

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ACAN	: Anticorps anti-nucléaire
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ATP	: Adénosine triphosphate
BMI	: Body mass index
CAPS	: Cryopyrin-associated-periodic syndromes
CD8+	: Cellules T cytotoxiques
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CPK	: Créatinine phosphokinase
CRP	: C-reactive protein
DAMPs	: Danger-associated molecular patterns
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
Gb	: Globule blanc
GE	: Goutte épaisse
Hb	: Hémoglobine
HLA	: Human leukocytes antigens
HPD	: Hôpital principal de Dakar
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	: Interféron
IGIV	: Immunoglobuline intraveineuse
IL	: Interleukine
IV	: Intraveineuse
MAT	: Microangiopathie thrombotique
M-CSF	: Macrophage-colony stimulating factor
MIF	: Macrophage migration inhibitory factor

MSA	: Maladie de Still de l'adulte
NK	: Natural killer
NLRP	: Nod-like receptor protein
PAMPs	: Pathogen-associated molecular patterns
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RE	: Réticulum endoplasmique
ROS	: Formes réactives de l'oxygène
SALH	: Syndrome d'activation lymphohistiocytaire
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigu
Sp	: Spécificité
Th	: Cellules T auxiliaires (helper)
TGP	: Transaminase glutamine pyruvate
TGO	: Transaminase glutamine oxalate
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
VGM	: Volume globulaire moyen
VHC	: Virus de l'hépatite C
VS	: Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Données physiopathologiques actuelles sur la maladie de Still.	6
Figure 2 : Schéma thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte.....	27
Figure 3 : Lésions maculeuses érythémateuses et fugaces sur la jambe de la patiente N° 1.....	32
Figure 4 : Courbe de température de la patiente N°1: apyrexie stable dès l'introduction de la corticothérapie (flèche).	34
Figure 5 : Courbe de température de la patiente N°2. Apyrexie stable dès l'introduction de la corticothérapie.....	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères diagnostiques de YAMAGUCHI	15
Tableau II : Critères de classification de Fautrel <i>pour la MSA</i>	16
Tableau III : Phénotypes physiopathologiques et cliniques de la MSA	17
Tableau IV : Thérapies anti-TNF- α , anti-IL-1, et anti-IL-6 au cours des MSA réfractaires (synthèse des principales séries)	25
Tableau V : Fréquence de la MSA dans les séries rapportées dans le monde... <td>39</td>	39
Tableau VI : Principaux diagnostics différentiels de la MSA.....	42

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	4
I. EPIDEMIOLOGIE	5
II. PHYSIOPATHOLOGIE	5
II.1. Les éléments étiologiques	7
II.1.1. Les facteurs génétiques prédisposants	7
II.1.2. Facteurs environnementaux ou infectieux	7
II.2. Les mécanismes	8
II.2.1. Immunité innée	8
II.2.2. Immunité acquise	10
II.3. Les conséquences	10
III. LES SIGNES DE LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE	11
III.1. Les signes cliniques	11
III.2. Les signes paracliniques	13
IV. EVOLUTION	16
V. FACTEURS PRONOSTIQUES	19
VI. TRAITEMENT	20
VI.1. Buts	20
VI.2. Moyens	20
VI.2.1. Traitement anti-inflammatoire	20
VI.2.2. Immunosuppresseurs	21
VI.2.3. Biothérapies	21
VI.2.4. Autres traitements	26
VI.3. Indications	26
DEUXIEME PARTIE	28
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	29
II. CADRE D'ETUDE	29
III. PATIENTS ET METHODES	30
IV. NOS OBSERVATIONS	32

V. COMMENTAIRES.....	38
V.1. Epidémiologie.....	38
V.2. Clinique.....	39
V.3. Données paracliniques.....	41
V.4. Evolution.....	43
V.5. Traitement.....	44
CONCLUSION	45
REFERENCES	45

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte a été décrite par Bywaters en 1971. Il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire rare, de cause inconnue, qui se caractérise typiquement par la survenue aiguë d'arthralgies ou d'arthrites accompagnées d'une fièvre hectique, d'une éruption cutanée évanescante, associées à une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire marqué, une cytolysé et une hyperferritinémie [1]. De nombreuses autres atteintes systémiques peuvent compléter le tableau clinique, rendant le diagnostic plus difficile. Parmi elles, on retiendra les douleurs pharyngées, qui accompagnent fréquemment les poussées fébriles, et l'organomégalie [2]. Parmi les marqueurs biologiques, seul l'effondrement de la fraction glycosylée de la ferritine (inférieure à 20 %) semble avoir un réel intérêt diagnostique [3, 4] bien qu'il ne soit pas spécifique [5]. La ferritinémie pourrait constituer un marqueur d'activité de la maladie [1, 6].

Son diagnostic est difficile sous nos contrées du fait de la similarité clinique avec les pathologies infectieuses. Si les contours cliniques et biologiques de la maladie se sont affinés depuis 40 ans à travers de nombreuses publications, permettant notamment de proposer des critères diagnostiques de bonne sensibilité et spécificité [3,7], l'immunopathogénèse de celle-ci semble se situer au carrefour entre les inflamasomopathies et les syndromes d'activation lymphohistiocytaire, manifestation la plus sévère de la maladie. Les données physiopathologiques ainsi que les études de cohortes et les essais thérapeutiques récents permettent, d'une part, de classer la maladie de Still parmi les maladies auto-inflammatoires polygéniques (ou complexes) et, d'autre part, d'en identifier deux phénotypes distincts. La forme systémique, de symptomatologie initiale souvent bruyante, expose aux complications sévères dont la principale est le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH). Dans cette forme, le blocage de la voie de l'interleukine-1 par l'anakinra semble efficace. La forme articulaire chronique est plus indolente mais peut engager le pronostic fonctionnel en cas d'arthropathie destructrice. Dans cette dernière forme, le

blocage de la voie de l'interleukine-6 par le Tocilizumab semble plus efficace [8]. Il s'agit d'une affection rarement rapportée en Afrique sub-saharienne. Son diagnostic est difficile sous nos contrées du fait d'une part de la similarité clinique avec les pathologies infectieuses qui sont beaucoup plus fréquentes. D'autre part, du fait des moyens d'explorations limités et de leur coût, le diagnostic n'est accessible qu'à une minorité de patients.

Au Sénégal, deux cas ont été rapportés successivement en 2007 et 2011. Ces différents constats avaient suscité cette étude rétrospective descriptive rapportant 03 cas de maladie de Still de l'adulte à l'Hôpital Principal de Dakar. Elle avait pour objectif d'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs et thérapeutiques de la MSA, afin de contribuer à une amélioration de sa prise en charge.

Le travail que nous allons présenter comprend les parties suivantes : une introduction suivie d'un rappel sur la pathologie, enfin de notre étude en présentant successivement les objectifs, la méthodologie, les observations, les commentaires et la conclusion.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS

I. EPIDEMIOLOGIE

La MSA est une maladie rare. Son incidence est estimée à 0,16–0,4/100 000 habitants par an et sa prévalence à 1–24/million d'habitants [8]. Elle est ubiquitaire et en Afrique, la plupart des séries sont rapportées au Maghreb [1]. En Afrique noire les cas rapportés sont très rares [4, 5]. Le premier cas au Sénégal a été rapporté en 2007 par Diallo [4]. La faiblesse des moyens diagnostiques nécessaires pour éliminer une pathologie infectieuse, néoplasique ou inflammatoire rend difficile l'affirmation du diagnostic, expliquant en partie la rareté des cas rapportés dans les pays en développement. L'âge médian au diagnostic varie de 27 à 36 ans (extrêmes : 16-83 ans) selon les études [9,10]. Son diagnostic est difficile, d'où sa fréquence probablement sous-estimée. Contrairement à ce qui a pu être initialement rapporté dans des séries rhumatologiques comprenant essentiellement des formes chroniques [11, 12] les femmes ne semblent pas plus à risque de développer cette maladie et le sex-ratio est équilibré [10, 14].

II. PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogénie de la MSA semble se situer au carrefour entre les maladies auto-inflammatoires et l'activation lymphohistiocytaire, résultant d'une prédisposition multifactorielle. Le rôle central de l'immunité innée, la présentation clinique et l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 comparable à celle observée au cours des inflammasomopathies monogéniques (cryopyrin-associated-periodic syndromes ou CAPS) justifient la reclassification de la MSA parmi les syndromes auto-inflammatoires polygéniques.

Ces données d'étiopathogénie sont synthétisées sur la figure 1.

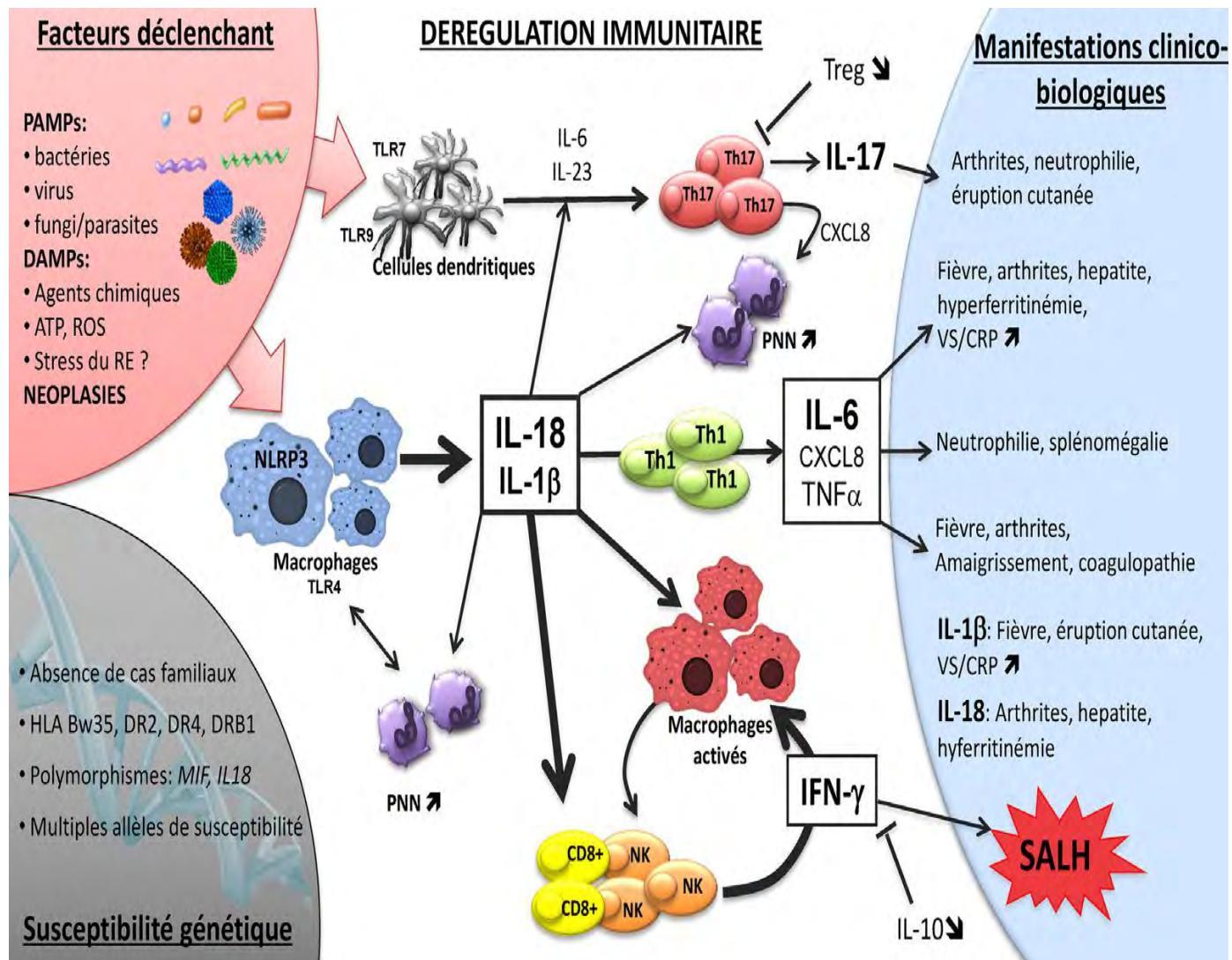


Figure 1 : Données physiopathologiques actuelles sur la maladie de Still [8].

