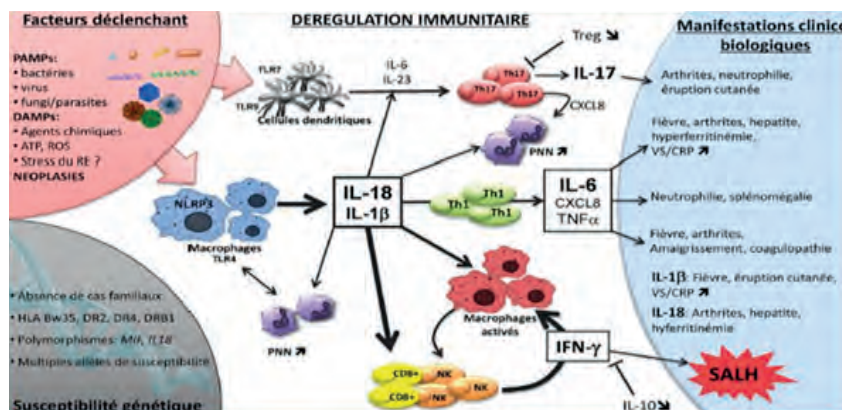


Figure 1: Données actualisées sur l'immunopathogénie de la maladie de Still de l'adulte [6]

Des signes Cardinaux de la maladie aux rares manifestations viscérales

Les Signes Cardinaux de la Maladie de Still de l'Adulte

Une triade clinique faite de fièvre, arthralgies et rash cutané est caricaturale de la maladie de Still de l'adulte, néanmoins elle n'est pas pathognomonique [37, 38]. Particulièrement, les formes de début posent de vrais challenges diagnostiques où le tableau clinique peut être incomplet [39, 40].

FIÈVRE

La fièvre est un signe constant, volontier vespérale ou hectique, précédée de frissons. Elle peut atteindre les 39°C, 40 °C voire 41 °C. La fièvre peut être complètement désarticulée ou rémittente sans retour complet à l'apyrexie ou se résumer plutôt en deux pics fébriles par jour. Le diagnostic de la MSA doit être évoqué également devant un tableau de fièvre au long cours d'apparence isolée. La fièvre est parfois accompagnée d'une altération de l'état général avec un amaigrissement qui peut atteindre 10% du poids corporel, sa fréquence est estimée à 44 % dans certaines séries [37, 41, 42].

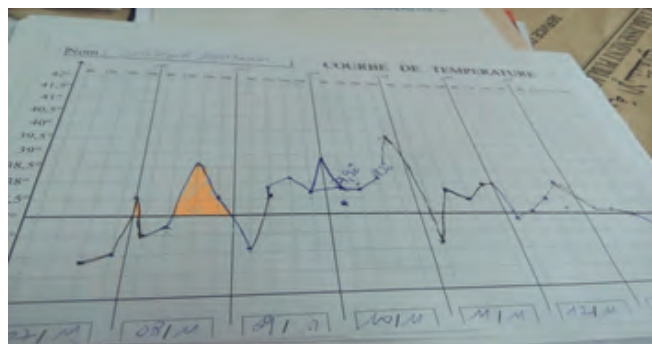


Figure 2: Fièvre vespérale avec des pics fébriles atteignant 40 °C chez un jeune patient ayant une forme systémique de la maladie de Still de l'adulte [16]

ARTHRALGIES ET ARTHRITES

Les arthralgies sont quasi constantes et varient entre 64 à 100 % selon les séries. Il s'agit de simples douleurs articulaires ou le plus souvent de polyarthrite bilatérale et symétrique n'épargnant pas les interphalangiennes distales (IPD) [41].

Une exacerbation des arthralgies est notée au moment des pics fébriles. Les arthrites peuvent être fixes ou mobiles. Un tiers des patients évolue vers une forme articulaire chronique. Une carpite fusionnante non érosive sans atteinte des articulations des doigts est classique [41].

Les formes articulaires chroniques peuvent se compliquer de destruction articulaire avec pincements, ankyloses (carpienne, tarsienne, cervicale) et érosions, source parfois de remplacement articulaire prothétique [41, 42]. Des myalgies intenses peuvent confiner le patient au lit, cependant l'élévation des enzymes musculaires reste rare [41]. Plus rarement, des destructions des IPD ont été rapportées [43].



Figure 3 : Arthrite érosive avec destruction des interphalangiennes distales (IPD) (Fig. A) [43] et carpite ankylosante (flèche noire) et érosive du poignet (flèche rouge) (Fig. B) [16]

ÉRUPTION CUTANÉE

Le rash cutané typique consiste en de petites macules érythémateuses de couleur rose saumon d'un diamètre inférieur à 5mm à contour légèrement irrégulier, quand elles sont plus grandes, elles ont un centre légèrement plus clair [1, 41].

