



HAL
open science

Maladie de Still de l'adulte et grossesse : revue de la littérature à propos d'un cas clinique suivi depuis 21 ans

Delphine Poinsard

► To cite this version:

Delphine Poinsard. Maladie de Still de l'adulte et grossesse : revue de la littérature à propos d'un cas clinique suivi depuis 21 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733813

HAL Id: hal-01733813

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733813>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Delphine FRANÇOIS

le 26 Mai 2010

Maladie de Still de l'adulte et grossesse :

Revue de la littérature à propos d'un cas clinique suivi depuis 21 ans

Examineurs de la thèse :

M. Pierre GILLET

Président

Professeur de Pharmacologie
Fondamentale, Pharmacologie Clinique

M. Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

M. Pierre KAMINSKY

Professeur de Médecine Interne

M. Jean-Loup PECQUEUX

Docteur en Médecine

Juges

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Delphine FRANÇOIS

le 26 Mai 2010

Maladie de Still de l'adulte et grossesse :

Revue de la littérature à propos d'un cas clinique suivi depuis 21 ans

Examineurs de la thèse :

M. Pierre GILLET Président	Professeur de Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique
M. Philippe JUDLIN	Professeur de Gynécologie-Obstétrique
M. Pierre KAMINSKY	Professeur de Médecine Interne
M. Jean-Loup PECQUEUX Juges	Docteur en Médecine

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
 universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean -Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean- Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE- Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques
LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques
LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN- Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL- Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas
SADOUL Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Gillet
Professeur de Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique
Pour l'intérêt constant porté à notre travail,
Pour nous avoir honorée en acceptant la présidence de notre jury de thèse,
Hommages très respectueux.

A Monsieur le Professeur Philippe Judlin

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Qui nous a encouragé dans la réalisation de cette thèse,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre Kaminsky

Professeur de Médecine Interne

Qui a aimablement accepté d'être membre de notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Jean-Loup Pecqueux

Docteur en Médecine Générale

Pour son aide précieuse à la réalisation de ce travail,

Pour ses conseils toujours constructifs et pour sa disponibilité,

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Laurent,

*Pour ton soutien permanent, ta présence,
Pour ton amour indéfectible,
Pour le bonheur de vivre à tes côtés.*

A Louis,

*Pour la beauté et l'émerveillement que tu apportes à chaque jour de ma vie,
Pour la curiosité qui anime ton regard et qui change ma vision du monde,
Avec tout mon amour.*

A Toi,

*Petit homme qui grandit en moi, promesse de joies et de bonheurs à venir,
Présence constante qui m'a insufflée de la volonté tout au long de ce travail.*

A mes Parents,

*Pour m'avoir encouragée depuis le début cette aventure,
Pour votre amour qui m'aide à grandir depuis plus de trente ans.*

A Laure,

*Pour ton aide précieuse au cours de la réalisation de ce travail,
Pour notre complicité indestructible, pour tout ce que tu apportes de beau à ma vie.*

Et à David,

Pour la joie des moments partagés et à venir.

A Matthieu,

*Pour le plaisir de te voir construire ta vie,
Pour la force et la constance du lien qui nous unit.*

A Mamie,

Pour ta gentillesse.

A mes Beaux-Parents,

Pour la qualité de nos échanges et vos conseils toujours avisés.

A Anne-Sophie,

*Belle-sœur en or qui m'a montré le chemin du doctorat,
Pour la sincérité et la beauté de notre relation.*

Et à Julien,

Pour ton soutien logistique irremplaçable.

A Charlotte,

Votre adorable princesse dont le sourire taquin est un enchantement.

A Pierre-Yves,

Peut-être le seul parmi nous à pouvoir, un jour, atteindre les étoiles.

A toute ma famille et ma belle-famille,

Pour votre présence, pour la joie et l'amour que vous amenez dans ma vie.

A Stéphanie,
*Pour cette belle amitié qui dure sans s'user,
Pour les fous rires, pour ton oreille attentive qui jamais ne me juge.*

A Stéphanie,
*Pour cette amitié sans cesse renouvelée, ces moments de complicité partagés,
Aussi pour ces moments de doutes vécus ensemble depuis les bancs de la fac' et qui nous font
avancer.*

Aux autres, amis et copains,
*Et tout particulièrement à Céline,
Pour tous ces beaux instants partagés.*

A Christelle, « super nounou », et à sa famille,
Qui ont enjoué notre arrivée à Colombe et sans qui notre quotidien serait très compliqué.

Aux « dames de la PMI »,
*Pour la gentillesse de votre accueil à mon arrivée en Haute-Saône,
Pour le plaisir que j'ai à travailler à vos côtés.*

A toutes celles et ceux que j'aimais et dont la vie m'a séparé.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des Matières

Table des illustrations	18
Liste des abréviations	19
Introduction	21
I- Méthodes	23
A- <u>Cas clinique</u>	23
B- <u>Revue de la littérature</u>	24
1- Collecte des données	24
2- Sélection des données	25
C- <u>Analyse des données</u>	26
1- Analyse qualitative	26
2- Analyse quantitative	26
II- La maladie de Still de l'adulte	27
A- <u>Définition</u>	27
B- <u>Epidémiologie</u>	28
C- <u>Pathogénie</u>	28
1- Facteurs environnementaux	28
α - <i>Agents infectieux</i>	28
β - <i>Phénomène d'hypersensibilité ou dérégulation du système immunitaire</i>	29
2- Terrain génétique	29
3- Les mécanismes effecteurs	29
α - <i>Les cytokines</i>	29
β - <i>Les effecteurs cellulaires</i>	31
4- Données histologiques	32
D- <u>Expression clinique</u>	33
1- Fièvre	33
2- Arthralgies et arthrites	34
3- Eruption évanescence	34
4- Autres symptômes fréquents	35
5- Manifestations cliniques rares	36

E- <u>Données paracliniques</u>	36
1- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles	37
2- Syndrome inflammatoire	37
3- Atteinte hépatique	38
4- Données immunologiques	38
5- Hyperferritinémie	38
6- Troubles de l'hémostase	39
7- Microbiologie	39
8- Radiologie	39
F- <u>Diagnostic</u>	40
1- Diagnostics différentiels	40
2- Critères diagnostics	41
G- <u>Evolution et pronostic</u>	42
1- Histoire naturelle de la maladie	42
2- Pronostic fonctionnel	43
3- Pronostic vital	44
H- <u>Traitement</u>	44
1- Traitements de la phase aiguë	44
α- <i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS</i>	44
β- <i>Glucocorticoïdes</i>	45
2- Traitements de fond	46
α- <i>Méthotrexate</i>	46
β- <i>Autres traitements de fond dits « conventionnels »</i>	46
γ- <i>Les immunoglobulines intraveineuses</i>	47
δ- <i>Les biothérapies</i>	47
3- Autres traitements	48
α- <i>Les antalgiques simples</i>	48
β- <i>Les traitements locaux</i>	48
γ- <i>Les traitements chirurgicaux</i>	49
I- <u>Stratégies thérapeutiques</u>	49
J- <u>Rappels sur l'arthrite juvénile idiopathique</u>	50
1- Manifestations cliniques et biologiques	51
2- Diagnostic et diagnostics différentiels	51
3- Evolution et pronostic	53
4- Traitement	54
III- Physiologie et immunologie de la grossesse	55
A- <u>Ovulation et fécondation</u>	55
1- Physiologie	55
2- Immunologie	56
α- <i>Immunologie générale</i>	56
β- <i>Immunologie, ovulation et fécondation</i>	58