ATP : adénosine triphosphate ;

CD8+ : cellules T cytotoxiques ;

CRP : C-reactive protein ;

DAMPs : danger-associated molecular patterns ;

HLA : human leukocytes antigens ;

IFN : interféron ;

IL : interleukine ;

MIF : macrophage migration inhibitory factor ;

Th : cellules T auxiliaires (helper) ;

TLR : Toll-like receptor ;

NK : cellules natural killer ;

NLRP : Nod-like receptor protein ;

PAMPs : pathogen-associated molecular patterns ;

PNN : polynucléaires neutrophiles ;

RE : réticulum endoplasmique ;

ROS : formes réactives de l'oxygène ;

SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire ;

TNF : tumor necrosis factor ;

VS : vitesse de sedimentation.

II.1. Les éléments étiologiques

II.1.1. Les facteurs génétiques prédisposants

Plusieurs associations avec les antigènes HLA ont été rapportées dans différentes régions du globe : HLA-Bw35, -B17, -B18 et -B35 pour les antigènes de classe I ; HLA-DQ1, -DR2, -DR4, -DR5 et -DRw6 pour les antigènes de classe 2. Ces associations n'ont cependant pas été confirmées par d'autres études. Plus récemment, certains polymorphismes de promoteurs de gènes codant pour l'interleukine (IL)-18, le macrophage migration inhibitory factor (MIF) et l'IL-6 ont été associés à la MSA [8].

II.1.2. Facteurs environnementaux ou infectieux

Les manifestations cliniques d'une poussée systémique de la MSA évoquant une cause infectieuse, plusieurs travaux ont porté sur l'identification d'un agent étiologique microbiologique. Ainsi, de multiples virus (rubéole, rougeole, entérovirus, herpesviridae dont CMV, EBV, et HHV-6, influenzae, para-influenza, parvovirus B19, adénovirus, les virus des hépatites A, B ou C, virus de l'immunodéficience humaine) et bactéries intracellulaires (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Brucella ou Borrelia burghdorferi) ont été isolés chez différents malades. Leur responsabilité dans la survenue d'une MSA n'a jamais pu être clairement, établie. Plus récemment, il a été supposé que les affections néoplasiques, en l'occurrence les cancers solides (sein et poumon) ou les lymphomes, pourraient aussi déclencher des poussées de pseudo-MSA. Comme cela est décrit pour les syndromes d'activation lymphohistiocytaire (SALH), ces trois situations (infections virales, infections par des bactéries intracellulaires et néoplasies) pourraient décompenser une préactivation pathologique ou un défaut de régulation des effecteurs principaux de l'immunité cellulaire : cellules T helper (Th) 1, cellules T CD8, natural killer (NK) et macrophages [8].

II.2. Les mécanismes

II.2.1. Immunité innée

Le macrophage joue un rôle central dans la physiopathologie de la MSA. Les concentrations sériques des médiateurs de l'activation macrophagique (macrophage-colony stimulating factor [M-CSF], interféron [IFN]- γ , calprotectine, MIF et ICAM-1) sont élevées au cours de la MSA et corrélées à son activité. Par ailleurs, le SALH, prototype d'activation macrophagique, est la complication la plus fréquente de cette pathologie. Comme chez les patients porteurs de SALH héréditaires, Lee et al. ont montré une dysfonction de la cytotoxicité des cellules NK et NKT chez les patients présentant une MSA active. Comme au cours des SALH, ces déficits de cytotoxicité cellulaire pourraient donc contribuer à l'hyperactivation macrophagique dont l'hyperferritinémie est un témoin. Ces éléments ainsi que la présence d'hémophagocytose infra-clinique au cours de la MSA sont en faveur d'une continuité physiopathologique entre la MSA et le SALH qui en serait l'expression la plus sévère à la faveur d'un facteur déclenchant environnemental. Le polynucléaire neutrophile (PNN) est lui aussi activé au cours de la MSA comme en témoignent l'hyperleucocytose neutrophilique, l'expression du marqueur d'activation CD64 et l'hyperplasie granulocytaire médullaire observées en phase d'activité de la maladie. La chimiokine CXCL-8 (IL-8) permet le recrutement et l'activation des PNN au site de l'inflammation ; ses concentrations sériques sont augmentées au cours de la MSA, notamment dans sa forme articulaire chronique. Les récepteurs de l'immunité innée jouent probablement un rôle dans la susceptibilité des cellules de l'immunité innée à l'hyperactivation en présence des différents stimuli déclencheurs environnementaux énumérés ci-dessus. Une étude récente suggère une anomalie fonctionnelle de l'inflammasome NLRP3 (cryopyrine) dans la MSA. Dans cette observation, la stimulation de NLRP3 entraînait une production d'IL-1

significativement plus élevée chez un sujet atteint de MSA en comparaison à 14 témoins. Comme au cours des maladies auto-inflammatoires mono-géniques, la production d'IL-1 β était diminuée après la rémission. Par ailleurs, une hyperexpression de la voie Toll-like receptor 7 (TLR-7)/MyD88 a été démontrée au sein des cellules dendritiques de patients porteurs d'une MSA en comparaison à des sujets sains. L'expression de TLR-7 était corrélée à l'activité de la maladie. L'engagement du TLR-7 au sein des cellules dendritiques permet de maintenir un haut niveau de polarisation Th17 et ainsi d'entretenir le recrutement des PNN via la production d'IL-17, deux éléments clés des formes articulaires chroniques de la maladie.

Le profil cytokinique observé au cours de la MSA étant similaire à ceux observés dans d'autres syndromes de réponse inflammatoire systémique, il n'est pas utile au diagnostic positif. L'IL-1 β et l'IL-18 sont activées par la caspase-1, la protéase effectrice principale de l'inflammasome. Les concentrations sériques d'IL-1 β sont significativement plus élevées chez les patients porteurs d'une MSA que chez les témoins. Le rôle majeur de l'IL-1 β dans la pathogénie de la MSA a récemment été confirmé par l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 par l'anakinra (antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, IL-1Ra). L'IL-18, quant à elle, favorise la polarisation Th1 des cellules T CD4 et la production d'IFN- β par les lymphocytes Th1 et les cellules NK, et in fine l'activation macrophagique. Les concentrations sériques d'IL-18 sont augmentées au cours de la MSA, tout comme sa production au niveau de certains tissus cibles de la maladie (synoviale, ganglions lymphatiques, foie). De plus, les concentrations sériques d'IL-18 sont corrélées à l'activité et la sévérité de la maladie, ainsi qu'à la réponse au traitement. L'inhibition de la voie de l'IL-18 paraît donc être une option thérapeutique à explorer. Le niveau de production d'IL-6 est corrélé à l'activité de la MSA et à l'atteinte cutanée.

À l'instar des autres pathologies inflammatoires, l'INF- γ cytokine activatrice majeure des macrophages et le TNF- α sont aussi produits en excès au cours de la MSA [8].

II.2.2. Immunité acquise

Comme en témoignent les concentrations sériques élevées de la sous-unité α du récepteur de l'IL-2 (CD25), les lymphocytes T sont activés au cours de la MSA. Les cellules T productrices d'IFN- γ prédominent sur les cellules T sécrétant de l'IL-4, traduisant une polarisation Th1 qui renforce la stimulation de l'immunité cellulaire (macrophages, cellules NK, cellules T CD8). Par ailleurs, des travaux récents ont montré que les concentrations circulantes de cellules Th17 sont plus élevées chez les sujets atteints de MSA en comparaison à des sujets sains et sont corrélées à l'activité de la maladie. Ces cellules Th17 produisent l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire favorisant la sécrétion de CXCL-8 à l'origine du recrutement et de l'activation des PNN et de la granulopoïèse. Enfin, les concentrations de cellules T régulatrices et de transforming growth factor (TGF)- β , principale cytokine régulatrice, sont inversement corrélées à l'activité de la maladie [8].

II.3. Les conséquences

L'augmentation significative du taux de certaines cytokines est à l'origine des manifestations clinico-biologiques observées au cours de la MSA (voir figure 1). En effet, la fièvre résulte de l'action cumulée de l'IL-1 β , IL-6 et du TNF- α . La synthèse accrue d'IL-6, IL-17, IL-18 et du TNF- α est à l'origine des arthrites. Le niveau de production de l'IL-6 et de l'IL-1 β est corrélé à l'atteinte cutanée. La neutrophilie découle de l'activation de la chimiokine CXCL8 responsable du recrutement et de l'activation des PNN. L'augmentation de la CRP et de la VS est proportionnelle au taux d'IL-6. L'hyperferritinémie est la conséquence de l'action synergique de l'IL-6 et de l'IL-18.

III. LES SIGNES DE LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

III.1. Les signes cliniques de la MSA

La triade clinique évocatrice de la MSA est peu spécifique : elle associe fièvre, manifestations articulaires (arthralgies ou arthrites) et éruption cutanée chez un sujet qui, par définition, a plus de 16 ans [1, 8].

III.1.1. Fièvre

La MSA représente 3 à 20 % des fièvres d'origine indéterminée dans les services de médecine interne [13, 14]. La fièvre, présente chez 60 à 100 % des patients au diagnostic, évolue classiquement par pics quotidiens vespéraux contemporains du rash cutané et des arthralgies. Son absence doit faire reconsidérer le diagnostic de MSA. Il s'agit d'une fièvre élevée à 39-40°C, intermittente, hectique, accompagnée de frissons et d'une altération importante de l'état général avec un amaigrissement parfois considérable, résistante aux antibiotiques, évoluant spontanément sur plusieurs semaines. L'enquête infectieuse reste négative.

III.1.2. Manifestations rhumatologiques

Soixante-dix à 100 % des malades ont une atteinte articulaire [8]. Elle se présente sous la forme de véritables arthrites plus souvent que d'arthralgies inflammatoires. Toutefois, cette atteinte apparaît parfois de façon retardée et peut aussi passer inaperçue lorsque les manifestations systémiques sont bruyantes. Les douleurs articulaires sont souvent plus marquées au moment des pics thermiques. L'atteinte articulaire initialement migratrice pourrait en imposer pour un rhumatisme articulaire aigu mais, rapidement, elle se fixe. Il s'agit alors généralement d'une polyarthrite bilatérale et symétrique intéressant plutôt les grosses articulations, même si une atteinte des mains et

tout particulièrement des interphalangiennes distales est assez particulière à cette affection. Il n'y a, en règle générale, pas d'atteinte axiale. Lorsqu'un liquide articulaire peut être prélevé, il est nettement inflammatoire et contient en moyenne plus de 10000 éléments/mm³. La biopsie synoviale est inutile et ne montre, lorsqu'elle a été pratiquée, qu'une synovite aiguë non spécifique avec prolifération modérée de la couche bordante des synoviocytes, tuméfaction vasculaire et discrets infiltrats de cellules mononucléées. Dans cette phase initiale, les radiographies articulaires sont normales à l'exception d'un éventuel gonflement des parties molles lié à la synovite. En cas de passage à la chronicité, ce rhumatisme peut évoluer vers la destruction articulaire dont l'exemple caractéristique est l'ankylose carpienne ou « carpite fusionnante ». Les myalgies sont fréquentes et peuvent être très intenses et invalidantes, confinant les patients au lit. Elles prédominent dans les régions proximales des membres et dans les régions lombaires et cervicales. Elles sont généralement plus importantes pendant les pics fébriles. Les enzymes musculaires restent normales. Il en est de même de l'électromyogramme. La biopsie musculaire est normale ou ne montre qu'un discret infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononucléées, parfois associé à la présence de quelques cellules musculaires nécrosées. Une atteinte musculaire localisée au diaphragme ou à un muscle oculo-moteur (syndrome de Brown) a été rapportée dans de rares observations. Quelques cas de MSA associée à une authentique polymyosite ont aussi été publiées.

III.1.3. Eruption cutanée

Soixante à 80 % des patients présentent une éruption cutanée fugace, évocatrice quand elle prend la forme classique d'un érythème maculaire rose saumoné, évanescant et contemporain des pics fébriles, localisé au tronc, à la racine des membres et dans les zones d'appui.

Elle peut cependant intéresser la face, les paumes ou les plantes [8]. L'éruption cutanée est souvent moins typique, les lésions pouvant ne pas être évanescantes. Surtout, elle peut revêtir l'aspect d'autres lésions élémentaires, papules, urticaire, angio-œdème, voire purpura vasculaire. Parfois l'éruption est prurigineuse. La biopsie cutanée montre souvent un infiltrat neutrophilique linéaire entre les fibres de collagène du derme, non spécifique [15]. L'étude en immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans les parois vasculaires, sans pour autant que cela ait une valeur diagnostique.