Cette éruption est typiquement évanescence, transitoire en quelques heures. Elle est maximale aux pics fébriles et disparaît pendant l'apyrexie. Dans 20 % des cas, cette éruption est absente posant de véritables problèmes diagnostiques [1, 41].

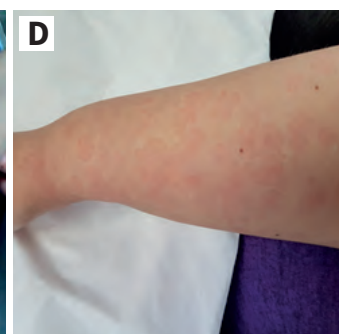


Figure 4 : Macules rose saumon de contour irrégulier au niveau du coude et du bras droit (Fig. C) [44] et Rash typique à type de macules de couleur rose saumon confluentes avec des bords irréguliers et un centre légèrement pâle siégeant sur l'avant-bras (Fig. D) [16]

Les éruptions cutanées non typiques : Plusieurs courtes séries et cas rapportés ont décrit les différentes variétés d'éruptions cutanées non typiques au cours de la MSA. Les rashes maculopapuleux généralisés prenant parfois un aspect urticarien avec un prurit persistant sont source d'erreur diagnostique avec un retard diagnostique qui peut aller jusqu'à plusieurs années



Figure 5 : Éruption cutanée atypique urticarienne avec dermatographe (Fig. E) et Rash papuleux urticarien (Fig. F) [16]

Dans une série de 36 cas de MSA colligés entre 1988 et 2009, différents aspects atypiques ont été également soulevés : 31 cas avaient une éruption transitoire, 28 cas avaient une éruption persistante prurigineuse dont 21 urticaires, 18 papules lichénoïdes, 11 dermatogrames, 07 dermatomyosites like, 04 prurits pigmentaires et 02 lichens amyloïdes [46]. Sur le plan histologique : typiquement, il s'agit d'un œdème du derme superficiel et moyen avec une infiltration lymphocytaire le plus souvent CD8 et neutrophilique d'intensité variable, périvasculaire sans vasculite [47]. Plusieurs publications parlent de dyskératose des kératinocytes avec dans certains cas une nécrose kératinocytaire [48].

ODYNOPHAGIE

Une douleur à la déglutition ou odynophagie, de sévérité variable est présente dans environ deux tiers des cas. Elle inaugure volontier la maladie. L'examen ORL peut être normal ou révéler une pharyngite non exsudative, souvent prise pour une angine virale ou bactérienne [49]. Les douleurs pharyngées peuvent être en rapport avec un œdème inflammatoire du cartilage cricoïde ou une arthrite crico-aryténoïde [50].

HYPERLEUCOCYTOSE À POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Une hyperleucocytose est très fréquente, avec une polynucléose neutrophile supérieure à 10000/mm³ chez 90% des patients, supérieure à 15 000/mm³ chez 60% des cas et parfois majeure considérée comme une réaction leucémioïde au cours des poussées [37]. Une polynucléose neutrophile supérieur à 80% est considérée comme un critère majeur dans la classification diagnostique de Yamaguchi et également celle de Fautrel [51].

LES AUTRES MANIFESTATIONS

MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Des adénopathies de volume modéré, mobiles, parfois sensibles, sont retrouvées dans deux tiers des cas dans des territoires accessibles à l'examen clinique (cervicaux, axillaires, inguinaux, épitrochléens). Des adénopathies profondes (médiastinales ou abdominales) sont parfois vues sur des examens d'imagerie [41, 44].

La splénomégalie est en règle modérée et assez fréquente. Elle est mise en évidence cliniquement ou à l'échographie [41, 44, 49]. Les adénopathies et la splénomégalie sont plus fréquentes dans les séries asiatiques et européennes (52% - 74%) [37, 39, 50, 51] par rapport aux séries maghrébines (12%- 20%) [10-16]. Ce qui donne à la maladie de Still Maghrébine (Algérie, Tunisie, Maroc) un profil clinique similaire.

MANIFESTATIONS HÉPATIQUES

Les anomalies hépatiques portent plus sur les tests hépatiques (cytolyse, cholestase) que sur la morphologie du foie (hépatomégalie). Les perturbations des tests hépatiques peuvent être en rapport avec la maladie ou parfois à la prise des anti-inflammatoires [52].