B- <u>Implantation embryonnaire et placentation</u>	58
1- Physiologie	58
2- Immunologie	61
α- <i>L'hypothèse Th1-Th2</i>	61
β- <i>Les cellules NK</i>	62
γ- <i>Rôle de l'interleukine 18</i>	63
C- <u>Travail et accouchement</u>	64
1- Physiologie	64
2- Immunologie	65
D- <u>Complications de la grossesse et inflammation</u>	66
1- Avortements spontanés à répétition	66
2- Prééclampsie	67
3- Prématurité	69
IV- Traitements anti-rhumatismaux et grossesse	70
A- <u>Traitements de la phase aiguë</u>	70
1- Antalgiques	70
α- <i>Antalgique de niveau 1 : le paracétamol</i>	70
β- <i>Antalgiques de niveau 2</i>	70
γ- <i>Antalgiques de niveau 3 : les morphiniques</i>	71
2- Aspirine	71
3- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens	71
4- Glucocorticoïdes	72
B- <u>Traitements de fond</u>	72
1- Traitements conventionnels	72
α- <i>Méthotrexate</i>	72
β- <i>Hydroxychloroquine</i>	73
γ- <i>Sulfasalazine</i>	73
δ- <i>Cyclophosphamide</i>	74
ε- <i>Azathioprine</i>	74
ζ- <i>Mycophénolate mofétil</i>	75
η- <i>Ciclosporine</i>	75
θ- <i>Sels d'or</i>	75
ι- <i>Chlorambucil</i>	75
2- Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	76
3- Biothérapies	76
α- <i>Anti-TNFα</i>	76
β- <i>Inhibiteur de l'interleukine 1</i>	76
γ- <i>Inhibiteur de l'interleukine 6</i>	77
C- <u>Traitements locaux</u>	77
D- <u>Synthèse et stratégie thérapeutique</u>	77

V- Maladie de Still de l'adulte et grossesse : aspects cliniques	81
A- <u>Cas clinique</u>	81
1- Début de la maladie de Still de l'adulte	81
2- Evolution de la maladie de Still de l'adulte	84
3- Aspects obstétricaux	88
B- <u>Recherches auprès du DIM</u>	89
C- <u>Revue de la littérature</u>	90
1- Caractéristiques des données collectées	90
2- Récapitulatif des données cliniques	90
3- Exploitation des données	99
<i>α- Survenue et évolution de la maladie de Still de l'adulte lors des grossesses</i>	99
<i>β- Evolution et issue des grossesses de ces patientes atteintes de MSA</i>	102
<i>γ- Données thérapeutiques</i>	103
VI- Discussion	106
A- <u>Forces et faiblesses de notre travail</u>	106
1- Taille de l'échantillon	106
2- Fiabilité des données	106
3- Physiopathologie et immunologie	107
4- Biais	107
B- <u>Evolution de la MSA au cours et au décours de la grossesse</u>	108
1- Discussion à propos des aspects cliniques, confrontation à la littérature	108
2- Résumé, conseils aux patientes	110
C- <u>Evolution et issue des grossesses de patientes souffrant de maladie de Still de l'adulte</u>	110
1- Discussion à propos des aspects cliniques, confrontation à la littérature	110
2- Résumé, conseils aux patientes	113
D- <u>Données thérapeutiques</u>	114
1- Discussion à propos des données cliniques, confrontation avec la littérature	114
2- Conseils aux patientes	115
E- <u>Aspects immunologiques</u>	116
1- A propos des interactions entre grossesse et activité de la MSA	116

α- <i>Au cours de la grossesse</i>	116
β- <i>En post-partum</i>	117
2- A propos des interactions entre MSA active et déroulement de la grossesse	118
α- <i>Ovulation et fécondité</i>	118
β- <i>Implantation et avortements spontanés</i>	118
γ- <i>Travail, accouchement et prématurité</i>	119
F- <u>Rôle du médecin généraliste</u>	120
Bibliographie	122
Annexes	126
Annexe 1 : Méthode globale de lecture critique, grille de lecture standardisée	126
Annexe 2 : Correspondance entre la dénomination commune internationale et les noms commerciaux français des traitements utilisés dans la maladie de Still de l'adulte.	127
Nombre d'exemplaires de thèse imprimés	35
Nombre de céderoms déposés	1

Table des illustrations

Index des tableaux

Tableau 1	Agents infectieux incriminés dans le déclenchement de la maladie de Still de l'adulte	29
Tableau 2	Cytokines intervenant dans la physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte	30
Tableau 3	Manifestations cliniques dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte	33
Tableau 4	Fréquence des différentes perturbations biologiques observées dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte	37
Tableau 5	Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte	40
Tableau 6	Critères de classification pour la maladie de Still de l'adulte de Yamaguchi <i>et al.</i>	42
Tableau 7	Diagnostics différentiels des formes systémiques d'arthrites juvéniles idiopathiques	52
Tableau 8	Comparaison entre les critères de l'ILAR et les critères de Yamaguchi <i>et al.</i> pour le diagnostic des formes systémiques d'arthrites juvéniles idiopathiques et de la maladie de Still de l'adulte	53
Tableau 9	Traitements de la phase aiguë de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse	78
Tableau 10	Traitements de fond de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse	79
Tableau 11	Données relatives à la maladie de Still de l'adulte et aux grossesses de trente-six patientes	92
Tableau 12	Traitements de la maladie de Still de l'adulte instaurés et/ou poursuivis au cours de vingt-trois grossesses	104

Index des figures

Figure 1	Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte et ses conséquences cliniques et biologiques	32
Figure 2	Stratégie thérapeutique proposée par Pouchot et Fautrel au cours de la maladie de Still de l'adulte	50
Figure 3	Représentation schématique de l'évolution du blastocyste et de l'implantation dans la muqueuse utérine	60
Figure 4	Schématisation de la circulation placentaire	61
Figure 5	Proposition d'une stratégie thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse	80
Figure 6	Survenue de la maladie de Still de l'adulte et grossesse	99
Figure 7	Evolution de la maladie de Still de l'adulte au cours et au décours des grossesses pour les patientes dont le diagnostic est antérieur à la première grossesse	100
Figure 8	Activité de la maladie de Still de l'adulte au cours et au décours des quarante-cinq grossesses décrites	102

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI	Arthrite juvénile idiopathique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
COX2	Cyclo-oxygénase de type 2
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CO	Monoxyde de carbone
CPK	Créatine phospho-kinase
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRP	Protéine réactive de type C
CTL	Lymphocyte T cytotoxique
DCI	Dénomination commune internationale
DIM	Département d'Informations Médicales
DNA	Acide désoxyribonucléique
ECBU	Examen cytobactériologique des urines
g/kg/j	Grammes par kilogramme et par jour
g/j	Grammes par jour
GB	Globules blancs
HLA	Human leukocyte antigen
HSV1	Herpes simplex virus de type 1
HTA	Hypertension artérielle
IFN-...	Interféron-...
IgE	Immunoglobuline E
IgIV	Immunoglobulines par voie intraveineuse
IgM	Immunoglobuline M
IL-...	Interleukine-...
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
ITG	Interruption thérapeutique de grossesse
IVG	Interruption volontaire de grossesse