III.1.4. Autres manifestations cliniques

Des douleurs pharyngées ou une pharyngite surviennent chez 70 % des patients. Cette manifestation souvent prodromique peut aussi survenir durant le premier mois de la poussée.

Les autres manifestations non rares de la MSA sont les suivantes : adénopathies (50%), splénomégalie (40%), hépatomégalie (30%), amaigrissement (30%), pleurésie (20%), douleurs abdominales (20 %) et péricardite (15%).

D'autres atteintes plus anecdotiques (pneumopathie organisée, méningo-encéphalite, etc.) ont été rapportées [8].

III.2. Signes paracliniques

Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont constamment élevés : C-reactive protein, vitesse de sédimentation et fibrinémie.

L'hyperleucocytose avec une polynucléose supérieure à 80% est présente dans 80% des cas de MSA ; elle est utile pour évoquer ce diagnostic dans un contexte de fièvre d'origine indéterminée [16].

Les explorations fonctionnelles hépatiques sont perturbées dans environ 2/3 des cas, le plus souvent sous forme d'une élévation des transaminases.

L'hyperferritinémie supérieure à 5 fois la normale ou supérieure à 1000 µg/L est un élément d'orientation sensible mais peu spécifique (Sp : 41– 46 %) pour le diagnostic de MSA puisque des infections, des néoplasies ou des maladies de surcharge peuvent engendrer cette anomalie [17, 18]. Cependant, la ferritinémie est un bon marqueur de l'activité de la maladie [8]. L'hyperferritinémie majeure joue un rôle immunomodulateur. Au début des années 2000, Fautrel et al. ont montré que la combinaison d'une ferritine supérieure à 1000 µg/L et d'une ferritine glycosylée inférieure à 20 % avait une spécificité diagnostique de 93 % pour la MSA en comparaison à d'autres affections inflammatoires ou infectieuses. Cependant, l'effondrement de la ferritine glycosylée peut se rencontrer dans d'autres situations pathologiques, notamment les SALH [8].

Les examens histologiques parfois indispensables au diagnostic différentiel de la MSA, comme la biopsie ganglionnaire, ne permettent pas de contribuer à son diagnostic positif, montrant le plus souvent une inflammation interstitielle non spécifique [19]. Le myélogramme et la biopsie médullaire mettent souvent en évidence une inflammation réactionnelle non spécifique ou des signes d'hémophagocytose [8]. Les examens morphologiques courants (radiographies articulaires, scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien) sont utiles au diagnostic différentiel. Le TEP-scan réalisé chez 9/57 patients d'une cohorte française montrait essentiellement un hypermétabolisme ganglionnaire et glandulaire [10]. Cet examen pourrait néanmoins être utile au suivi de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement [20, 21].

Ainsi, en l'absence de marqueur diagnostique spécifique, la MSA demeure un diagnostic d'élimination qui peut être aidé par les critères de classification proposés par Yamaguchi et al. ou Fautrel et al. [22, 23], notifiés au niveau des tableaux I et II. Les maladies infectieuses à expression systémique, les

néoplasies, au premier rang desquelles les hémopathies lymphoïdes (lymphomes, maladie de Castelman multicentrique, lymphome angio-immunoblastique, etc.), les connectivites et les vascularites systémiques sans oublier une cause iatrogénique (DRESS notamment) doivent être formellement écartées. D'autres pathologies auto-inflammatoires pouvant se révéler chez l'adulte jeune (fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, déficit en mévalonate kinase, etc.) doivent également être évoquées [8].

Tableau I : Critères diagnostiques de YAMAGUCHI

Critères majeurs

- 1- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, pendant au moins 1 semaine**
 - 2- Arthralgies évoluant depuis au moins 2 semaines**
 - 3- Eruption cutanée typique**
 - 4- Leucocytose (au moins 10000/mm³) avec au moins 80% de PNN**
-

Critères mineurs

- 1- Douleurs pharyngées**
 - 2- Adénopathies et/ou splénomégalie**
 - 3- Perturbations du bilan biologique hépatique**
 - 4- Absence d'Ac antinucléaires et de facteur rhumatoïde**
 - 5- AEG avec amaigrissement de 10% au moins par rapport au poids de départ**
-

Critères d'exclusion (diagnostics différentiels)

- 1. Infections (le sepsis +++ et la mononucléose infectieuse)**
 - 2. Néoplasies (les lymphomes+++)**
 - 3. Maladies systémiques (Périarthrite noueuse +++ et la polyarthrite rhumatoïde avec signes extra-articulaires+++)**
-

Au moins 5 critères sont nécessaires, dont au moins 2 critères majeurs, en l'absence de tout critère d'exclusion

Tableau II : Critères de classification de Fautrel pour la MSA

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> – Fièvre élevée ≥ 39 °C – Arthralgies – Eruption évanescante – Pharyngite – Polynucléaires neutrophiles ≥ 80 % – Ferritine glycosylée ≤ 20 % 	<ul style="list-style-type: none"> – Eruption maculopapuleuse – Hyperleucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$

Au moins 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs plus 2 critères mineurs sont nécessaires pour retenir le diagnostic de MSA. Ces critères ne comportent pas de critères d'exclusions.

IV. EVOLUTION

Actuellement on distingue deux phénotypes distincts de MSA. En effet trois formes évolutives de répartition variable selon le recrutement des patients (rhumatologie ou médecine interne) étaient classiquement individualisées :

- monocyclique (30 %), dont l'évolution est favorable après une poussée unique
- polycyclique (ou intermittente, 30 %), comprenant plusieurs poussées systémiques entrecoupées de périodes de rémission
- chronique (40 %), caractérisée par un rhumatisme inflammatoire chronique pouvant évoluer vers la destruction articulaire dont l'exemple caractéristique est l'ankylose carpienne ou « carpite fusionnante » [24, 25].

Les travaux fondamentaux, les séries cliniques et les études qui ont montré l'efficacité des inhibiteurs des voies de l'IL-1 et de l'IL-6 apportent des arguments permettant d'individualiser deux phénotypes de la MSA pour

lesquels l'évolution et la démarche thérapeutique pourraient être significativement différentes [8] :

- une forme systémique, regroupant les anciennes MSA monocycliques et polycycliques. Elle est caractérisée par une fièvre élevée et une symptomatologie riche ; les complications systémiques sont ici plus fréquentes en lien avec une activation macrophagique majeure sous la dépendance d'un déséquilibre cytokinique en faveur de concentrations d'IL-1, d'IL-18 et d'IFN très élevées.
- une forme articulaire chronique, qui semble plus fréquente chez les femmes. Celle-ci est initialement associée à la présence d'arthrites pouvant être destructrices. L'activation macrophagique semble moindre mais les polynucléaires neutrophiles ont un rôle important en réaction à un déséquilibre cytokinique en faveur des concentrations d'IL-6, de TNF- α et d'IL-17 élevées.

Les caractéristiques de chacun de ces phénotypes sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : Phénotypes physiopathologiques et cliniques de la MSA [8]

	MSA systémique	MSA articulaire chronique
<i>Données cliniques</i>		
Répartition	60%	40%
Sex-ratio H/F	1	< 1 (femmes ++)
Présentation initiale ^a	Bruyante Fièvre constante et élevée > 39,5°C Sérites Cytolyse hépatique	Indolente Fièvre parfois absente Arthrites Érosions articulaires
Complications systémiques	40%	20%
SALH	17%	7%
<i>Données biologiques</i>		
Profil cytokinique dominant	IL-1 β , IL-18, ferritine IFN- γ ↑↑↑	IL-6, TNF α , IL-17 IFN- γ ↑
Défaut de cytotoxicité (NK et TCD8)	+++	+
<i>Traitements spécifiques</i>		
Cibles thérapeutiques efficaces	Anti-IL-1 Anti-IL-6	Anti-IL-6, Anti-IL-1 Anti-TNF α
Perspectives thérapeutiques	Anti-IL-18 ? Anti-IFN- γ ?	Anti-IL-17 ?

^a Caractéristiques clinico-biologiques qui, présentes au diagnostic, ont été statistiquement associées à l'un ou l'autre phénotype.

Un tiers des patients présentent des complications liées à la MSA [10]. La plus fréquente est le SALH (12–15 % des MSA) dont le pronostic semble meilleur qu’au cours du lupus ou des hémopathies malignes, et l’évolution plus souvent favorable sous corticothérapie ou immunoglobulines intraveineuses (IGIV) [26, 27]. D’autres complications peuvent émailler l’évolution de la MSA : myocardites (< 10 %), tamponnades, défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathie thrombotique ou hépatite fulminante [25-27]. Celles-ci peuvent engager le pronostic vital mais la MSA reste une maladie dont l’évolution est généralement favorable avec un taux de mortalité spécifique variant de 0 à 3 % en Europe et en Amérique du Nord [8]. Les infections compliquant les traitements immunosuppresseurs représentent la première cause de mortalité. L’amylose AA, complication classique à long terme des syndromes auto-inflammatoires mal contrôlés, est exceptionnelle [31]. Enfin, lorsque la MSA se déclare au cours d’une grossesse, elle peut être responsable d’accouchements prématurés [8].

V. FACTEURS PRONOSTIQUES

Plusieurs études réalisées à partir de cohortes rétrospectives ont tenté d'identifier les facteurs qui, présents au diagnostic, pourraient « prédirer » l'évolution de la MSA, la survenue de complications ou la réponse aux traitements :

- une polyarthrite ou des érosions articulaires initiales ont été associées à une évolution articulaire chronique [8, 32, 33].
- une fièvre supérieure à 39,5°C au diagnostic a été associée à une évolution systémique monocyclique [8].
- la présence d'adénopathies, d'une splénomégalie, d'une thrombopénie, les plus fortes concentrations de ferritine sérique et les plus faibles taux de ferritine glycosylée ont été corrélées à la survenue d'un SALH [6, 10, 26, 31, 38], et la thrombopénie à une mortalité plus importante au cours des MSA compliquées de SALH [32].
- Une hyperleucocytose supérieure ou égale à 30 000/mm³, des valeurs de VS, de CRP et de ferritinémie plus élevées ont été associées à un plus grand risque de rechutes [33-37].
- L'utilisation du dosage de la ferritine glycosylée dans la démarche diagnostique pourrait raccourcir le délai diagnostique et favoriser une évolution monocyclique de bon pronostic [10].
- La splénomégalie, un âge jeune au diagnostic, des taux effondrés de ferritine glycosylée et une augmentation majeure de la VS ont été associés à la cortico-dépendance [10, 31].

VI. TRAITEMENT

VI.1. Buts

- Obtenir une rémission de la maladie
- Prévenir et traiter les complications

VI.2. Moyens

VI.2.1. Traitement anti-inflammatoire

VI.2.1.1. Corticoïdes

La corticothérapie est le traitement de première ligne de la MSA. Probablement plus efficace dans les formes systémiques de la maladie et si elle est initiée à une dose supérieure ou égale à 0,8 mg/kg/jour, elle permet dans 65 % des cas d'obtenir une rémission [8]. La dexaméthasone et la répartition de la corticothérapie en 2 prises ont été proposées pour les patients initialement non répondeurs. En cas de complication grave, elle peut être administrée sous forme d'assauts intraveineux. L'efficacité clinique est souvent rapide (quelques jours) mais il est habituel de maintenir la dose d'attaque 4 à 6 semaines avant d'envisager une décroissance progressive. Quarante-cinq pour cent (45%) des patients traités évoluent vers la cortico-dépendance et des effets secondaires sont notés à un taux pouvant varier jusqu'à 75% [10]. L'introduction précoce d'un traitement d'épargne cortisonique pourrait prévenir ces risques.

VI.2.1.2. Aspirine et autres Anti-inflammatoires non stéroïdiens

La balance bénéfice/risque des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en traitement de première ligne des MSA n'est pas favorable [28]. Ils peuvent cependant être utiles à l'étape diagnostique ou dans les formes rhumatologiques indolentes isolées de la maladie. L'indométacine à 150 à 200 mg par jour est alors la molécule de référence [8].