MANIFESTATIONS PULMONAIRES

Les pleurésies représentent la manifestation pulmonaire la plus fréquente allant de 12 à 53% des cas selon les séries. Les atteintes pulmonaires parenchymateuses sont rares [50].

MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Quelques études ont décrit les manifestations cardiovasculaires de la maladie de Still de l'adulte. La péricardite est la manifestation la plus rapportée avec une fréquence variant de 10 à 37% des cas selon les séries [1, 44, 50]. Nous citons deux revues récentes de la littérature dont celle de Gerfaud-Valentin publiée en 2014 où 24 cas rapportés de MSA avec myocardite ont été colligés et comparés à 53 cas de MSA sans myocardite [50]. Les myocardites étaient inaugurales chez 54% des patients. Les myocardites semblent plus fréquentes chez les hommes jeunes [53, 54].

Il n'y a pas d'atteinte artérielle ou veineuse au cours de la maladie de Still de l'adulte, néanmoins une endocardite similaire à une endocardite de Libman Sacks ou une Hypertension pulmonaire sont rarement rapportées [55].

LES MANIFESTATIONS PLUS RARES

MANIFESTATIONS RÉNALES

Les atteintes rénales représentent une manifestation exceptionnelle de la maladie de Still. Il s'agit d'une protéinurie transitoire et elle est souvent secondaire à la fièvre. Plus rarement, on peut constater d'une glomérulonéphrite non spécifique, de dépôts mésangiaux d'IgA, d'une néphrite tubulo-interstitielle, d'un collapsus glomérulaire ou d'une microangiopathie thrombotique [41, 49].

Dans une série algérienne, une protéinurie transitoire a été notée au moment du diagnostic dans 6% des cas, ce qui n'a pas justifié la pratique d'une biopsie rénale [16]. La prévalence de l'amylose AA au cours de la maladie de Still de l'adulte est estimée à 0.88% [56].

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Les manifestations neurologiques restent exceptionnelles.

Les manifestations neurologiques centrales : Des troubles de la conscience sont expliqués parfois par une hépatopathie sévère avec CIVD ou une microangiopathie thrombotique, une méningite aseptique, une méningo-encéphalite aseptique avec des crises comitiales, des hématomes intra-cérébraux ou des infarctus [57-59].

Les manifestations neurologiques périphériques : Les neuropathies sensitives, les neuropathies sensitivomotrices des membres, la paralysie faciale et la surdité de perception par atteinte cochléaire restent exceptionnelles [59, 44].

Les atteintes neurologiques ont été estimées à 10% des cas dans une série algérienne. Les atteintes neurologiques périphériques étaient plus fréquentes (5 cas) à type de neuropathie sensitive (4 cas) ou sensitivo-motrice (1 cas). Alors que les atteintes centrales étaient : une convulsion et des troubles hallucinatoires dans un contexte de syndrome d'activation macrophagique et une dysarthrie sans anomalies morphologiques à l'IRM cérébrale [16].

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les atteintes ophtalmologiques sont rares également. Un œdème avec un érythème péri orbitaire donnant un aspect de dermatomyosite a été rapporté, mais aussi un syndrome sec, une uvéite, une épisclérite, une conjonctivite, une rétinopathie, une pseudotumeur de l'orbite, une panophtalmie, une kératopathie avec calcifications cornéennes ou une ténosynovite sont rapportés [1, 41, 44].

EXAMENS PARACLINIQUES

EXAMENS BIOLOGIQUES

HÉMOGRAMME

Neutrophiles / lymphocytes Ratio : Le rapport entre le nombre absolu des neutrophiles et des lymphocytes définit le Neutrophiles /lymphocytes Ratio qui représente un biomarqueur d'inflammation systémique. Seo et collaborateurs ont suggéré l'intérêt du NLR dans le diagnostic de la MSA avec un cut off à 3.08 pour différencier une MSA d'un Pseudo Still [60]. Dans notre série une lymphopénie est constatée chez 15 patients (18.8%) avec une moyenne du NLR franchement élevée à 10+/-10.4 [16].

BILAN INFLAMMATOIRE

Si le diagnostic de la MSA est à reconsidérer en absence de fièvre, le diagnostic de la MSA est à reconsidérer également si la CRP est négative au moment du diagnostic [1].

FERRITINE ET FERRITINE GLYCOSYLÉE

La ferritine constitue un biomarqueur intéressant dans le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte. Cependant, elle reste peu spécifique et elle peut être élevée dans les processus inflammatoires d'origine infectieux, néoplasiques ou même systémiques [61, 62].