kg	Kilogrammes
LDH	Lactate déshydrogénase
LH	Hormone lutéinisante
LIF	Leukemia inhibitory factor
mg	Milligrammes
mg/j	Milligrammes par jour
mg/kg	Milligrammes par kilogramme
mg/kg/j	Milligrammes par kilogramme et par jour
mg/24 H	Milligrammes par vingt-quatre heures
mm	Millimètres
mm³	Millimètres cube
mmHg	Millimètres de mercure
MSA	Maladie de Still de l'adulte
NFS	Numération formule sanguine
NK	Natural killer
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SG	Semaines de grossesse
SUDOC	Service Universitaire de DOCumentation
TNF-...	Tumor necrosis factor-...
TGF-β	Transforming growth factor β
VPPB	Vertige paroxystique positionnel bénin
VS	Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La maladie de Still a été décrite pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle par Georges Frederick Still, pédiatre anglais, et concernait la pathologie infantile. [1] Il aura fallu attendre 1971 pour que Bywaters, interniste anglais, émette l'hypothèse d'une entité clinique similaire chez l'adulte. [2] Cette première publication a été suivie de travaux permettant de valider la réalité de cette maladie, dont le corollaire pédiatrique est actuellement dénommé arthrite juvénile idiopathique. La maladie de Still de l'adulte est une maladie systémique rare, survenant après 16 ans et d'étiologie encore inconnue à ce jour. Elle présente comme caractéristiques cliniques majeures une fièvre hectique, des arthralgies ou arthrites, une éruption maculo-papuleuse fugace ; symptômes associés dans la majorité des cas à une hyperleucocytose biologique, à prédominance de polynucléaires neutrophiles.

La physiopathologie de la maladie de Still demeure en partie obscure, toutefois les avancées récentes dans le domaine de l'immunologie permettent d'ouvrir des pistes explicatives, ce qui a permis notamment des applications dans le domaine thérapeutique.

La survenue de cette maladie à l'âge adulte et le fait que les femmes soient plus fréquemment atteintes que les hommes posent le problème des intrications de cette pathologie avec une grossesse éventuelle, ainsi que celui des possibles retentissements de la grossesse sur l'évolution de la maladie. Si pour certaines pathologies rhumatismales, telles que le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde, les interactions entre maladie et grossesse sont connus, il n'en est pas de même pour la maladie de Still de l'adulte, ceci en partie du fait de sa rareté et des zones d'ombre qui subsistent quant à son étiopathogénie. En outre, la grossesse rend impossible l'utilisation de certains traitements de la maladie, notamment en ce qui concerne les traitements de fond. La gestion thérapeutique de la pathologie est donc également un problème quotidien au cours d'une grossesse.

Notre travail s'appuie sur l'histoire clinique d'une patiente suivie en cabinet de médecine générale, souffrant d'une maladie de Still de l'adulte et pour laquelle ces questions se sont posées lors de sa première grossesse.

Après avoir exposé nos méthodes de travail, notre étude s'attachera dans un premier temps à définir les connaissances actuelles sur la maladie de Still et les moyens thérapeutiques qui lui sont opposables. Nous détaillerons ensuite les aspects physiologiques et immunologiques de la grossesse qui peuvent interférer avec la maladie, puis préciserons l'usage des médicaments anti-rhumatismaux au cours de la grossesse. Par la suite nous décrirons le cas clinique évoqué ci-dessus et le recensement des données issues de la littérature avant d'analyser ces résultats. Nous discuterons les forces et faiblesses de notre travail, les éventuelles intrications observées entre maladie de Still de l'adulte et grossesse ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique de cette pathologie au cours de la gestation. Nous exposerons comment les avancées récentes dans le domaine de l'immunologie peuvent fournir des pistes explicatives aux intrications entre maladie de Still de l'adulte et grossesse. Enfin, il conviendra de rappeler le rôle primordial du médecin généraliste dans la prise en charge et le suivi de telles situations.

I- Méthodes

A- Cas clinique

Les données cliniques et biologiques concernant le cas clinique exposé dans cet ouvrage ont été portés à notre connaissance par notre directeur de thèse, M. le Docteur Pecqueux, médecin généraliste à Epinal. En tant que médecin traitant de cette patiente, il assure son suivi médical depuis 25 ans. Nous avons donc pu extraire, en respectant le secret professionnel naturellement dû à la patiente, les renseignements nécessaires à l'étude de son dossier.

Celui-ci se composait d'une partie papier comprenant les renseignements collectés depuis le début de la prise en charge de la patiente, en février 1984, jusqu'en juin 1997. Durant cet intervalle, les courriers des différents spécialistes intervenus dans la prise en charge de la patiente étaient également disponibles sous forme papier, les résultats biologiques collectés sous forme de tableaux manuscrits. A partir de juin 1997, les données médicales concernant la patiente ont été informatisées.

Notre travail a consisté à collecter les informations relatives à l'état de santé initial de la patiente, celles relatives au diagnostic et à l'évolution de sa maladie de Still ainsi que les éléments concernant ses grossesses et leur issue. Nous avons également relevés tous les événements intercurrents intéressants.

Afin de préciser certains éléments avec la patiente, nous avons pris contact avec elle par téléphone. Cet entretien a eu lieu en avril 2010, après que M. le Docteur Pecqueux a averti la patiente de notre travail par courrier. Au cours de cette conversation, nous avons pu détailler l'évolution de la maladie de Still ainsi que les séquelles présentées par la patiente. Nous avons voulu savoir si elle souffrait d'un handicap social lié à sa maladie de Still de l'adulte. Nous avons également recherché l'existence d'autres problèmes de santé éventuels, d'éléments nouveaux sur le plan gynécologique. Nous avons interrogé la patiente quant à un éventuel traitement en cours ainsi que sur l'état de santé de ses enfants et des autres membres de sa famille.

Voulant disposer d'un maximum de situations cliniques correspondant à l'association de la maladie de Still de l'adulte et de la grossesse, nous avons également, après accord de M. le Professeur Judlin, sollicité le Département d'Informations Médicales ou DIM de la Maternité Régionale A. Pinard de Nancy. Les recherches ont été effectuées en utilisant les mots-clés « maladie de Still » et « grossesse » ainsi que « arthrite juvénile idiopathique » et « grossesse ».

B- Revue de la littérature

1- Collecte des données

Les recherches concernant les données issues de la littérature se sont faites avec les mots clés suivants : « Still's disease », « adult Still's disease », « adult-onset Still's disease », « adult-onset juvenile rheumatoid arthritis » et « juvenile rheumatoid arthritis ». Ces mots clés ont tout d'abord été utilisés seuls puis en association (AND) avec « pregnancy ».

Les recherches plus généralistes sur la physiologie et l'immunologie de la grossesse se sont effectuées dans un premier temps dans la littérature grise puis en complétant les données manquantes par des recherches en ligne via Internet.

Les données thérapeutiques concernant l'usage des médicaments anti-rhumatismaux pendant la grossesse ont été collectées en suivant deux axes. Le premier a permis d'obtenir les recommandations officielles en vigueur en France par le biais du dictionnaire Vidal. Puis nous avons recherché, pour chaque molécule, les données issues de son utilisation en pratique clinique au cours de la grossesse. Cette enquête s'est notamment effectuée en consultant le site Internet du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ou CRAT (www.lecrat.org). Nous avons utilisé comme mot-clés la dénomination commune internationale de chaque médicament.

Les investigations ont été menées sans limitation temporelle, en langues française et anglaise.

Les banques de données consultées étaient : Medline et PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), the Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com), Embase (www.embase.com) ainsi que le site francophone CISMef (www.cismef.org). Nous nous sommes également servis des mots clés pré-cités dans les moteurs de recherches des sites Internet de la Société Française de Rhumatologie (www.rhumatologie.asso.fr) et de la Société Nationale Française de Médecine Interne (www.snfmi.org).