VI.2.2. Immunosuppresseurs

VI.2.2.1. Méthotrexate

Il est couramment utilisé dans le traitement d'épargne cortisonique, à la dose de 7,5 à 20 mg/semaine par voie orale, intramusculaire ou sous-cutanée [8]. En 1999, Fautrel et al. rapportaient 26 cas de MSA cortico-dépendantes ou cortico-résistantes traités par méthotrexate. Celui-ci permettait la rémission complète chez 18 patients (69%), l'arrêt de la corticothérapie chez 11 (39%) alors que la dose quotidienne moyenne de prednisone diminuait de 21,5 mg (69%) après 4 ans de suivi en moyenne. Il semble efficace dans les formes articulaires et systémiques de la MSA [40]. Néanmoins, dans une série française récente, un tiers des patients traités par méthotrexate présentaient des effets indésirables, le plus souvent bénins [10].

VI.2.2.2. Autres immunosuppresseurs

Ils ne sont pas d'usage courant et sont réservés aux MSA compliquées.

- Cyclophosphamide
- Ciclosporine

VI.2.3. Biothérapies

VI.2.3.1. Immunoglobulines intraveineuses

Peu de données concernant l'utilité des immunoglobulines intraveineuses sont disponibles. Leur effet bénéfique a été rapporté au cours des MSA réfractaires aux AINS, des SALH associés à la MSA et en cas de poussée pendant la grossesse [26, 41-43]. Leur action est suspensive : seulement 4/23 patients ayant reçu ce traitement ont obtenu une rémission de leur maladie avec une excellente tolérance [10].

VI.2.3.2. ANTI-TNF- α

Les anti-TNF- α semblent parfois utiles dans les formes articulaires chroniques réfractaires de MSA d'après les essais suivants : de 2001 à 2004, 13 patients traités par infliximab pour une MSA chronique réfractaire ont été rapportés. Ce traitement permettait une épargne cortisonique ainsi qu'une amélioration des symptômes articulaires et systémiques ; malgré un suivi court, la rémission complète était obtenue chez 8 d'entre eux [44, 45]. Douze MSA articulaires réfractaires ont été traitées par étanercept dans un essai prospectif ouvert en 2002. À 6 mois, aucun patient n'avait atteint la rémission complète, 7 remplissaient les critères ACR 20 de rémission partielle et un patient sur les 3 présentant des symptômes systémiques de la MSA ressentait une amélioration de ceux-ci [46]. Enfin, en 2005 le Club Rhumatisme et Inflammation rapportait 20 MSA articulaires chroniques réfractaires traitées par infliximab ou étanercept. Après 13 mois de suivi moyen, 5 patients (dont 4 sous infliximab) étaient en rémission complète et 11 en rémission partielle. Deux patients ont présenté une infection grave [47].

L'infliximab est donc la molécule de référence si une indication de traitement par anti-TNF- α est retenue. La posologie n'est pas bien codifiée, certains auteurs proposent une dose journalière de 5 mg/kg en intraveineuse. Les effets secondaires sont dominés par les infections dont la tuberculose [8].

VI.2.3.3. Les antagonistes des récepteurs de l'IL-1: anakinra

En 2003, l'anakinra était pour la première fois administré avec succès à un patient porteur d'une MSA [48]. Après 3 séries suggérant une efficacité rapide (quelques heures à quelques jours) et fréquente de cette molécule [49, 50] le Club Rhumatisme et Inflammation a rapporté les deux principales séries de patients traités par anakinra (100 mg/jour) pour une MSA réfractaire le plus souvent cortico-dépendante [8].

Dans la première, 15 MSA étaient suivies 17,5 mois en moyenne alors que la seconde rapportait le suivi à plus long terme (23 mois en moyenne) d'une cohorte de 28 MSA comprenant des patients de la précédente étude. Quatre-vingt-dix à 100 % des malades répondaient au moins transitoirement au traitement : la rémission complète était obtenue chez 50 % et la rémission partielle chez 14 % des patients. L'Anakinra permettait une épargne cortisonique sur les 6 premiers mois (20 mg /jour environ). Le traitement semblait efficace, qu'il soit ou non associé au méthotrexate. Cependant, les patients atteints de formes systémiques de MSA paraissaient être de meilleurs répondeurs par rapport à ceux atteints de formes articulaires. L'anakinra est un traitement suspensif et son arrêt expose quasi-invariablement à la rechute de la maladie [51]. L'anakinra est administré par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg par jour. Les effets indésirables sont dominés par la réaction inflammatoire au point d'injection et les infections. La possibilité d'une hépatite médicamenteuse et l'aggravation d'une hémophagocytose bien qu'exceptionnelles nécessitent une surveillance régulière des enzymes hépatiques et hématologique [52].

Du fait de son efficacité rapide et de son effet d'épargne cortisonique, une introduction plus précoce de l'anakinra en cas de cortico-dépendance est proposée par certains auteurs [53].

VI.2.3.4. Les antagonistes des récepteurs de l'IL-6: tocilizumab

L'intérêt du tocilizumab est bien documenté au cours des MSA articulaires chroniques réfractaires [54,55]. Ce traitement semble efficace sur la symptomatologie articulaire et sur les symptômes systémiques associés. Contrairement à l'anakinra, le tocilizumab pourrait avoir un effet rémanant permettant le maintien de la rémission de la polyarthrite après 6 mois d'arrêt du traitement [56].

La principale série rétrospective multicentrique portant sur 34 patients atteints d'une MSA articulaire réfractaire et traités par tocilizumab (8 mg/kg toutes les 4 à 8 semaines) a été rapportée en 2014 [57]. La moitié des patients avait déjà reçu une biothérapie (anti-TNF- α ou anakinra). Après 12 mois de traitement, les signes articulaires persistaient chez 32 % des patients versus 97 % initialement ; la fièvre chez 6 % versus 59 % ; l'éruption cutanée chez 6 % versus 59 % ; les marqueurs biologiques de l'inflammation étaient normalisés. La dose quotidienne médiane de prednisone diminuait de 13,8 à 2,5 mg/jour. Après 19 mois de suivi médian, 10 patients avaient présenté une infection (dont deux sévères justifiant l'arrêt définitif du traitement). Ainsi, comme cela a été établi chez l'enfant par un essai randomisé contre placebo [58], le tocilizumab paraît avoir une indication privilégiée en cas de MSA articulaire chronique, avec une meilleure efficacité que les anti-TNF- α [5]. Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 8mg/kg toutes les 4 à 8 semaines [8]. Le profil de tolérance est variable et les effets indésirables rapportés dans la littérature comprennent les infections dont la tuberculose, quelques cas de neutropénie transitoire, des perturbations du bilan hépatique (cytolyse) et lipidique, ainsi que des réactions liées à la perfusion [59].

Ainsi dans l'ordre chronologique, les agents bloquant le TNF- α , l'anakinra (antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1) et le tocilizumab (antagoniste des récepteurs de l'interleukine-6) ont été administrés aux patients atteints de MSA, le plus souvent réfractaire aux traitements de première ligne et à un anti-TNF- α pour les deux derniers.

Les principales études sont résumées dans le Tableau IV.

Tableau IV : Thérapies anti-TNF-α, anti-IL-1, et anti-IL-6 au cours des MSA réfractaires (synthèse des principales séries) [8]

Molécule	1 ^{er} auteur, année [Ref]	Patients (n)	Phénotype MSA	Design	Suivi moyen (mois)	Rémission complète (n ; %)	Rémission partielle (n ; %)	Épargne cortisonique (n ; DD [mg])	Sevrage corticoïdes (n ; %)	Infections (n) ; dont sévères (n)
Étanercept	Husni, 2002 [87]	12	C	Essai prospectif ouvert	6	0	7 ; 58	NR ; NR	0	1 ; 0
Infliximab	Cavagna, 2001 [84]	3	C	Série de cas	2	0	2 ; 67	NR ; NR	NR	0 ; 0
	Kraetsch, 2001 [85]	6	S ; C	Série de cas	NR	4 ; 67	2 ; 33	3 ; NR	NR	0 ; 0
	Kokkinos, 2004 [86]	4	S ; C	Série de cas	11	4 ; 100	0	2 ; NR	1 ; 25	0 ; 0
Étanercept, infliximab	Fautrel, 2005 [88]	20	C	Série de cas	13	5 ; 25	11 ; 55	NR ; NR	NR	2 ; 0
Anakinra	Fitzgerald, 2005 [92]	4	S	Série de cas	11,5	3 ; 75	1 ; 25	4 ; NR	3 ; 75	1 ; 0
	Kalliolais, 2007 [93]	4	S	Série de cas	11	1 ; 25	3 ; 75	4 ; NR	3 ; 75	0 ; 0
	Kötter, 2007 [94]	4	S ; C	Série de cas	21	4 ; 100	0	≥ 2 ; NR	NR	0 ; 0
	Lequerré, 2008 [43]	15	S ; C	Série de cas	14	9 ; 64	2 ; 13	8 ; 18,2	2 ; 13	2 ; 0
	Laskari, 2011 [99]	25	S ; C	Série de cas	15	21 ; 84	3 ; 12	NR ; NR	12 ; 48	7 ; 0
	Nordström, 2012 [100]	12	S ; C	Essai prospectif randomisé ouvert	6	6 ; 50	NR	NR ; 10,8	3 ; 25	0 ; 0
Tocilizumab	Giampietro, 2013 [95]	28	S ; C	Série de cas	23	12 ; 43	4 ; 14	15 ; 24,7	NR	NR
	Puéchal, 2011 [101]	14	C	Série de cas	6	8 ; 57	1 ; 7	NR ; 13	NR	0 ; 0
	Cipriani, 2013 [102]	11	S ; C	Série de cas	12	9 ; 82	2 ; 18	3 ; NR	8 ; 73	1 ; 0
	Elkayam, 2014 [103]	15	C	Série de cas	16	12 ; 80	2 ; 13	5 ; 23,8	9 ; 60	0 ; 0
	Ortiz-Sanjuán, 2014 ^a [104]	34	C	Série de cas	19 ^b	NR	NR	NR ; NR	NR	10 ; 2

C : MSA chronique (articulaire) ; S : MSA systémique ; DD : différentiel moyen de dose de prednisone entre le début et la fin de l'étude (mg) ; NR : non renseigné.

^a Pour plus de détails se référer au texte.

^b Médiane.

VI.2.4. Autres traitements

- Etoposide
- Echanges plasmatiques

VI.3. Indications

La démarche thérapeutique proposée à partir de l'analyse de la littérature est résumée sur la Figure 2 [8].

VI.3.1. MSA non compliquée

- Corticothérapie à base de prednisone per os, à la dose de 0,8 à 1mg/kg/jr

VI.3.2. MSA corticodépendante

- Traitement d'épargne cortisonique : Méthotrexate à la dose de 7,5 à 20 mg/semaine

VI.3.3. MSA compliquée

Ces molécules peuvent être utilisées isolément :

- Méthylprednisolone en bolus
- Immunoglobulines intraveineuses
- Cyclophosphamide
- Ciclosporine
- Anakinra
- Etoposide
- Echanges plasmatiques

VI.3.4. MSA réfractaire

➤ Formes articulaires chroniques

- Tocilizumab ou Anti-TNF- α (infliximab)

➤ Formes systémiques

- Anakinra en première intention
- A défaut on peut utiliser le Tocilizumab ou un anti-IL-1 de longue durée d'action