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 les critères de classification de Yamaguchi [62]. 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, 51].

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. 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^[63].

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 Gerfaud-Valentin qui retrouve également une FG basse chez seulement 1 patient sur 05 en dehors de l'activité de la maladie^[16, 64]. 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 les syndromes d'activation macrophagique^[1, 50, 51].

BILAN IMMUNOLOGIQUE

La plupart des études rapportent une fréquence faible des facteurs anti nucléaires et du facteur rhumatoïde dans la MSA, généralement inférieure à 10%^[50, 51].

NOUVEAUX BIOMARQUEURS

Calprotectine sérique et les protéines S100A12 : protéine sécrétée par les cellules phagocytaires activées est un marqueur d'activation granulocytaire qui a été testé chez 240 patients atteints de maladies auto inflammatoires et serait un potentiel marqueur intéressant dans la MSA et la maladie périodique. Il s'agit d'un marqueur d'activité bien corrélé aux poussées inflammatoires cliniques et biologiques de la MSA^[65].

EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES & EXAMENS HISTOLOGIQUES

Ils sont le plus souvent pratiqués pour éliminer d'autres diagnostics^[51].

EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES

Le TEP-scanner réalisé chez 9/57 patients d'une cohorte française montrait essentiellement un hypermétabolisme ganglionnaire et glandulaire^[50]. Cet examen pourrait néanmoins être utile au suivi de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement^[66, 67].

Diagnostic & Apport des critères de classifications diagnostiques

Une présentation clinique typique ne doit pas se heurter à une exploration paraclinique élaborée, couteuse et systématique, impactant ainsi la précocité du traitement. Le diagnostic est très probable devant la présence chez un jeune adulte de macules érythémateuses transitoires et une fièvre au long cours associées à des arthralgies d'horaire inflammatoire ou voir même des arthrites et odynophagie et sur le plan biologique: un syndrome inflammatoire, une polynucléose neutrophile ou un Neutrophiles/Lymphocytes Ratio ≥ 4 et une hyperferritinémie avec baisse de la fraction glycosylée ($\leq 20\%$)^[16, 60, 61, 62].

LES DIFFÉRENTES CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES

Des critères de classification diagnostique ont été proposés dans la MSA et pondérés de façon différente (critères majeurs et mineurs). Ces critères (Yamaguchi et Fautrel) n'ont pas été conçus pour le diagnostic de la MSA devant un patient donné, mais pour identifier en recherche clinique, des personnes souffrant de MSA de façon homogène d'une série de patients à une autre.

Bien qu'il n'existe pas de consensus officiel, la plupart des auteurs s'accordent pour conclure à la supériorité des critères de classification de Yamaguchi^[89], la sensibilité et la spécificité de ces critères sont supérieures à 90%. Cependant, l'application des critères de classification de Yamaguchi se heurte à la validation des critères d'exclusion.

Fautrel et collaborateurs^[51] ont proposé des critères avec l'introduction d'un biomarqueur intéressant, c'est la ferritine glycosylée dont une valeur inférieure à 20 % serait en faveur d'une maladie de Still de l'adulte.

Encadré 1 : Signes cardinaux et diagnostic de la maladie de Still de l'adulte^[4]

LES SIGNES CARDINAUX SONT :

» **Triade clinique** : fièvre, arthralgies et rash cutané

» **Triade biologique** : polynucléose neutrophile, CRP élevée et Hyperferritinémie

Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte est un diagnostic d'exclusion devant l'absence de signes cliniques ou biologiques pathognomoniques de la maladie.

Tableau 1 : Critères de classification diagnostique de la maladie de STILL^[90]

Cush 1987 [44]	Yamaguchi 1992 [37]	Fautrel 2002 [51]
02 points	Critères majeurs	Critères majeurs
-Fièvre $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$	-Fièvre $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$	-Pics Fébriles $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Carpite ankylosante	-Arthralgies depuis 2 semaines	-Arthralgies
-Eruption cutanée évanescence	-Rash cutané typique	-Erythème transitoire
-Hyperleucocytose $\geq 12000/\text{mm}^3$ et VS $\geq 40\text{ mm}$	-Hyperleucocytose ≥ 10000 et PNN $\geq 80\%$	-Polynucléose neutrophile $\geq 80\%$
-Absence d'ANA et FR		-Odynophagie
		-Ferritine glycosylée $\leq 20\%$
01 points	Critères mineurs	Critères mineurs
-Maux de gorge	-Pharyngite	-Rash maculopapuleux
-Atteinte du système réticulo endothéliale Ou perturbation des tests hépatiques	-Adénopathies ou splénomégalie	-Hyperleucocytose ≥ 10000
-Sérite	-Anomalies des tests hépatique	
-Ankylose du rachis cervical ou tarsienne	-Absence de facteurs anti nucléaires ou de facteurs rhumatoïdes	
-Début des symptômes < 35 ans		
-Arthrite		
	Critères d'exclusion	
Aucun	-Absence de sepsis, de néoplasies	Aucun
	-Absence de maladies inflammatoires, pas de péri arthrite noueuse	
	Diagnostic	
Diagnostic certain: 10 points sur 06 mois Diagnostic probable: 10 points sur 12 semaines Sensibilité : 84%	05 critères dont au moins deux majeurs Sensibilité : 96.2 % Spécificité : 92 ; 1 %	04 critères majeurs OU 3 majeurs et 2 mineurs Sensibilité 80 % Spécificité 98 %

LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE : UN DIAGNOSTIC D'EXCLUSION

Les formes de début posent le plus souvent des difficultés diagnostiques devant une présentation clinique incomplète ou atypique d'une part et la rareté de la maladie et sa méconnaissance en médecine générale d'autre part [68]. Néanmoins, aborder la prise en charge diagnostique de la maladie de Still de l'adulte en tant que diagnostic d'exclusion comme proposé par Yamaguchi et collaborateurs conforte certains praticiens qui continuent à prendre comme Gold standard ces critères devant le poids des critères d'exclusion. D'ailleurs, on continue à les utiliser même dans le recrutement des patients pour les essais cliniques^[69].

Le pseudo Still, cet aspect clinique qui prend la forme d'un Still défini est exceptionnel. Certains paramètres nous permettent de le différencier de la maladie de Still proprement dite : l'âge avancé > 50 ans, les antécédents de néoplasies, le syndrome tumoral au premier plan, le rash atypique, l'absence des signes cardinaux de la maladie, LDH très élevé et la résistance au traitement^[1, 27].

La maladie de Still au Maghreb pourrait être d'un diagnostic plus aisé en raison de la faible fréquence des adénopathies et de la splénomégalie (syndrome tumoral) [10-16].

Dans une cohorte algérienne, aucun cas de maladie de Still attestée et suivi n'a développé un néoplasme solide ou un lymphome [16]. Ces données sont confortées par les différentes séries rétrospectives publiées dans la littérature où ces patients ont été suivis sur de longues périodes en moyenne entre 10 et 20 ans [44, 64].

Concernant les maladies systémiques, le lupus est la pathologie la plus proche de la maladie de Still notamment chez les patients ayant une sérite ou une myocardite. La présence de FAN isolés ne devrait pas exclure le diagnostic de maladie de Still [16, 37, 44, 64].

ALGORITHME D'AIDE AU DIAGNOSTIC

Cet algorithme d'aide au diagnostic aborde le diagnostic de la maladie de Still de façon différente en fonction de la présentation clinique initiale pour aboutir à une probabilité clinique variable (très probable, probable ou exclue).

Trois situations cliniques initiales sont identifiées :

- Macules roses ou érythémateuses transitoires associées aux signes cardinaux de la maladie : dans ce cas le diagnostic de la maladie de Still est très probable. La recherche d'une atteinte viscérale, une complication ou une infection associée est entreprise.
- Éruption cutanée atypique (maculo-papuleuse ou urticarienne) associée aux signes cardinaux de la maladie de Still : dans ce cas le diagnostic est probable et l'exclusion d'une autre cause est nécessaire avant de retenir le diagnostic de la maladie de Still.
- Éruption cutanée absente et présence de signes cardinaux de la maladie de Still : dans ce cas le diagnostic de la maladie de Still est probable. Néanmoins, l'exclusion d'une autre cause est nécessaire.

* **Signes cardinaux** : présence d'au moins 03 signes parmi Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, Arthralgies ou arthrite, Odynophagie, Polynucléose neutrophile ou $\text{NLR} \geq 4$, hyperferritinémie.

** **Still exclu** : si la CRP (-), $\text{NLR} < 4$ et ferritine normale, chez un patient symptomatique (prendre en compte la cinétique de la CRP et de la ferritine) sans traitement (Corticoïdes ou AINS). Vérifier les carences en fer et refaire le bilan.

*** **Bilan minimum ou de 1ère intention** : Recherche d'une atteinte viscérale, SAM et d'infection associée (FNS Frottis sanguin PNN NLR, VS CRP Fibrinogène, Ferritine Ferritine glycosylée, Urée créatinine, ASAT ALAT Gamma GT PAL, Cholestérol total Triglycéride, bilan d'hémostase, CPK LDH, Chimie des urines, ECU, hémocultures, sérologies virales B C HIV EBV CMV, Téléthorax, échographie abdominale, Echocardiographie). Bilan radiologique et échographie articulaire.