En ce qui concerne la littérature dite « grise », nous avons utilisés les mots clés, en français, dans le catalogue électronique du Système Universitaire de Documentation (SUDOC- www.sudoc.abes.fr) ainsi que dans le catalogue électronique du Service Commun de Documentation de l'Université Henri Poincaré de Nancy (scd.uhp-nancy.fr).

Nous avons approfondi notre recherche en passant en revue la bibliographie de chaque article ou document sélectionné puis en prenant connaissance des articles considérés utiles pour notre sujet.

2- Sélection des données

Les articles ainsi trouvés ont été lus dans leur intégralité, puis leur pertinence a été évaluée par rapport au sujet de notre thèse à l'aide de la grille de lecture standardisée proposée par G. Landrivon [3], Annexe 1. Nous avons adapté cette grille de lecture à chaque type d'articles lus, selon qu'ils concernaient uniquement la maladie de Still, son association avec la grossesse, l'immunologie de la grossesse ou encore la thérapeutique.

Après avoir éliminé les articles ne répondant pas aux critères de validité ou d'applicabilité, nous avons extrait des documents sélectionnés les informations pertinentes sous forme de fiches de lectures informatisées. Ces fiches ont par la suite servi au travail de synthèse des données lors de la rédaction de notre travail.

C- Analyse des données

1- **Analyse qualitative**

Les données particulières concernant les patientes souffrant de maladie de Still chez qui une ou plusieurs grossesses ont été décrites ont été réunies sous forme d'un tableau permettant une comparaison rapidement accessible des similitudes et divergences cliniques. Les données du cas clinique que nous présentons dans cet ouvrage ont également été résumées de la sorte. Ce tableau se trouve au chapitre V- Maladie de Still de l'adulte et grossesse : aspects cliniques.

2- **Analyse quantitative**

Nous avons pu exploiter les données concernant quarante-cinq grossesses chez trente-six patientes. Pour plus de lisibilité, ces données sont exprimées à la fois en valeur absolue et sous forme de pourcentage. En ce qui concerne le déroulement et l'issue des grossesses, ces chiffres ont été comparés à ceux de la population générale.

Compte tenu de la taille de l'échantillon de notre population de femmes souffrant de maladie de Still et dont la (ou les) grossesses ont été décrites, il nous a uniquement été possible d'analyser les données par des méthodes statistiques descriptives.

II- La maladie de Still de l'adulte

A- Définition

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, c'est Bywaters qui, en 1971, a émis le premier l'hypothèse qu'il existait chez l'adulte une entité nosologique indépendante se rapprochant de l'arthrite juvénile idiopathique. [2] Il a constaté que l'appellation « polyarthrite rhumatoïde » regroupait à l'époque de nombreuses formes cliniques présentant des divergences. Si les polyarthrites rhumatoïdes séropositives semblaient présenter une concordance dans leurs manifestations, il n'en était pas de même pour les formes séronégatives. Il s'est appuyé sur la description des histoires cliniques de 14 patientes suivies dans son service pour supposer que la maladie dont souffrait ces femmes était plus proche de l'arthrite juvénile idiopathique, ou maladie de Still, que de la polyarthrite rhumatoïde dans sa forme séropositive. Depuis, il a été admis par la communauté internationale que la maladie de Still de l'adulte est bien une maladie à part entière.

La maladie de Still de l'adulte ou MSA est actuellement considérée comme une maladie auto-inflammatoire. Elle survient chez un patient âgé de 16 ans ou plus, soit de novo, soit en faisant suite à un antécédent de forme juvénile de maladie de Still mais il faut alors qu'il y ait eu un intervalle libre de plusieurs années entre la forme juvénile et l'apparition des symptômes après 16 ans. [4]

L'expression clinique de la maladie comporte quatre signes cardinaux que sont : une fièvre élevée, une éruption cutanée évanescence, des arthralgies ou arthrites avec négativité des facteurs rhumatoïdes et des anticorps antinucléaires ainsi qu'une hyperleucocytose à majorité de polynucléaires neutrophiles. A ces signes cardinaux peuvent s'adjoindre d'autres symptômes que nous détaillerons ultérieurement.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critère diagnostique pathognomonique de la MSA, son diagnostic est donc un diagnostic d'élimination.

B- Epidémiologie

C'est une pathologie rare, de diagnostic parfois tardif, pour laquelle les données épidémiologiques sont imprécises.

Son incidence est estimée entre 0.1 et 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants. [4]
Elle a été décrite sur les cinq continents. [5]

Elle concerne par définition des individus de plus de 16 ans, peut survenir à tout âge bien que les trois quarts des patients développent la maladie entre 16 et 35 ans. [5] Il existe une prédominance féminine avec un sex-ratio homme/femme de 0,5. [4]

Il n'existe pas actuellement de description de forme familiale de la maladie. [4]

C- Pathogénie

1- **Facteurs environnementaux**

α- Agents infectieux

L'étiologie de la maladie de Still de l'adulte est encore mal connue. Il est évoqué depuis longtemps l'influence éventuelle d'agents infectieux comme éléments déclenchant la maladie, mais aucune preuve formelle n'a pu en être apportée à ce jour. [4-6] De plus, le diagnostic de MSA ne peut se faire que lorsque toute pathologie infectieuse a été écartée.

Les principaux agents infectieux incriminés sont [4] :

Tableau 1 : Agents infectieux incriminés dans le déclenchement de la maladie de Still de l'adulte [4]

<p>Infections virales :</p> <p>Rubéole</p> <p>Rougeole</p> <p>Oreillons</p> <p>Virus d'Epstein-Barr</p> <p>Cytomégalovirus</p> <p>Parvovirus B19</p> <p>Virus de l'immunodéficience humaine</p> <p>Adénovirus</p> <p>Echovirus</p> <p>Virus des hépatites A, B ou C</p> <p>Virus influenzae et para-influenzae</p> <p>Coxsackievirus</p>	<p>Infections bactériennes</p> <p>Staphylocoque</p> <p>Streptocoque</p> <p>Yersinia enterocolitica</p> <p>Campylobacter jejuni</p> <p>Chlamydia trachomatis</p> <p>Mycoplasme pneumoniae</p> <p>Borrelia burgdorferi</p> <p>Infections parasitaires</p> <p>Toxoplasma gondii</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

β- Phénomène d'hypersensibilité ou dérégulation du système immunitaire

Il a été noté une plus grande fréquence des allergies dans la période précédant l'apparition de la maladie ainsi qu'une augmentation des taux d'IgE et d'interleukine 4 (IL-4) au moment des poussées. [4]

2- Terrain génétique

Comme nous l'avons déjà évoqué, aucune forme familiale de la MSA n'a été mise en évidence à ce jour. [4]

De plus, différentes études ont évoqué la possibilité d'un terrain génétique prédisposant à la maladie mais les résultats de ces études concernant les typages HLA sont trop discordants pour être contributifs. [4]

3- Les mécanismes effecteurs

α- Les cytokines

Bien que la physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte soit encore mal connue, des avancées récentes en immunologie ont permis de mieux en comprendre les mécanismes. Il a été mis en évidence une production augmentée de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 au cours des poussées de MSA, notamment des interleukines suivantes : IL-1 β , IL-6, IL-18 ainsi que de l'IFN- γ et du TNF- α . [4]

Dans un article paru en 2005, Arlet *et al.* proposent le tableau suivant concernant les cytokines intervenant dans la physiopathologie de la MSA, ainsi que leurs actions respectives [7] :

Tableau 2 : Cytokines intervenant dans la physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte [7]