➤ Formes mixtes

- Anakinra

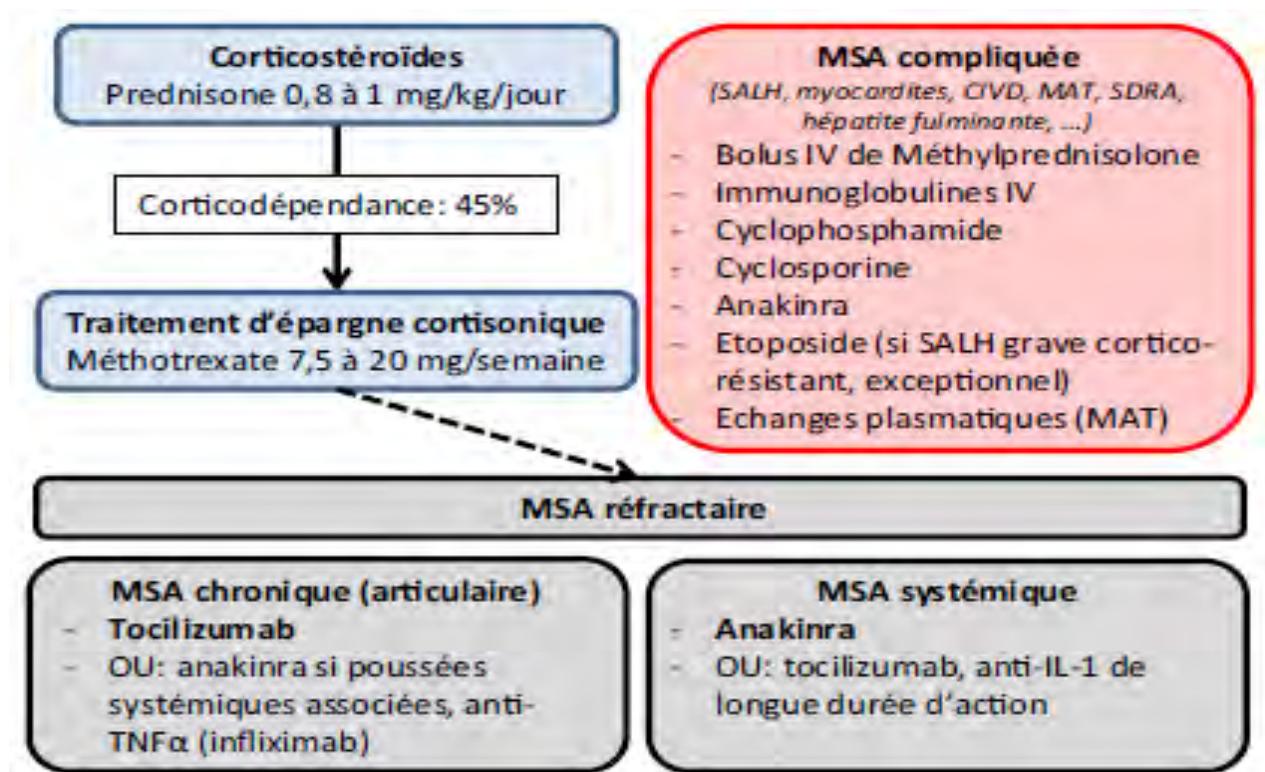


Figure 2 : Schéma thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte [8]

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MAT : microangiopathie thrombotique ;

IL : interleukine ;

IV : voie intraveineuse ;

SALH : syndrome d'activation lymphohistioцитaire ;

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

DEUXIEME PARTIE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de notre étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs et thérapeutiques de la MSA à l'Hôpital Principal de Dakar.

II. CADRE D'ETUDE

Nous avons réalisé notre étude dans les services médicaux de l'Hôpital Principal de Dakar. L'HPD est un établissement public de santé de niveau III, et également un hôpital d'instruction des Armées Sénégalaises. Il comprend des services administratifs, des services cliniques médicaux et chirurgicaux, et des services techniques communs. Les services cliniques médicaux sont :

- Pavillon Mouhamadou Sané, service de médecine interne et d'hépatogastroentérologie, comportant une unité d'hospitalisation de 21 lits. Le personnel médical était constitué de quatre médecins, six infirmiers, cinq aides-soignants, six agents de service hospitalier. Le personnel administratif était composé d'une secrétaire, d'un major et d'une surveillante des soins.
- Le pavillon Peltier, service de pathologie cardio-vasculaire comportant une unité d'hospitalisation de 19 lits. Le personnel médical était constitué de trois médecins spécialistes en pathologie cardio-vasculaire. Le service disposait également d'un major administratif, de six infirmiers, de six aides-infirmiers et d'une secrétaire.
- Le pavillon Boufflers, service de médecine interne et des pathologies infectieuses, comportant une unité d'hospitalisation de 24 lits. L'équipe médicale était constituée de trois médecins. Le service disposait également d'une secrétaire administrative, une surveillante de soins, un major, cinq infirmiers, cinq aides-soignants, et six agents de service hospitalier.

□ La clinique Marie Louise Brévié, service de médecine interne et d'hépatogastroentérologie, comportant une unité d'hospitalisation de 21 lits. L'équipe médicale était constituée de trois médecins. Le service disposait également de : cinq infirmiers, cinq aides-soignants, sept agents de service hospitalier, une secrétaire, un major, et un surveillant des soins. Sur l'ensemble de ces services médicaux, l'activité de soins comprend en moyenne : 11054 consultations par an et 2463 hospitalisations par an.

III. PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive. Nous rapportons 3 observations de patients adultes pris en charge pour une MSA dans les services médicaux de l'Hôpital Principal de Dakar sur une période de 06 ans, allant du 1er Janvier 2009 au 31 décembre 2014. Trois cas ont été colligés sur un total de 14780 patients hospitalisés durant la même période dans les services médicaux. Tous les patients répondaient aux critères de Fautrel et de Yamaguchi (voir tableau I et II).

Tableau I : Critères diagnostic de YAMAGUCHI

Critères majeurs

-
- 1- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, pendant au moins 1 semaine**
 - 2- Arthralgies évoluant depuis au moins 2 semaines**
 - 3- Eruption cutanée typique**
 - 4- Leucocytose (au moins 10000/mm³) avec au moins 80% de PNN**
-

Critères mineurs

-
- 1- Douleurs pharyngées**
 - 2- Adénopathies et/ou splénomégalie**
 - 3- Perturbations du bilan biologique hépatique**
 - 4- Absence d'Ac antinucléaires et de facteur rhumatoïde**
 - 5- AEG avec amaigrissement de 10% au moins par rapport au poids de départ**
-

Critères d'exclusion (diagnostics différentiels)

-
- 1. Infections (le sepsis +++ et la mononucléose infectieuse)**
 - 2. Néoplasies (les lymphomes+++)**
 - 3. Maladies systémiques (périarthrite noueuse +++ et polyarthrite rhumatoïde avec signes extra-articulaires+++)**
-

Au moins 5 critères sont nécessaires, dont au moins 2 critères majeurs, en l'absence de tous critères d'exclusion

Tableau II: Critères de classification de Fautrel pour la MSA

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none">– Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$– Arthralgies– Eruption évanescante– Pharyngite– Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$– Ferritine glycosylée $\leq 20\%$	<ul style="list-style-type: none">– Eruption maculopapuleuse– Hyperleucocytose $\geq 10000/\text{mm}^3$

Au moins 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs plus 2 critères mineurs sont nécessaires pour retenir le diagnostic de MSA. Ces critères ne comportent pas de critères d'exclusions.

IV. NOS OBSERVATIONS

IV.1. Observation N°1

Une femme âgée de 49 ans, Sénégalaise, sans antécédent, était hospitalisée dans le service de médecine interne de l'Hôpital Principal de Dakar en Juin 2009 pour une fièvre inexpliquée. Le début de la symptomatologie, remontant à dix jours avant son admission, était marqué par l'apparition de myalgies diffuses prédominant aux quatre membres. Elles étaient associées à des arthralgies inflammatoires, prédominant aux poignets. Ces douleurs étaient suivies un jour plus tard d'une fièvre élevée sans frissons ni sueurs, avec odynophagie. La patiente avait bénéficié avant son hospitalisation d'une antibiothérapie empirique à large spectre pendant huit jours. A l'admission, l'état général était conservé, poids = 75 kg, taille = 1,65 m, soit un BMI de 27,5 kg/m², les muqueuses conjonctivales étaient bien colorées et anictériques. La température corporelle s'élevait à 39°C avec un rythme cardiaque régulier de 92/mn. On notait des lésions maculeuses rosâtres au niveau de la loge antérieure des deux jambes (figure 3), fugaces, indolores et non prurigineuses.

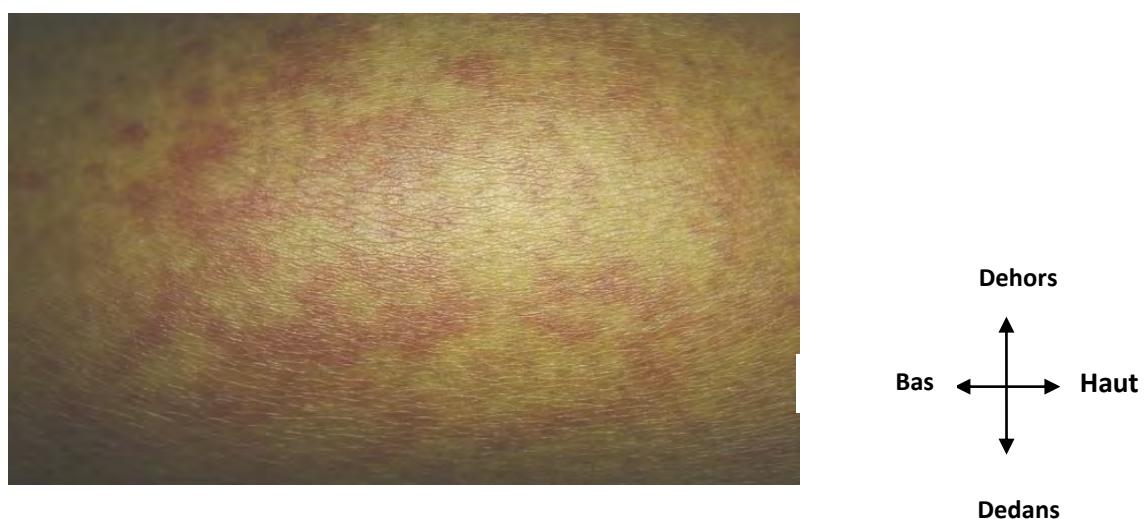


Figure 3 : Lésions maculeuses érythémateuses et fugaces sur la jambe droite de la patiente N° 1.

L'examen retrouvait d'autre part une splénomégalie de type II et une pharyngite. Les examens biologiques montraient une anémie microcytaire à 11g/dL (VGM= 79 fL), une hyperleucocytose à 19 210/mm³ avec une polynucléose à 17 750/mm³. La CRP s'élevait à 362 mg/L, la VS à 106 mm et le fibrinogène à 5,6 g/L. On notait une cholestase hépatique sans cytolysé (TGO = 35 UI/L, TGP = 24 UI/L, gamma GT= 408 UI/L, phosphatases alcalines = 197 UI/L). Il n'existait pas de trouble de la coagulation ou de rhabdomolyse. La glycémie, la fonction rénale et l'ionogramme sanguin étaient normaux. La ferritinémie s'élevait à 21 412 µg/L, et la ferritine glycosylée à 2 533 µg/L soit 12 %. Les hémocultures et l'examen cytobactériologique des urines étaient stériles. La goutte épaisse éliminait un paludisme ou une borréliose. La recherche de l'antigène HBs, des anticorps anti VHC et anti VIH était négative de même que la recherche du facteur rhumatoïde, des anticorps antinucléaires et des anti-DNA natifs. Les radiographies du thorax et des poignets, l'échographie abdominale étaient normales. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montrait des adénopathies infra-centimétriques médiastinales et rétro-péritonéales ainsi qu'une splénomégalie modérée homogène, sans foyer infectieux thoracique ou abdominal. L'échographie cardiaque par voie thoracique et trans-oesophagienne était normale. Une corticothérapie à base de prednisone a été initiée, à la dose de 1mg/kg/jour. Une apyrexie stable était obtenue dès le lendemain (figure 4), avec accalmie des douleurs et disparition du syndrome inflammatoire biologique. Au bout de sept à huit mois la patiente a pu être progressivement sevrée de sa corticothérapie. L'évolution était marquée par une rechute de la maladie survenue cinq ans après l'arrêt de la corticothérapie. Cette rechute sous une forme systémique (fièvre prolongée) était rapidement régressive après reprise de la corticothérapie.