(a) Principales affections à exclure : Lupus, Médicament, Maladies auto inflammatoires (maladie périodique...), Vascularite urticarienne, Syndrome de Schnitzler, Syndrome de Sweet. SAM (syndrome d'activation macrophagique)

(b) Principales affections à exclure : Infections (tuberculose ou autres) Lupus, Vascularite à ANCA, PAN, PR, SPA, Néoplasies (Hémopathie, néoplasie solides), Kikuchi et Castelman (si grosses adénopathies)

(c) La Corticorésistance est possible au cours de la maladie de Still mais une corticorésistance chez un sujet > 50 ans avec rash atypique ou signes cardinaux absents devrait faire éliminer un Pseudo Still (bilan 3 et 4)

(1) Bilan préconisé : TSH, taux d'éosinophilie, FAN, ANCA, C3 C4 C1q CH50, IgG IgM IgA IgD IgE, EPP, Biopsie cutanée (Examen Anatomopathologique + Immunofluorescence)

(2) Bilan spécialisé : En cas de signes d'appel clinique : Médullogramme +/- biopsie osseuse, sérologie mycoplasme, bilan d'auto immunité hépatique, sérologie cœliaque, Test génétique maladie périodique.

(3) Bilan préconisé : Recherche BK + Culture, IDR, sérologies widal wright Toxoplasmose, FAN ANCA Anti CCP FR, EPP, ASLO

(4) Bilan spécialisé : En cas de signes d'appel clinique ou voir même systématiquement si fièvre isolée : TDM thoraco-abdomino-pelvienne, Médullogramme, Biopsie osseuse, hépatique, ganglionnaire, Endoscopie haute et basse, Echocardiographie transoesophagienne, Echodoppler des troncs supra aortiques et aorte. EMG, autres sérologies spécifiques. HLA B27 et IRM des sacro iliaques en fonction du contexte clinique.