Cytokines	Source	Action	Variations dans la MSA
IL-6	Monocytes-macrophages, cellules T (Th2), B fibroblastes, cellules endothéliales, kératinocytes	Élévation de la CRP Fièvre Hyperferritinémie, hypoferrémie Troubles de l'hémostase Hépatomégalie	Taux élevés. Corrélation avec l'activité de la maladie.
IL-8	Monocytes-macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes	Activité chimiotactique Organomégalie (?)	Taux élevés, non corrélés à l'activité de la maladie
IL-18	Macrophages activés, cellules de Küppfer, cellules dendritiques, kératinocyte	Cytolyse hépatique Lésions articulaires Activation des lymphocytes T CD4 et augmente la production d'INF γ Activation des macrophages. Augmentation des IgE	Taux extrêmement élevés. Possible valeur diagnostique. Corrélation à l'activité de la maladie et à sa sévérité Corrélation au taux de ferritine lors des poussées.
TNF α	Macrophages, lymphocytes T (Th1) et NK	Fièvre Cachexie Synovites, destruction articulaire Troubles de l'hémostase	Taux élevés, non corrélés à l'activité de la maladie
INF γ	Lymphocytes T (Th1) et NK	Activation et prolifération des macrophages Troubles de l'hémostase Cytolyse hépatique (avec IL-18)	Taux élevés, non corrélés le plus souvent à l'activité de la maladie
sIL-2R	Lymphocytes T activés	?	Taux élevés lors des poussées de la maladie. Corrélation à l'activité de la maladie
M-CSF	Macrophages, lymphocytes T activés, fibroblastes, cellules endothéliales	Prolifération et différenciation des macrophages. Hémophagocytose ?	Taux élevés lors des poussées de la maladie

NB : sIL-2R= récepteur soluble à l'IL-2, M-CSF= macrophage-colony stimulating factor

Concernant l'IL-18, secrétée par les macrophages activés, sa production semble être plus élevée dans la MSA que dans d'autres rhumatismes inflammatoires. Son taux est corrélé à celui de la ferritine sérique, ce qui est un élément évocateur de la maladie comme nous le verrons plus loin. En combinaison avec l'augmentation du taux d'IL-6, un taux élevé d'IL-18 est associé aux symptômes systémiques de la maladie et en corrélation avec la hausse du taux de CRP. [6]

Un polymorphisme particulier du gène codant pour l'interleukine 18 a été évoqué comme facteur de risque potentiel de la maladie. [8]

β- Les effecteurs cellulaires

L'activation macrophagique est au cœur de la physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. En effet, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires citées ci-dessus rend compte de l'importance de l'activation de la lignée monocytes-macrophages. En outre, la production d'IL-18 par les macrophages entraîne l'activation des lymphocytes T, eux-mêmes producteurs d'IFN- γ . Cette élévation des taux d'IFN- γ étant elle-même à l'origine d'une amplification de l'activation macrophagique. [7]

De plus, cette activation macrophagique, dans son stade ultime serait à mettre en corrélation avec l'une des complications gravissime de la MSA : l'hémophagocytose. [7]

Il existe également une activation lymphocytaire T comme en témoigne l'élévation des taux d'IFN- γ et du récepteur soluble à l'IL-2, bien qu'à ce jour, il n'existe pas de certitude quant à l'évolution des différents sous-groupes de lymphocytes T au cours de la MSA. [7]

Suite à des travaux réalisés chez des patients atteints de la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique ou de syndrome hémophagocytaire, Arlet *et al.* se posent également la question du rôle d'un probable déficit en lymphocytes cytotoxiques dans la physiopathologie de la MSA. [7] Ce déficit en lymphocytes cytotoxiques va de pair avec une baisse d'expression de la perforine, diminuant alors les capacités de lutte anti-infectieuse de ces mêmes lymphocytes. Ces données pourraient jeter un éclairage nouveau sur l'étiologie de la maladie.

Arlet *et al.* proposent ce schéma explicatif de la physiopathologie de la MSA [7] :

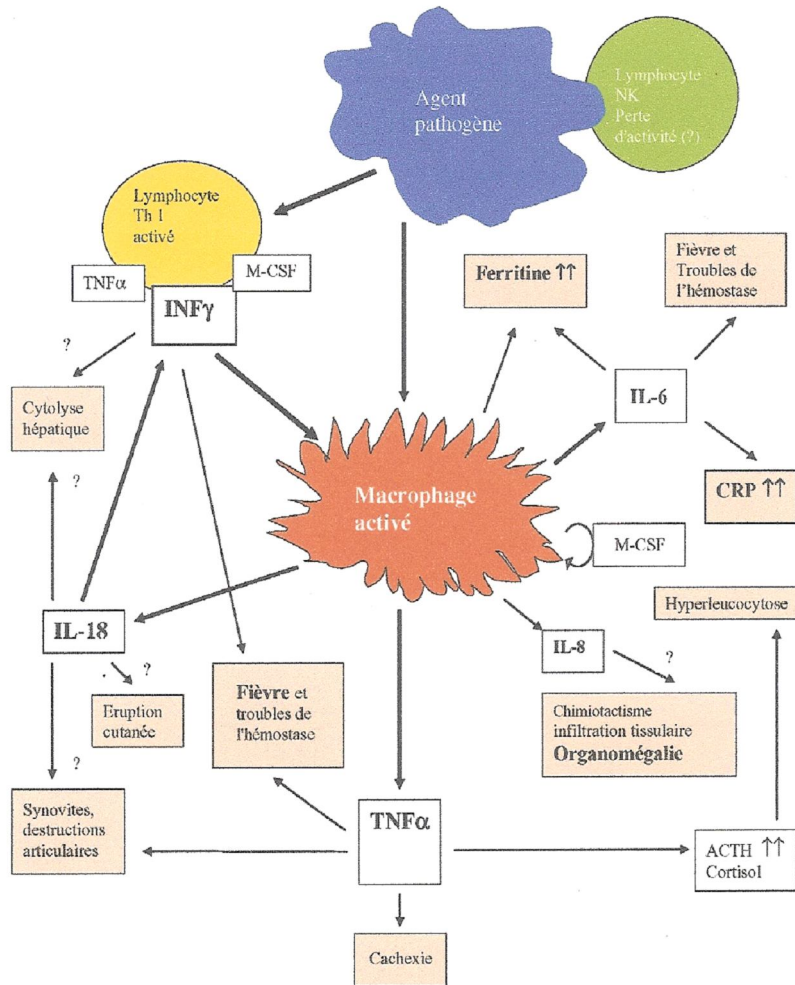


Figure 1 : Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte et ses conséquences cliniques et biologiques [7]

4- Données histologiques

Il n'existe au niveau histologique aucune lésion évocatrice de maladie de Still de l'adulte. Les lésions observées sont un infiltrat inflammatoire vasculaire ou périvasculaire au niveau de la peau, une hyperplasie réactionnelle au niveau des adénopathies. [4] Cette hyperplasie réactionnelle est constituée d'infiltrats de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes T. Ces infiltrats sont par ailleurs polyclonaux, permettant alors d'éliminer un lymphome. [4-6]

D- Expression clinique

La maladie de Still de l'adulte recouvre une grande hétérogénéité de formes cliniques. Pouchot et Fautrel l'illustrent par cette revue de la littérature détaillant les symptômes présentés par 659 patients atteints de MSA [4] :

Tableau 3 : Manifestations cliniques dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte [4]

	Nombre	Pourcentage
Sexe féminin	443/659	67,2
Âge ≤ 35 ans	402/578	69,6
Épisode dans l'enfance	57/439	13
Arthralgies	655/659	99,4
Arthrites	490/565	86,7
Type d'atteinte articulaire		
– polyarthrite	137/178	77
– oligo-arthrite	41/178	23
Fièvre ≥ 39 °C	544/574	94,8
Perte de poids ≥ 10 p. 100	165/345	47,8
Éruption cutanée	537/650	82,6
Mal de gorge	379/575	65,9
Myalgies	212/338	62,7
Adénopathies	346/558	62,0
Splénomégalie	273/637	42,9
Hépatomégalie	190/493	38,5
Pleurésie	145/618	23,5
Péricardite	139/627	22,2
Douleurs abdominales	86/422	20,4
Pneumopathie	68/494	13,8
Atteinte rénale	31/355	8,7
Atteinte neurologique	33/475	6,9
Atteinte oculaire	16/302	5,3

1- Fièvre

C'est le premier signe cardinal de la maladie.