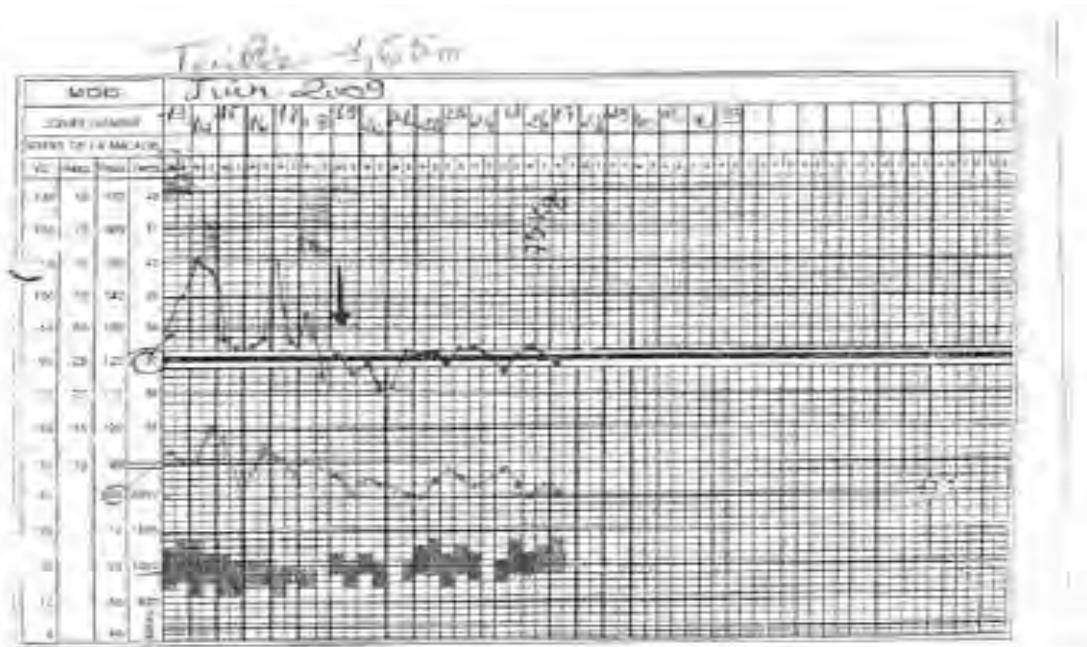


Figure 4 : Courbe de température de la patiente N°1: apyrexie stable dès l'introduction de la corticothérapie (flèche).

IV.2. Observation N°2

Une patiente âgée de 28 ans, mauritanienne, aux antécédents d'amygdalectomie en 2008, référée de Nouakhchot, était hospitalisée au mois d'Avril 2012, pour syndrome infectieux, rash cutané fugace, polyarthralgies diffuses, myalgies et douleur pharyngée. Le début remontait à 4 semaines avant son hospitalisation, marquée par une fièvre élevée, intermittente, à prédominance vespérale, associées à des frissons et sueurs. Ce tableau était associé à des polyarthralgies d'allure mixte prédominant au niveau des grosses articulations (genoux et coudes), et à des myalgies diffuses. Quelques jours après, est apparue concomitamment à la fièvre, une éruption cutanée maculo-érythémateuse prurigineuse, fugace, et siégeant au niveau du thorax, du dos, et des membres. Il s'y ajoutait par ailleurs des céphalées diffuses, intenses, sans vomissement, ni photophobie et des douleurs pharyngées spontanées. Ce tableau évoluait dans un contexte d'altération de l'état général avec amaigrissement progressif non chiffré, asthénie physique et anorexie non sélective.

La patiente était hospitalisée initialement à Nouakchott et mise sous traitement de nature non précisée. Après apyrexie transitoire, cette symptomatologie a récidivé et a motivé son transfert à Dakar. L'examen clinique objectivait une fièvre à 40 °C, une tachycardie, une pâleur des muqueuses et un ictere conjonctival. L'examen cutané objectivait des lésions maculo-papulo-érythémateuses prurigineuses au niveau du tronc, du dos, des membres supérieurs et de la racine des membres inférieurs; fugaces avec des lésions de grattage.

Les examens paracliniques objectivaient :

- une anémie microcytaire (Hb = 10,1g/dl, VGM = 66,1fl), une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (Gb= 28.850/mm³, PNN= 23820/mm³), plaquettes = 269000/mm³, CRP = 67,26 mg/L, VS = 52 mm,
- une cytolysé hépatique avec ALAT à 526 UI/l (13N), ASAT = 946 UI/l (31N)
- une cholestase hépatique avec phosphatases alcalines à 705 UI/l (5N), GGT à 1714 UI/l (20N), bilirubine totale à 55,5mg/l (5N) et bilirubine conjuguée à 41,4mg/l (4N). Il n'y avait pas d'insuffisance hépatocellulaire le TP était à 100%.
- Par ailleurs on notait une élévation des CPK à 303 UI/L (1,4N). La goutte épaisse était négative.

Les hémocultures, l'examen cytobactériologiques des urines et le LCR étaient stériles.

Les sérologies virales suivantes étaient négatives :

- Ag Hbs, Ac anti-VHC, Ac anti-VHA de type Ig M, Ac anti-VHE de type Ig M et Ac anti-HIV.
- La sérologie des arboviroses était négative. La recherche d'anticorps anti – nucléaires, anti-DNA natif et anti-ECT était négative.

La ferritinémie s'élevait à 35767 µg/l (141N) avec une fraction glycosylée abaissée à 21% (50-80%).

Une hypertriglycéridémie franche à 15,12g/l était notée.

La radiographie du thorax était normale. A l'échographie abdominale, le foie était morphologiquement sain avec absence de dilatation des voies biliaires.

Le scanner thoraco-abdominopelvien était normal.

Le myélogramme objectivait une moelle hypoplasique sans signes cytologiques particuliers, la richesse de la moelle était de type II.

Sous corticothérapie à base de prednisone, à la dose de 1mg/kg/jr, l'évolution était favorable avec amélioration de la symptomatologie clinique et correction des anomalies biologiques au bout de 8 jours. Ensuite la patiente est rentrée en Mauritanie.

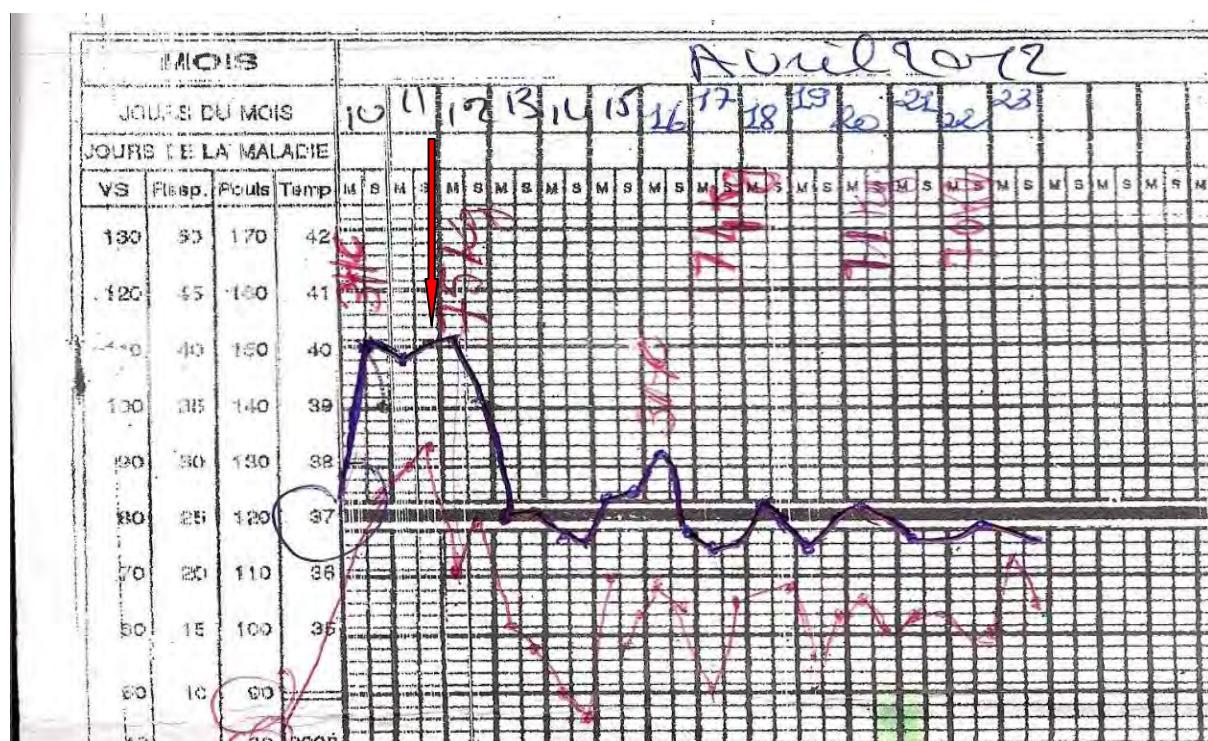


Figure 5 : Courbe de température de la patiente N°2. Apyrexie stable dès l'introduction de la corticothérapie

IV.3. Observation N°3

Un Sénégalais de 26 ans, sans antécédent particulier, était hospitalisé pour une fièvre prolongée évoluant depuis 06 semaines. Le début remonterait à 02 mois avant son hospitalisation, marqué par des polyarthralgies périphériques, diffuses, associées 48 heures après à une fièvre d'ascension rapide atteignant 40°C, initialement intermittente ensuite permanente avec frissons et sueurs. Cette symptomatologie était associée à une odynophagie et à un amaigrissement progressif non chiffré malgré un appétit conservé. L'examen clinique objectivait une fièvre nue à 38°3 C. L'hémogramme montrait une anémie normocytaire (Hb à 9,2g/dl, VGM= 84 fl), une hyperleucocytose à 10.510/mm³ prédominant sur les polynucléaires neutrophiles avec 7672/ mm³, un taux de plaquettes normal (359000/mm³) et un frottis sanguin sans particularité. La CRP était élevée à 147,58 mg /L, la fibrinémie à 4,73g/l et la VS à 45mm.

La glycémie, la fonction rénale, l'ionogramme sanguin, les explorations fonctionnelles hépatiques et le taux de CPK étaient normaux. L'enquête infectieuse était négative (radiographie du thorax, ECBU, GE et Hémocultures). Les explorations morphologiques n'avaient pas objectivé de foyer infectieux, ni d'adénopathie profonde. Le bilan immunologique (facteurs rhumatoïde, ACAN, Ac anti-DNa natif, Ac Anti-ECT) était négatif, de même que la sérologie rétrovirale, l'AgHbs et la recherche d'anticorps anti-VHC.

La férritinémie s'élevait à 2265 ng/ml (15N) avec baisse de sa fraction glycosylée à 461ng/ml (20%).

Sous corticothérapie à la dose de 1mg/kg/jr, l'évolution était favorable avec une apyrexie stable et le patient est suivi en ambulatoire.

V. COMMENTAIRES

V.1. Epidémiologie

La maladie de Still de l'adulte est rare et son diagnostic est difficile, d'où sa fréquence probablement sous-estimée. Son Incidence est de 0,16–0,4/100 000 habitants par an et sa prévalence : 1–24/million habitants [8]. Elle est ubiquitaire et en Afrique, la plupart des séries sont rapportées au Maghreb [61, 62]. En Afrique noire les cas rapportés sont très rares [1]. La première série a été rapportée au Cameroun, faisant état de 10 cas en 03 ans [5]. Le premier cas au Sénégal a été rapporté en 2007 par Diallo [4]. La faiblesse des moyens diagnostiques nécessaires pour éliminer une pathologie infectieuse, néoplasique ou inflammatoire rend difficile l'affirmation du diagnostic, expliquant en partie la rareté des cas rapportés dans les pays en développement. Par contre au Maghreb, en Europe et en Asie plusieurs séries ont été rapportées à des fréquences variables (tableau V).

En général la fréquence de la MSA est faible, mais elle est relativement plus élevée en Europe et en Asie .En effet au Sénégal, Diallo et Gning ont rapporté seulement 1 cas chacun [4, 5]. Dans notre série la fréquence hospitalière de la MSA était de 2.10^{-4} .Au Maroc, une série de 19 patients a été rapportée en 29 ans soit une fréquence de moins d'un cas par an [63]. En Tunisie une étude multicentrique a révélé 24 cas en 10 ans soit 2,4 cas / an [64]. En France Gerfaud-Valentin rapportait en 2010 une fréquence de 3,8 cas / an [65]. Par contre en Chine Zhenzhen Liu décrivait une cohorte de 75 patients soit 18,7cas/an [66].

La maladie de Still de l'adulte peut survenir à tout âge, mais sa fréquence est plus grande entre 16 et 35 ans [1]. Notre série était essentiellement composée de sujets jeunes.

La majorité des études signale une légère prédominance féminine [7, 11].

Cette tendance féminine était notée aussi bien dans notre série que dans les séries africaines, occidentales et asiatiques [1]. Effet dans notre série le sex-ratio était de 0,5. En Iran, la série de Mohammad rapportait 76% de femmes [24]. On notait 58 % de femmes en Tunisie sur 10 ans [61]. En France, la série de Gerfaud –Valentin rapportait 53% de femmes en 2010 [65]. Par ailleurs la cohorte de Zhenzhen Liu en chine objectivait 53% de femmes.