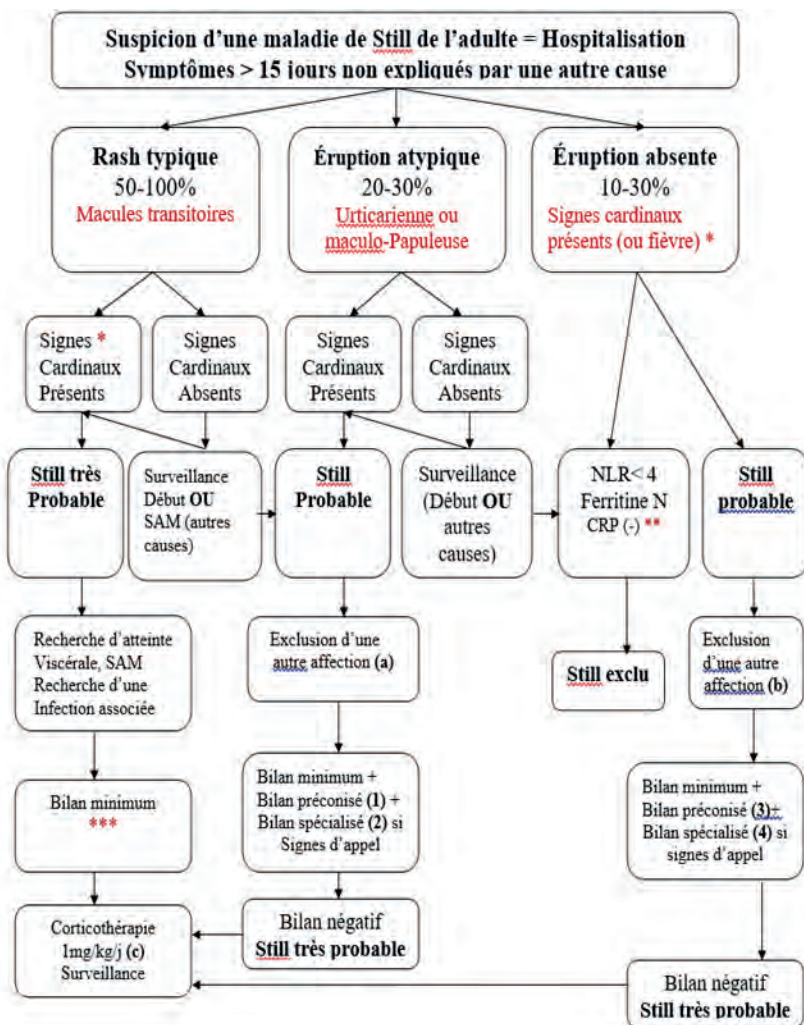
CONCLUSION

La maladie de Still de l'adulte est un rhumatisme inflammatoire rare qui n'a pas encore révélé tous ses secrets. Il est licite que devant un tableau clinique typique notamment en présence d'un rash maculeux évanescant chez un patient jeune présentant une fièvre au long cours associés à des arthralgies d'heure inflammatoire ou voir même des arthrites et odynophagie et sur le plan biologique: un syndrome inflammatoire, une polynucléose neutrophile ou un Neutrophiles/Lymphocytes Ratio ≥ 4 et une hyperferritinémie avec une baisse de la fraction glycosylée ($\leq 20\%$), le diagnostic de la maladie de Still ne souffre pas de doute. A travers les différents travaux scientifiques publiés jusqu'à ce jour, la maladie de Still de l'adulte est de plus en plus connue même dans ces formes atypiques. Le fait de s'acharner à éliminer un diagnostic différentiel ne fait que retarder la prise en charge de ces patients et les exposer à des complications rares mais graves.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte et forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évolué à l'âge adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. 2017. www.has-santé.fr.
2. Kahn MS. Adult Still's disease. Still many issues unresolved. J Rheumatol. 1996;23: 2015-6.
3. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's Disease, Review of 228 case from the literature. J Rheumatol. 1987; 14: 1139-46.

Figure 6 : Algorithme d'aide au diagnostic [16]