Elle est quasi constante, son début est souvent brutal. Elle est hectique, élevée (supérieure à 39°C), présente volontiers un pic vespéral et s'accompagne de frissons. Elle peut durer plusieurs semaines et aller de pair avec une altération de l'état général et un amaigrissement. [4]

2- Arthralgies et arthrites

Deuxième signe cardinal de la MSA. Chez 13 % des patients, elles ne consistent qu'en arthralgies mais constituent de véritables arthrites pour les autres. Si le liquide articulaire est prélevé, on constate l'existence d'un exsudat non spécifique. [4]

Ces atteintes articulaires peuvent apparaître d'emblée et être alors plus intenses aux moments des pics fébriles ou alors apparaître de manière plus tardive au cours de l'évolution de la pathologie. [4]

Les arthrites peuvent être mobiles au début de la maladie puis se fixer avec l'évolution. Elles peuvent atteindre toutes les articulations, petites et grosses, et sont volontiers bilatérales et symétriques. [4]

Suivant le mode évolutif de la maladie, il est possible qu'il n'existe qu'un seul épisode de douleurs articulaires, sans séquelle, mais les arthrites peuvent également devenir chroniques et aboutir à l'érosion articulaire avec nécessité de remplacement prothétique. [4]

Une atteinte assez caractéristique de la maladie de Still de l'adulte est celle des articulations intercarpiennes et carpo-métacarpiennes avec évolution, dans le pire des cas, vers la carpite fusionnante. Il n'existe alors pas d'atteinte des petites articulations des doigts, par opposition à la polyarthrite rhumatoïde. [4]

3- Eruption évanescence

Il s'agit du troisième signe cardinal de la maladie. De manière typique, elle est constituée de macules ou maculopapules rosées, non prurigineuses, de petite taille. [4, 6]

Cette éruption se localise préférentiellement à la racine des membres, sur le tronc et parfois la paume des mains et la plante des pieds. [4, 6]

Elle est fugace, souvent maximum lors des pics fébriles et régresse généralement sans séquelle. Elle peut être confondue avec une réaction allergique. L'aspect histologique des lésions est non spécifique. [4, 6]

Il a été constaté des formes atypiques, prurigineuses, évocatrices d'urticaire. L'existence de lésions purpuriques doit faire évoquer une complication hématologique de la maladie. [4, 6]

4- Autres symptômes fréquents

– Douleurs pharyngées : elles concernent près de deux tiers des patients, l'examen clinique pouvant objectiver une pharyngite. Il n'existe pas d'angine vraie. [4]

– Adénopathies et splénomégalie : une polyadénopathie est mise en évidence chez plus de 60% des patients, la splénomégalie en concerne plus de 40 %. Les adénopathies peuvent être superficielles et profondes, bilatérales. L'atteinte d'un site ganglionnaire préférentiel doit faire évoquer un lymphome et conduire à la biopsie. Si elle est réalisée, elle ne révèle qu'une hyperplasie fonctionnelle. [4]

– Myalgies : elles sont fréquentes et peuvent être invalidantes mais leur pronostic est toujours bon. Elles sont concomitantes à la fièvre. [4]

– Douleurs abdominales : elles ne sont pas rares dans la MSA et peuvent s'accompagner de nausées et de vomissements. [4]

– Atteinte hépatique : une hépatomégalie est retrouvée chez un tiers des patients alors que l'atteinte biologique hépatique est plus fréquente, concernant près de 60% des malades. Elle peut être gravissime du fait du risque de survenue d'une cytolyse avec nécrose hépatocyttaire majeure. [4]

– Atteinte cardiaque : plus fréquemment sous forme de péricardite exsudative, parfois associée à un épanchement pleural et responsable de dyspnée, au maximum une tamponnade. On constate plus rarement une myocardite, voire exceptionnellement une atteinte valvulaire mitrale ou aortique pouvant nécessiter un remplacement prothétique. [4]

– Atteinte pleuropulmonaire : généralement sous la forme d'un épanchement pleural uni- ou bilatéral, là encore exsudatif. Il existe plus rarement une atteinte parenchymateuse sous

forme d'infiltrats inflammatoires avec parfois une fibrose interstitielle. Enfin, de manière exceptionnelle, le pronostic vital peut être engagé en raison de la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire. [4]

5- Manifestations cliniques rares :

– Atteinte ophtalmologique : se manifestant par un syndrome sec oculaire, une uvéite, une conjonctivite ou une épisclérite. [4]

– Atteinte neurologique : sous forme d'accident ischémique, de méningite ou méningo-encéphalite aseptique avec parfois comitialité, de syndrome pyramidal transitoire, d'hématome intracérébral, d'hypertension intracrânienne, d'atteinte des nerfs crâniens ou plus rarement de neuropathies périphériques. L'existence de symptômes neurologiques au cours de la MSA doit faire rechercher une complication hématologique, notamment une CIVD, ainsi qu'une atteinte hépatocellulaire. [4, 6]

– Atteinte néphrologique : le plus fréquemment à type de protéinurie transitoire et isolée. Mais il peut également exister une atteinte glomérulaire ou interstitielle ; voire une défaillance rénale lors d'une rhabdomyolyse, de complications hépatiques ou hématologiques. Enfin, lors de MSA anciennes et évolutives, il peut apparaître secondairement une amylose responsable d'un syndrome néphrotique. [4, 6]

E- Données paracliniques

Il n'existe pas d'élément biologique spécifique de la maladie de Still de l'adulte. Par contre, deux éléments sont évocateurs de la maladie : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ainsi qu'une hyperferritinémie associée à un effondrement de sa fraction glycosylée. Il faut également noter comme élément négatif l'absence d'auto-immunité, notamment l'absence de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps antinucléaires.

Dans le « Traité des maladies et syndromes systémiques », Pouchot et Fautrel présentent ce tableau sur la fréquence des différentes perturbations biologiques observées dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte [4] :

Tableau 4 : Fréquence des différentes perturbations biologiques observées dans 659 cas de maladie de Still de l'adulte [4]

	Nombre	Pourcentage
Vitesse de sédimentation élevée	538/555	96,9
Leucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$	551/602	91,5
Leucocytose $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$	313/517	60,5
Polynucléaires neutrophiles ≥ 80 p. 100	213/290	73,4
Anémie $\leq 10\ \text{g}/100\ \text{ml}$	267/410	65,1
Plaquettes $\geq 400\ 000/\text{mm}^3$	79/138	57,2
Hypoalbuminémie $< 35\ \text{g/l}$	234/299	78,3
Biologie hépatique perturbée (transaminases)	375/564	66,5
Anticorps antinucléaires positifs	40/651	6,1
Facteur rhumatoïde positif	28/652	4,3
Augmentation des immunoglobulines	93/134	69,4

1- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles

C'est le quatrième signe cardinal de la maladie. L'hyperleucocytose est supérieure à $10\ 000$ ou $15\ 000/\text{mm}^3$, constituée à plus de 80% de polynucléaires neutrophiles. Dans de rares cas, elle peut dépasser $50\ 000$ éléments $/\text{mm}^3$, avec myélémie.