Tableau V: Fréquence de la MSA dans les séries rapportées dans le monde

	SENEGAL		CAMEROUN	MAROC	TUNISIE	FRANCE	CHINE
Année	2007	2011	3 ans	1982- 2011 29 ans	10 ans	1995- 2010 15 ans	2008 -2011 4 ans
Effectif	1 cas	1 cas	10 cas	19 cas	24 cas	57 cas	75 cas
Auteur	Diallo	Gning	M. Ngandeu-Singwe	F. Lamrani	N. Ghannouchia	M. Gerfaud-Valentin	Zhenzhen Liu
Fréquence	-	-	3,3 cas/ an	< 1 cas/an	2, 4 cas/an	3,8 cas/an	18,7 cas/an

V.2. Clinique

Dans notre cohorte, la maladie de Still a une présentation clinique hétérogène comparable aux données de la littérature. La triade clinique évocatrice peu spécifique, quasi constante est : la fièvre, les arthralgies et l'éruption cutanée [8, 68]. La fièvre était d'installation brutale, hectique et dépassait 39°C. Elle était résistante aux antibiotiques et s'accompagnait fréquemment de frissons et de sueurs (2/3). Les arthralgies concernaient principalement les poignets, les genoux et les chevilles. Dans notre série seul le rash cutané était inconstant (2/3).

Les lésions cutanées étaient observées chez deux patientes faites d'éruption maculo-érythémateuse indolore, parfois prurigineuse, mesurant quelques

millimètres de diamètre. Fugace, elle siège avec préférence à la racine des membres et au tronc.

Les autres manifestations systémiques étaient de fréquence variable selon les séries. Chez nos patients, la douleur pharyngée était constante. La présence d'une odynophagie en contexte fébrile contribue souvent à errer le diagnostic.

Ce symptôme qui est observé chez environ 2/3 des patients, peut inaugurer la maladie mais aussi survenir lors des poussées ultérieures et a une bonne valeur diagnostique. L'examen clinique est normal ou ne met en évidence qu'une pharyngite non exudative. Les prélèvements de gorge sont négatifs. Dans quelques observations la sévérité de l'odynophagie a pu nécessiter une hydratation parentérale et a conduit une fois à une amygdalectomie inutile [72]. Les douleurs pharyngées, en réalité correspondent souvent à des douleurs crico-aryténoidiennes [1]. L'amaigrissement était objectivé chez 2 patients de même que les myalgies, la splénomégalie et l'adénopathie dans un cas pour chacune d'elles. Ces adénopathies étaient infracentimétriques, médiastinales et rétropéritonéales, associées à une splénomégalie modérée homogène. Dans la littérature, environ 60 % des patients ont des adénopathies, mobiles et indolores, intéressant plus d'un territoire, habituellement de volume modéré. Elles siégent le plus souvent dans le territoire cervical, même si des localisations axillaires, inguinales ou épitrochléennes ont été rapportées. Dans de rares observations, l'importance de l'atteinte ganglionnaire ou une localisation profonde intra-abdominale ou médiastinale, ont fait discuter la possibilité d'un lymphome malin non hodgkinien [72].

L'aspect histologique de la biopsie ganglionnaire lorsqu'elle est effectuée est d'ailleurs variable, d'une simple hyperplasie réactionnelle non spécifique, il révèle fréquemment une hyperplasie immunoblastique diffuse, paracorticale, qui peut en imposer pour un diagnostic de lymphome malin surtout quand il existe aussi une disparition de l'architecture ganglionnaire normale. Les quelques

études immuno-histochimiques qui ont été faites montrent qu'il s'agit d'une prolifération cellulaire mixte, constituée de lymphocytes T et B, d'immunoblastes, de plasmocytes et de granulocytes. Il convient toujours de rester prudent avant d'attribuer ces anomalies à la MSA, car des observations isolées ont été rapportées de lymphomes malins ou de lymphadénopathies angio-immunoblastiques qui ressemblaient initialement à une MSA. De même, de rares cas de MSA secondairement compliqués de lymphome malin ont été décrits [72]. Quelques observations de lymphadénite nécrosante de Kikuchi ont aussi été rapportées au cours de la MSA. Une splénomégalie n'est pas exceptionnelle au cours de la MSA, sauf exception, elle est de volume modéré et indolore. La splénectomie parfois réalisée dans les premières observations de MSA ne montrait qu'un aspect histologique normal ou une hyperplasie sinusale avec histiocytose [72].

V.3. Données paracliniques

V.3.1. Biologie

Dans la littérature les perturbations biologiques dominantes mais non spécifiques sont [1,8, 68] : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles constante ($\text{Gb} > 10000/\text{mm}^3$; $\text{PNN} > 80\%$), une hyperferritinémie majeure avec effondrement de sa fraction glycosylée à moins de 20% et un syndrome inflammatoire biologique non spécifique.

Dans notre série les données étaient conformes.

Les autres perturbations biologiques non spécifiques sont de fréquence variable selon les séries.

Concernant les anomalies biologiques hépatiques, elles sont habituellement modérées et asymptomatiques [8,69] :

- Une élévation des enzymes hépatiques dans 70% cas
- Une augmentation des transaminases dans 83% cas

- Une cholestase anictérique (75%)
- L'hépatite aiguë est rare

Cette atteinte hépatique pose la problématique de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours de la maladie de Still à cause de leur toxicité hépatique.

Notre étude rapportait dans un cas une hépatite aiguë sans insuffisance hépatocellulaire. Il s'agissait de la patiente mauritanienne âgée de 28 ans, qui ne présentait aucune tare, la recherche de virus hépatotropes était négative et à l'échographie abdominale le foie était morphologiquement normal avec absence de dilatation des voies biliaires. Une cholestase anictérique était objectivée chez deux patients.

Aucun de ces signes cliniques et paracliniques n'est spécifique de la maladie. La maladie de Still est de diagnostic difficile. Elle est caractérisée par l'absence de test diagnostique et de marqueur spécifique.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. En effet, il faut d'abord éliminer les pathologies infectieuses d'expression systémique (tuberculose, endocardites infectieuses et suppurations profondes), les affections néoplasiques (lymphomes) et les maladies inflammatoires (voir tableau VI).

Tableau V : Principaux diagnostics différentiels de la MSA

Maladie infectieuses	Maladies inflammatoires	Néoplasies
Tuberculose	Vascularites	Hémopathies lymphoïdes +++
Septicémie à pyogène		
Endocardite infectieuse	Myopathies inflammatoires	
Yersiniose	Polyarthrite rhumatoïde	
Suppurations profondes	Rhumatisme articulaire aigu	
Infections virales	Lupus érythémateux systémique	
Parasitoses abcédées	Maladie périodique	
Maladie de Whipple		

Du fait du polymorphisme clinique, plusieurs classifications ont été proposées.

La plus utilisée au plan international est la classification de Yamaguchi avec une sensibilité évaluée à 93,5 %. La classification de Fautrel, incluant de nouveaux critères comme la ferritine glycosylée, a été proposée . Elle a une sensibilité de 80,6% et une spécificité atteignant 98,5%, plus élevée que celle du score de Yamaguchi [1]. Dans les deux cas, nos trois observations répondaient bien aux critères diagnostiques.

V.4. Evolution

Actuellement, on distingue deux phénotypes au cours de la MSA, pour lesquels l'évolution et la démarche thérapeutique pourraient être significativement différents [8] :

➤ Une forme systémique

Elle représente les anciennes MSA monocycliques et polycycliques caractérisées par :

- une fièvre élevée et une symptomatologie riche
- des complications systémiques plus fréquentes

➤ Une forme articulaire chronique

Initialement associée à un rhumatisme articulaire destructeur.

Notre série était exclusivement constituée de formes systémiques.

Dans la littérature, un tiers des patients présentent des complications liées à la MSA [8]. La plus fréquente est le SALH (12–15 % des MSA) dont le pronostic semble meilleur qu'au cours du lupus ou des hémopathies malignes, et l'évolution est le plus souvent favorable sous corticothérapie ou immunoglobulines intraveineuses (IGIV). Cependant des décès ont été rarement rapportés dans la littérature, notamment en Inde [70].

En France sur une série de 57 patients atteints de MSA, Gerfaud-Valentin avait noté 8 cas (15 %) de SAM au diagnostic [29].

En Tunisie, aucun cas de SAM n'a été rapporté dans l'étude multicentrique de Ghannouchi portant sur 24 patients [64].

Par ailleurs, aucune complication similaire n'a été rapportée par les séries de Gandeu-Sigwe [5] au Cameroun, Lamrani au Maroc [63] et celles de Zhenzhen Liu en Chine [66].

Notre série rapportait un cas de MSA compliquée d'un SAM très probable du fait de l'altération de l'état général fébrile, de la bicytopenie, de l'hyperferritinémie majeure, et de l'hypertriglycéridémie franche. Cependant le myélogramme réalisé tardivement mettait en évidence une moelle hypoplasique sans anomalies cytologiques, avec une richesse de moelle de type 2.

V.5. Traitement

Du fait de sa rareté, le traitement de la MSA est largement empirique.

Les données sont basées sur l'analyse de la littérature.

Les corticoïdes ont été les molécules les plus utilisées même si leur efficacité n'est pas absolue. Seule la durée du traitement et la posologie varient selon les auteurs. Le traitement est basé initialement sur la corticothérapie à la dose de 0,8 à 1 mg/kg/jr qui permet d'obtenir 67% de rémission, en cas de corticodépendance (45%) le méthotrexate est utilisé à visé d'épargne cortisonique, puis les biothérapies dans les formes réfractaires de MSA [71].

En effet, dans les formes articulaires chroniques de MSA réfractaires, le Tocilizumab est le gold standard. L'Anakinra est réservé aux formes systémiques réfractaires de la MSA. A défaut, on peut utiliser le Tocilizumab ou les anti-IL1 de longue durée d'action. Il est également indiqué dans les formes mixtes réfractaires de MSA.

Ces molécules restent d'utilisation exceptionnelle en Afrique, du fait de leur disponibilité limitée et de leur coût élevé.

Nos trois patients ont bénéficié d'un traitement à base de prednisone à la dose de 1 mg/kg/jr associé aux mesures adjuvantes de la corticothérapie. L'évolution était très favorable, marquée par une rechute corticosensible notée chez l'un des patients.

CONCLUSION

La maladie de Still de l'adulte demeure une pathologie rare et de diagnostic difficile d'où sa fréquence probablement sous-estimée. Elle est rarement décrite en Afrique Noire en général et au Sénégal en particulier.

Ce constat a motivé cette étude rétrospective ayant pour objectifs d'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs et thérapeutiques de la maladie de Still de l'adulte à l'Hôpital Principal de Dakar à propos de 3 cas.

Sur le plan épidémiologique, la maladie de Still demeure une pathologie rare dans notre hôpital. En effet, la fréquence hospitalière était de 2.10^{-4} et le nombre moyen de cas par an estimé à 0,5. Ce fait pourrait en partie s'expliquer par le coût élevé des soins médicaux qui ne sont accessibles qu'à une infime minorité, ce qui rend le diagnostic difficile.

Au plan clinique, les signes cardinaux sont constants représentés par la fièvre, les manifestations articulaires (arthralgies ou arthrites) et les signes cutanés. La fièvre est d'installation brutale, hectique, et dépasse le plus souvent 39°C. Elle s'accompagne fréquemment de frissons et d'une altération de l'état général. L'atteinte articulaire prend le plus souvent la forme d'une polyarthrite bilatérale et symétrique touchant préférentiellement les genoux, les poignets et les chevilles. En cas de passage à la chronicité, elle peut donner une carpite fusionnante sans atteinte interphalangienne. L'atteinte cutanée comporte dans sa forme typique de petites macules ou maculopapules de couleur rose saumon, non prurigineuses, mesurant quelques millimètres de diamètre. Fugaces, elles siègent avec préférence à la racine des membres et au tronc et souvent en regard des articulations douloureuses notamment temporo-mandibulaires. Cependant, le tableau peut être fruste avec une fièvre isolée. Dans notre série seul le rash cutané était inconstant (2/3).

Dans notre cohorte la douleur pharyngée était constante, l'amaigrissement était observé chez 2 patients, de même que les myalgies, la splénomégalie et les adénopathies dans un cas respectivement. Ces adénopathies étaient

infracentimétriques médiastinales et rétropéritonéales associées à une splénomégalie modérée homogène.