4. Baywater EG. STILL's disease in the adult. *Ann rheum dis* 1971; 30: 121-33.
5. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47 Reprinted in *Arch. Dis. Child.* 1941; 16: 156-165.
6. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still. *Rev MedInterne* 2015;36:319-327.
7. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):285-293.
8. 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;7:221-5.
9. Asanuma Y F, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F Yamamoto K. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 2015;25 (3): 393-400.
10. Elkayela F. Profil Clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte. Thèse n° 194. Université de Marrakech 2019.
11. 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.
12. Jabri Z. Maladie de Still de l'adulte A propos de 08 cas. Thèse n° 40/19. Université Sidi Mohamed Benabdallah 2019
13. 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
14. BenTaarit C, Turki S, Ben Maiz H. La maladie de Still de l'adulte, étude d'une série de 11 cas. *Journal des maladies vasculaires* 2002; 27(1): 31-35.
15. Ificene M A, Mechid F, Hanni R, Benaziez R, Ali E H, Beggar M, Brik G H, Dahou Makhouloufi C. Maladie de Still de l'adulte: experience du service de rhumatologie du CHU Bab El Oued. Congrès LAAR. 2015
16. Abbaci Daghor K, Berrah A. Caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie de Still de l'Adulte. Thèse de Doctorat en sciences médicales. Faculté de Médecine d'Alger. 2020
17. 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;17:1058-63.
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;12:791-3.
19. Uson J, Pena JM, del Arco A, Barbado FJ, Vazquez JJ. Still's disease in a 72-year old man. *J Rheumatol* 1993;20:1608.
20. 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;31(Suppl. 77):60-3.
21. Cosan F, Emrence Z, Erbag G, Azakli H, Yilmazer B, Yazici A. The association of TNFRSF1A gene and MEFV gene mutations with adult onset Still's disease. *Rheumatol Int* (2013) 33:1675-1680.
22. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, Al-Tassan N, Al-Dusery H, Naim EA, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67(1):288-95.
23. Escudero FJ, Len O, Falcó V, de Sevilla TF, Sellas A. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:493.
24. Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5:263-75
25. Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2011;32:E105-6.
26. Kádár J, Petrovic E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;18:663-76
27. Hofheinz K, Schett G, Manger B. Adult onset Still's disease associated with malignancy cause or coincidence. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2016;45:621-626
28. Liozon E, Ly KH, Vidal-Cathala E, Fauchais AL. Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review. *Rev Med Interne* 2014;35:60-4.
29. Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 2010;37:1029-34.
30. Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, 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; 41:519-24.
31. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. 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;53:320-7.
32. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, Minniti A, Perricone C, Iaiani G, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2014; 41(6):1118-23.
33. Rooney T, Murphy E, Benito M, Roux-Lombard P, Fitz Gerald O, Dayer JM, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1393-8.
34. Lotito AP, Silva CA, Mello SB. Interleukin-18 in chronic joint diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6(4):253-6.
35. 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; 68(3):442-3.
36. 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. *Rheumatology* (Oxford) 2011;50(4):776-80.
37. 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.
38. Ribí C. Maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 :1039-44
39. 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;31:175-81.
40. Fehmi Tabak, Aysan Murtezaoglu, Omur Tabak, Resat Ozaras, Bilgul Mete, Zekayi Kutlubay. Clinical Features and Etiology of Adult Patients with Fever and Rash. *Ann Dermatol Vol.* 24, No. 4, 2012.
41. Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte. *EMC appareil locomoteur.* 2006; 12-224 A-10.
42. 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.
43. Abbaci-Daghor K, Berrah A. Severe destructive arthritis in adult onset Still's disease. *Rheumatology Advances in Practice* (Oxford) 2019;15:3(1).
44. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarý F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* (Baltimore) 1991;70:118-36.
45. Nataraja C, Griffiths H. Atypical Cutaneous Manifestations in Adult Onset Still's Disease. *Case Reports in Rheumatology.* 2016;4.
46. Lee J J Y, Hsu C K, Liu M F, Chao S C. Evanescent and Persistent Pruritic Eruptions of Adult-Onset Still Disease: A Clinical and Pathologic Study of 36 Patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:317-326.
47. Larson A R, Laga A C, Granter S R. The spectrum of histopathologic findings in cutaneous lesions in patients with Still's disease. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(6): 945-51.
48. Nagai Y, HASEGAWA M, OKADA E, HATTORI T, TAGO O, ISHIKAWA O. Clinical follow-up study of adult-onset Still's disease. *Journal of Dermatology* 2012;39: 898-901
49. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:773-92
50. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux I, Iwaz J, Sève P. Adult onset Still's disease. *Autoimmunity reviews.* (13) 2014;708-712.
51. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, LeMoel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Med* (Baltimore) 2002;81:194-200
52. Andres E, Rue A, Goichot B, Perrin AE, Grunenberger F, Imler M, Schlienger JL. Maladie de Still de l'adulte et atteinte hépatique: à propos d'une série de 13 patients et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2000; 21 Suppl 4. S 567
53. Gerfaud-Valentin M, Seve P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I. Myocarditis in Adult-onset Still Disease. *Medicine* 2014;93: 280-289.
54. Gracia-Ramos A E, Contreras-Ortiz J A. Myocarditis in Adult-Onset Still's Disease: Case-Based Review. *Clin rheumatol* 2019;39:933-947.
55. Lethrosne C, B Pernot, P Diot E Diot. Atteinte cardio-respiratoire au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Revue des maladies respiratoires* 2013;30:262-271.
56. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, Fautrel B, Benyamine A, Daniel L, Gendre T, Grateau G1, Georgin-Lavialle S. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin arthritis rheumatol* 2020;50(1):156-165.
57. Saison J, Pérad L, Hot A, Roux M, Mausevelly C, Monarda E et al. Microangiopathie thrombotique au cours d'une maladie de Still. À propos d'un cas. *La Rev Med Interne* 2009;30 : S77-S151.
58. Le Gallou T, Gendrot A, Clément C, Auzary C, Jeanjean C, Geffray L. Maladie de Still de l'adulte et atteinte neurologique. *Rev Med Interne* 2009;30 : S385-S479.
59. Martzolf L, Hinschberger O, Ioannou G, Service Y, Jaeger-Bizet F, Kieffer P. Méningite aseptique et neuropathie à blocs de conduction au cours d'une maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne* 2009;30: S77-S151.
60. Seo J Y, Suh C H, Jung J Y, Kim A R, Yang J W, Kim H A. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapses in adult onset Still's disease. *Medicine* 2017; 96:29.
61. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):285-293.
62. 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
63. 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.
64. Gerfaud-Valentin M, Maucourt Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult onset Still's disease, manifestations, treatment, outcome, prognostic factor in 57 patients. *Medicine* 2014;93: 91-99.
65. Bae CB, Suh CH, An JM, Jung JY, Jeon JY, Nam JY, Kim HA. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2403-8.
66. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, et al. Clinical value of (18)F-fluoro-dexyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: a seven-case series and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2013; 24:645-50.
67. Seddiqui M, Putman M, Dua A. Adult onset Still's disease current challenge and future prospect. *Rheumatology Research and Reviews* 2016;8 17-22.
68. Guilpain and Le Quellec. About the complexity of adult onset Still's disease and advances still required for its management. *BMC Medicine* 2017;15:5
69. Gabay C, Fautrel B, Rech B, Spertini F, Feist E, Kötter I. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77:840-847