En cas de survenue d'une leucopénie, voire d'une pancytopénie, il faut suspecter une complication de type hémophagocytose ou purpura thrombotique thrombocytopénique. [4]

2- Syndrome inflammatoire

Il est constant, majeur et non spécifique. Ses principaux témoins en sont une élévation de la CRP, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (souvent supérieure à 100 mm à la première heure). Les autres protéines de l'inflammation sont augmentées et il est fréquemment constaté une hypoalbuminémie associée. [4]

3- Atteinte hépatique

Les perturbations hépatiques biologiques sont constatées chez deux tiers des patients. Elles consistent le plus souvent en une cytolysse avec augmentation modérée des aminotransférases et des LDH. Elles régressent lorsque la maladie est contrôlée. [4]

Si l'utilisation des AINS n'est pas contre-indiquée dans cette situation, leur emploi nécessite toutefois une surveillance biologique accrue. [4]

Dans de rares situations cliniques, les perturbations hépatiques ont par contre été gravissimes avec cytolysse majeure ayant conduit à une insuffisance hépatocellulaire, voire à la nécessité d'une transplantation hépatique. [4]

4- Données immunologiques

La normalité des investigations immunologiques est un argument en faveur de la MSA. Il n'existe, comme nous l'avons vu, aucun signe d'auto-immunité, les facteurs rhumatoïdes et les anticorps antinucléaires étant négatifs. [4]

5- Hyperferritinémie

Elle est importante au cours de la MSA, au point qu'il a été envisagé d'en faire un marqueur diagnostique de la maladie mais sa valeur prédictive positive était trop faible. Son taux est corrélé à l'activité de la maladie et se normalise durant les périodes de rémission. [4, 9]

Cette hausse de la ferritinémie dans la maladie de Still de l'adulte va de pair avec un effondrement de sa fraction glycosylée, qui est alors inférieure à 20%. Ceci est plus marqué que lors d'autres syndromes inflammatoires, et là encore, il a été évoqué d'utiliser cette donnée comme marqueur de la maladie, sans que cela soit concluant. La baisse de la fraction glycosylée de la ferritine est durable au cours de l'évolution de la maladie, non corrélée à son activité. [4, 9]

Des recherches ont été menées pour tenter d'associer le taux de ferritine à la proportion de sa fraction glycosylée comme éléments diagnostics de la MSA. Cette association a une sensibilité de 64% et une spécificité de 84%. [4, 9]

6- Troubles de l'hémostase

Lorsqu'il existe une hémophagocytose, associant bi- ou pancytopénie, hypertriglycéridémie et hyperferritinémie majeure, ou en cas d'atteinte hépatique sévère, la situation peut se compliquer d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), mettant alors en jeu le pronostic vital. [4, 6]

Il a été constaté plus rarement un purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome de Moschowitz. [4]

7- Microbiologie

Tous les prélèvements microbiologiques s'avèrent être négatifs. Nous verrons ultérieurement qu'il s'agit d'un critère nécessaire au diagnostic de MSA. [4]

8- Radiologie

Il n'existe pas de données spécifiques de la maladie de Still dans ce domaine non plus. Les examens radiographiques précoces sont donc peu utiles. [5]

Dans les formes chroniques de la maladie, un rétrécissement des interlignes articulaires, notamment intercarpiennes ou carpo-métacarpiennes, peut être constaté. Ce qui peut amener, comme nous l'avons vu précédemment à l'ankylose de ces articulations. [5]

Dans les formes les plus évoluées, les modifications vont jusqu'à l'érosion et la destruction articulaires, ayant alors pour conséquence la nécessité d'un remplacement prothétique de l'articulation incriminée. [5]

F- Diagnostic

Comme nous l'avons expliqué, la maladie de Still de l'adulte se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et l'absence de signe diagnostique spécifique, autant clinique que biologique. Le diagnostic de cette pathologie est donc un diagnostic d'élimination et nous allons voir quels en sont les diagnostics différentiels. Nous examinerons ensuite quels sont les critères permettant d'en rendre le diagnostic plus aisé, voire plus précoce.

1- Diagnostics différentiels

Etant donné l'importance de la fièvre dans la présentation clinique initiale de la MSA, il faut bien entendu éliminer toute pathologie d'ordre infectieux avant de poser le diagnostic. De même, devant la diversité des symptômes présentés, la maladie de Still de l'adulte peut initialement se confondre avec une pathologie néoplasique ou avec une autre maladie systémique.

Tableau 5 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte [4]

<i>Maladies infectieuses</i>
Septicémie à pyogènes
Endocardite infectieuse
Foyer infectieux profond : biliaire, colique, urinaire
Brucellose
Tuberculose
Yersiniose
Hépatite virale A, B ou C
Infection par le VIH
Parasitose abcédée
<i>Maladies néoplasiques</i>
Lymphome malin hodgkinien ou non hodgkinien
Lymphadénopathie angio-immunoblastique
Cancers viscéraux fébriles : rein, côlon, poumon
Syndromes myéloprolifératifs
Syndromes paranéoplasiques
<i>Maladies systémiques</i>
Périartérite noueuse, autres vascularites
Rhumatisme post-streptococcique
Polymyosite, dermatopolymyosite, lupus
Polyarthrite rhumatoïde séronégative
Syndrome de Sweet
Fièvre méditerranéenne familiale
Maladie de Whipple
Sarcoïdose
Arthrite réactionnelle
Syndrome d'hypersensibilité
Pseudo-lymphome médicamenteux
Syndrome de Schnitzler
Syndrome d'hyperIgD
TRAPS

Ce tableau est proposé par Pouchot et Fautrel, dans le « Traité des maladies et syndromes systémiques ». [4]

L'élimination de ces diagnostics différentiels va reposer sur différentes investigations complémentaires :

– Maladies infectieuses : le bilan « minimal » à effectuer comporte des hémocultures et un examen cytbactériologique des urines (ECBU), puis en fonction des points d'appel cliniques d'autres prélèvements ou sérologies peuvent être pratiqués. [4]

– Maladies néoplasiques : il faut évoquer un lymphome malin en cas d'adénopathie isolée ou fixée et ne pas hésiter à recourir à une biopsie. De plus, certains syndromes paranéoplasiques de tumeurs solides peuvent mimer une MSA, notamment ceux des cancers épidermoïdes ORL ou bronchiques ou encore des adénocarcinomes mammaires. [4]

– Maladies systémiques : le tableau de présentation clinique d'une maladie de Still peut être difficile à différencier de celui de certaines maladies auto-immunes comme les vascularites, et plus particulièrement la péri-artérite noueuse. Il est également semblable à ceux des fièvres autosomiques dominantes à propos desquelles il faudra être vigilant. [4]

2- Critères diagnostiques

En l'absence de critère diagnostique spécifique de la MSA, différentes grilles de classification ont été proposées au cours des dernières décennies. Actuellement, celle qui est la plus utilisée mais également la mieux validée est celle de Yamaguchi *et al.* [10]:

Tableau 6 : Critères de classification pour la maladie de Still de l'adulte de Yamaguchi et al. [10]

Critères majeurs

- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, depuis une semaine ou plus
- Arthralgies, évoluant depuis deux semaines ou plus
- Eruption cutanée typique, maculeuse ou maculopapuleuse, non prurigineuse, rose saumon, survenant pendant les pics fébriles
- Leucocytose $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ avec plus de 80% de polynucléaires

Critères mineurs

- Pharyngite ou douleurs pharyngées
- Adénopathie et/ou splénomégalie confirmée à la palpation ou par échographie
- Atteinte hépatique : élévation anormale des transaminases et/ou des LDH attribuable à la maladie et non à une allergie/toxicité médicamenteuse
- Absence de facteur rhumatoïde (IgM sérique) et d'anticorps antinucléaires (en immunofluorescence)

Critères d'exclusion

- Absence d'infection, notamment de sepsis et de mononucléose infectieuse
- Absence d'affection maligne, principalement de lymphome malin
- Absence d'une autre pathologie rhumatismale, principalement la péri-artérite noueuse et les vascularites (atteintes extra-articulaires)

Le classement en maladie de Still de l'adulte nécessite la présence d'au moins cinq critères, dont au moins deux majeurs, et aucun critère d'exclusion.