Sur le plan biologique, les perturbations dominantes sont l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'hyperferritinémie majeure avec effondrement de la fraction glycosylée, inférieure à 20%. Un syndrome inflammatoire non spécifique est présent. Dans notre série les données étaient conformes. Les autres perturbations biologiques non spécifiques sont de fréquence variable.

Une perturbation du bilan hépatique est fréquemment rapportée à type de cytolysé ou de cholestase ; l'hépatite aiguë est exceptionnelle. Notre étude rapportait un cas d'hépatite aiguë et une cholestase anictérique chez 2 patientes. Aucun de ces signes cliniques et biologiques n'est spécifique de la maladie, le diagnostic de maladie de Still reste avant tout un diagnostic d'élimination. En pratique, un certain nombre d'affections doit être écarté avant de retenir le diagnostic : une infection à expression systémique (en particulier une endocardite infectieuse ou un foyer infectieux profond), une pathologie néoplasique notamment une hémopathie maligne, une pathologie inflammatoire ou auto-immune (vascularite ou polymyosite en particulier).

Du fait du polymorphisme clinique, plusieurs classifications ont été proposées. La plus utilisée au plan international est la classification de Yamaguchi avec une sensibilité évaluée à 93,5 %. La classification de Fautrel, incluant de nouveaux critères comme la ferritine glycosylée, a été proposée. Dans les deux cas, nos observations répondaient bien aux critères diagnostiques.

Au plan évolutif, on distingue actuellement 2 nouveaux phénotypes distincts :

- la forme systémique représentant les anciennes formes monocycliques et polycycliques
- la forme articulaire chronique initialement associée à un rhumatisme articulaire destructeur.

Notre étude rapportait exclusivement des formes systémiques.

Le traitement de la maladie de Still de l'adulte a connu une évolution notable depuis sa première description. Cependant il reste encore empirique. Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie sous forme de prednisone à la posologie de 0,8 à 1 mg / kg /jr per os ou par voie intraveineuse. L'efficacité clinique est souvent rapide (quelques jours) mais il est habituel de maintenir la dose d'attaque 4 à 6 semaines avant d'envisager une décroissance progressive. Le recours au méthotrexate est envisagé en cas de corticodépendance objectivée dans 45% des cas.

Les formes d'emblée compliquées (SAM, myocardites, Coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathies thrombotiques, syndrome de détresse respiratoire aigüe, hépatites fulminantes,) imposent des bolus IV de méthylprednisolone ou l'administration d'immunoglobulines IV, de cyclophosphamide, de ciclosporine ou d'anakinra.

L'étoposide est réservé aux SALH graves cortico-résistants, qui sont exceptionnels. Les échanges plasmatiques sont réservés aux microangiopathies thrombotiques.

Les biothérapies sont indiquées dans les formes réfractaires de MSA. Dans l'ordre chronologique, les anti-TNF- α (infliximab), l'anakinra et le tocilizumab sont réservés aux patients atteints de MSA, le plus souvent réfractaire aux traitements de première ligne et à un anti-TNF- α pour les deux derniers. En effet l'anakinra est la molécule de choix dans les formes systémiques et le

tocilizumab est réservé aux formes articulaires chroniques. Le traitement des formes mixtes fait appel à l'anakinra.

Dans notre étude, deux complications étaient notées à savoir le syndrome d'activation macrophagique et l'hépatite aiguë sans insuffisance hépatocellulaire.

Nos trois patients ont bénéficié exclusivement d'une corticothérapie à la dose de 1mg/kg/jr et l'évolution était rapidement favorable dès la première semaine. Cependant dans un cas, on notait une rechute de la maladie sous une forme systémique, survenue 5ans après l'arrêt de la corticothérapie. Cette rechute était régressive après reprise de la corticothérapie.

A l'issue de cette étude, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

- la promotion d'une politique favorisant l'accessibilité des soins médicaux à la population
- la formation du personnel médical, pour pouvoir diagnostiquer à temps cette pathologie aux complications diverses et parfois mortelles.
- l'initiation d'études multicentriques pour pouvoir cerner les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs et thérapeutiques de la maladie de Still de l'adulte au Sénégal et en Afrique noire.

BIBLIOGRAPHIE

1- Gning SB, Diallo I, Fall CA, Ndiaye B, Ba Fall K, Fall F, Fall PD, Mbaye PS. Maladie de Still de l'adulte: une observation à Dakar (Sénégal). *Med Trop* 2011 ; 71 : 588-590.

2- Meddeb N, Amira C, Elleuch M, Cheour E, Sahli H, Hamza S et al. Les manifestations ostéo-articulaires dans la maladie de Still de l'adulte. *Tunis Med* 2003 ; 81 : 245-9.

3- Meddeb N, Amira C, Elleuch M, Cheour E, Sahli H, Hamza S et al. Les manifestations ostéoarticulaires dans la maladie de Still de l'adulte. *Tunis Med* 2003 ; 81 : 245-9.

4- Diallo S, Ka MM, Pouye A, Daboiko JC, Leye A, Ndiaye FS et al. Maladie de Still de l'adulte : étude d'un cas sénégalais. *Dakar Med* 2007 ; 52 : 180-4.

5- Ngandeu-Singwé M, Nouédoui C, Toukam M, Biwole-Sida M. La maladie de Still de l'adulte : étude préliminaire sur 10 cas à Yaoundé. *Rev Rhum* 2003; 70 : 939.

6- Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J. Adult-onset Still's disease: A report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 480-5.

7- Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007 ; 3 : 328-35.

8- Gerfaud-Valentina M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *Rev med int* 36 (2015) 319-327.

- 9- Pay S, Türke N, Kalyoncu M, Sims ek I, Beyan E, Ertenli I et al.** A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006 ; 25 : 639-44.
- 10- Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I et al.** Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014 ; 93 : 91-9.
- 11- Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J.** Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 480-5.
- 12- Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L et al.** Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 495-7.
- 13- Crispín JC, Martínez-Banos D, Alcocer-Varela J.** Adult-onset Still's disease the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84 : 331-7.
- 14- Robine A, Hot A, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P.** Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med* 2014 ; 43 : 233-40.
- 15- Cozzi A, Papagrigoraki A, Biasi D, Colato C, Girolomoni G.** Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 2014 ; 14 : 2614-2 .

16- Crispín JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005 ; 84 : 331-7.

17- Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987 ; 1 : 562 - 3.

18- Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 322 - 9.

19- Hao DB, Dai SM, Liu XP, Xu H. Interstitial inflammation in visceral organs is a pathologic feature of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2011 ; 31 : 923 -7.

20- Choe JY, Chung DS, Park SH, Kwon HH, Kim SK. Clinical significance of ¹⁸F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography in patients with adult-onset Still's disease: report of two cases and review of literatures. *Rheumatol Int* 2010 ; 30 : 1673 - 6.

21- Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H et al. Clinical value of ⁽¹⁸⁾F-fluoro-dexoxyglucose 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.

22- 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.

- 23- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moël G, Bissery A, Rioux C et al.**
Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still's disease.
Medicine (Baltimore) 2002 ; 81: 194-200.
- 24- 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.
- 25- Wouters JM, van de Putte LB.** Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. Q J Med 1986; 61: 1055-65.
- 26- Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Girard-Madoux MH, Mausservey C et al.** Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. Medicine (Baltimore) 2010 ; 89 : 37-46.
- 27- Arlet J-B, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T et al.**
Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. Ann Rheum Dis 2006 ; 65 : 1596-601.
- 28- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sèvre P.** Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev 2014 ; 13:708-22.
- 29- Gerfaud-Valentin M, Sèvre P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I et al.** Myocarditis in adult-onset Still's disease. Medicine (Baltimore) 2014 ; 93 : 280-9.

30- Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. Clin Rheumatol 2014; 33:305-14.

31- Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre M-H et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. Arthritis Rheum 2003 ; 49 : 633-9.

32- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. Auto-immun Rev 2014 ; 13 : 708-22.

33- Sampalis JS, Esdaile JM, Medsger TA, Partridge AJ, Yeadon C, Senécal JL et al. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. Am J Med 1995; 98 : 384-8.

34- Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. J Rheumatol 2009 ; 36 : 1026-31.

35- Lee SW, Park YB, Song JS, Lee SK. The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. J Rheumatol 2009 ; 36 : 156-62.

36- Kong XD, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. Clin Rheumatol 2010; 29 : 1015-9.

37- Kim HA, Sung JM, Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. Rheumatol Int 2012; 32:1291-8.

38- Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2003; 32 :119-21.

39- Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62 :2530-5.

40- Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C et al. Corti-costeroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1999; 26 : 373-8.

41- Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huisoud C, Durieu I, Broussolle C, Sève P. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 2014; 34: 867-71.

42- Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, Papo T, Francès C, Huong DL et al. Intra-venous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16:295-8.

43- Liozon E, Ly K, Aubard Y, Vidal E. Intravenous immunoglobulins for adult Still's disease and pregnancy. *Rheumatology (Oxford)* 1999 ; 38:1024-5.

44- Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19: 329-32.

45- Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004; 23:45-9.

46- Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallese EM et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:1171-6.

47- 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.

48- Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still's disease with anakinra. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:330-2.

49- Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794-803.

50- Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37 :189-97.

51- Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sel-lam J et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res* 2013; 65 : 822-6.

52- Karine C, Jonathan L, Constance B, Bruno F. Indications de l'anakinra. Presse med. 2009 ; 38 :799-807.

53- Chen DY, Chen YM, Lan JL, Lin CC, Chen HH, Hsieh CW. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 :2305-12.

54- Puéchal X, DeBandt M, Berthelot JM, Breban M, Dubost JJ, Fain O et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res* 2011; 63:155-9.

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.

56- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Pantano I, Liakouli V, Berardicurti O et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol* 2013; 33:49-55.

57- Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1659-65.

58- 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.

- 59- Youssef S, Mohamed E, Abdessadek E, Jamal F, Salaheddine H, Mohamed B, Naoual E, Fadoua M, Taoufik A, Ali A, Driss G.** Les antagonists de l'interleukine-6 (Tocilizumab) dans la maladie de Still réfractaire de l'adulte. *Presse med* 2011; 40:e333-e337.
- 60- Pouchot J, Arlet JB.** Biological treatment in adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26:477-87.
- 61- Meddeb N, Amira C, Elleuch M, Cheour E, Sahli H, Hamza S et al.** Les manifestations ostéoarticulaires dans la maladie de Still de l'adulte. *Tunis Med* 2003 ; 81 : 245-9.
- 62- Ben Taarit C, Turki S, Ben Maiz H.** La maladie de Still de l'adulte : étude d'une série de 11 cas. *J Mal Vasc* 2002 ; 27 : 31-5.
- 63- Lamrani F, Jabbouri R, Echchilali K et al.** Maladie de Still de l'adulte : 19 cas. *Rev med int* 32S (2011) S313-S434.
- 64- Ghannouchia N, Guigua A, Ajrouda K et al.** Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie de Still de l'adulte. Étude multicentrique à propos de 24 cas. *Rev med int* 34S (2013) A85-A186.
- 65- Gerfaud-Valentin M, Hot A, Ninet J.** Maladie de Still de l'adulte : description d'une cohorte de 57 cas et revue de la littérature. *Rev med int* 33S (2012) A28-A89.
- 66- Zhenzhen L, Xiaoju L, Guangmin T.** Clinical features and prognosis of adult-onset Still' s disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (9):16634-16639.

67- Mohammad Bagher O, Golbarg M. Adult- onset Still's disease: a review. indian j med sci, vol. 63, no. 5, may 2009.

68- Kadavath S, Efthimiou P. Adult-onset Still' s disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options. Ann Med. 2015 Feb; 47(1): 6-14.

69- Emmanuel A, Anne R, Francis P. Maladie de Still de l'adulte : une cause méconnue de cytolysé hépatique aigue fébrile. Gastroentrol. clin biol 2001 ; 353-355

70- Gupta D, Jagani R, Mendonca S. Adult onset Still's disease with myocarditis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: Rare manifestation with fatal outcome. Indian J Pathol Microbiol. 2016 Jan-Mar; 59(1): 4-6.

71- Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T. Traitement of adult-onset Still's disease: a review. Ther Clin Risk Manag. 2014 Dec 22 ; 11 : 33-43.

72- Jacsques P, Phillippe V. Les manifestations cliniques et biologiques de la maladie de Still de l'adulte. Presse Med 2004 ; 33 : 1012-8.