Initialement, elle n'avait pas pour vocation d'être une grille de critères diagnostiques mais elle est pourtant utilisée comme telle. [4]

G- Evolution et pronostic

1- Histoire naturelle de la maladie

Nous l'avons vu, la maladie de Still de l'adulte peut se présenter sous une grande variété de formes cliniques, allant d'une fièvre isolée prolongée jusqu'à mimer une pathologie néoplasique. Le diagnostic en est donc complexe, parfois tardif.

Son évolution est également variable, le tableau clinique pouvant être dominé par les signes systémiques ou alors par les signes articulaires. [4] Les auteurs s'accordent pour décrire trois grandes formes évolutives à la MSA :

– La forme monocyclique : la maladie se résume en un seul et unique épisode, à la fois systémique et articulaire. Cette forme concerne 19 à 44 % des patients. Cette poussée unique peut se prolonger plusieurs semaines, la plupart des patients se trouvant en rémission en moins d'un an (durée moyenne 9 mois). [4-5]

– La forme intermittente : la maladie se manifeste alors par poussées successives, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Les symptômes dominants peuvent être articulaires et / ou systémiques. Cette forme concerne 10 à 41 % des patients. Les épisodes peuvent être variables en intensité, ils tendraient au fil du temps à être moins importants que l'épisode initial. [4-5]

– La forme permanente ou maladie chronique : dans ce cas, les symptômes sont dominés par les atteintes articulaires avec parfois recrudescence des symptômes systémiques. C'est lors de cette évolution que se rencontrent les atteintes articulaires destructrices. Cette maladie de Still chronique concerne 35 à 67 % des patients. [4-5]

Il n'existe à ce jour aucun facteur pronostique reconnu permettant de déterminer quelle sera l'évolution de la maladie. [4]

2- Pronostic fonctionnel

Les patients dont le pronostic fonctionnel est le moins bon sont ceux présentant des formes chroniques, et ce en raison des destructions articulaires probables. Ces patients, environ un tiers, décrivent plus fréquemment que les autres des douleurs, une gêne fonctionnelle ainsi qu'une altération de leur bien-être psychique. [4-5]

De manière plus générale, il semble que l'évolution de la maladie se fasse vers l'amélioration au fil du temps. [4]

3- Pronostic vital

Celui-ci est mis en jeu dans certaines formes systémiques, essentiellement du fait de la sévérité de l'atteinte hépatique combinée à une CIVD, voire à une défaillance polyviscérale. Dans la MSA, certains décès sont également survenus suite à des complications hématologiques, à un SDRA ou encore à l'issue du développement d'une amylose rénale.

Il faut également signaler les effets secondaires potentiels de certains traitements comme causes possibles de décès, notamment par le biais des complications infectieuses qu'ils engendrent. [4-5]

H- Traitement

Les différents traitements que nous allons décrire ci-après, ainsi que ceux dont il est question au chapitre IV, sont nommés par leur dénomination commune internationale ou DCI. La correspondance entre cette DCI et le nom commercial français de chaque molécule concernée se trouve en Annexe 2.

1- Traitements de la phase aiguë

α - Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS

Selon les études, 7 à 15% des patients seraient soulagés par les AINS seuls. [5] Nous distinguerons :

– L'acide acétylsalicylique ou aspirine : souvent prescrite en première intention, sa posologie doit être élevée pour être efficace, avec une répartition sur le nyctémère en quatre à six prises. [4]

– Parmi les autres AINS, aucun n'a démontré de supériorité en terme d'efficacité. L'indométacine a été largement utilisée, à des posologies élevées, comprises entre 150 et 250 mg/24 H. [4] En raison de vertiges occasionnés par la prise de cette molécule, le naproxène lui est maintenant préféré.

Compte tenu de la fréquence des perturbations biologiques hépatiques au cours de la maladie de Still de l'adulte, il faudra être particulièrement vigilant dans ce domaine, avec notamment une surveillance des fonctions hépatiques très régulière. Par contre, une discrète cytolysse ne constitue pas une contre-indication à l'usage des AINS, ce dernier pouvant même permettre la normalisation du bilan hépatique. [4]

β- Glucocorticoïdes

En pratique, le recours à leur utilisation est souvent nécessaire, 76 à 95 % des patients en ont reçu à un moment donné de leur maladie. Plus la forme de la maladie est sévère, plus le recours aux corticoïdes s'avère obligatoire. [5]

Ils sont très efficaces sur la fièvre et les symptômes systémiques et permettent d'améliorer les symptômes articulaires. Par contre, leur usage n'est pas un garant de l'arrêt de l'érosion articulaire. [4]

La molécule de référence est la prednisone, à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j. Il n'existe pas de consensus quant à la durée de cette posologie initiale ni quant aux modalités de sa décroissance.

La durée du traitement par corticoïdes est variable, allant de quelques semaines à plusieurs années, il y aurait nécessité de maintenir un traitement de fond chez un peu moins de la moitié des patients. [4-5]

Leur usage au long cours nécessite l'instauration de mesures préventives de l'ostéoporose. Dans ce domaine, la Haute Autorité de Santé recommande tout d'abord de mettre en place les mesures hygiéno-diététiques suivantes (www.has-sante.fr) :

- encourager une activité physique régulière ;
- s'assurer d'un apport vitamino-calcique suffisant, par le biais de l'alimentation voire en supplémentant les apports nutritionnels ;
- lutter contre le tabagisme et l'alcoolisme ;
- maintenir un poids et un IMC normaux.

En cas de corticothérapie par voie générale d'une durée supérieure à trois mois et pour une posologie d'équivalent prednisone supérieure ou égale à 7,5mg/j, il est indiqué de réaliser

une ostéodensitométrie osseuse. Si le T-score rachidien ou fémoral est inférieur à 1,5, un traitement préventif de l'ostéoporose devra être instauré. Les biphosphonates ont montré leur efficacité dans cette situation. .

2- Traitements de fond

En raison de la rareté de la maladie de Still de l'adulte, nous ne disposons pas de stratégies thérapeutiques validées par des essais thérapeutiques contrôlés. Les modalités de traitement dans les formes chroniques sont donc empiriques et reposent sur l'expérience antérieure de l'usage de ces molécules au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. [4-5]

Le recours à ces traitements de fond s'effectue lorsque les symptômes sont mal contrôlés par les corticoïdes, lorsque ceux-ci sont mal tolérés ou lorsqu'il est souhaitable d'en diminuer la posologie.

α- Méthotrexate

Il est le premier relais au traitement par corticoïdes. Il est efficace pour permettre une épargne cortisonique et il permet un bon contrôle des symptômes. Il n'est par contre pas prouvé qu'il empêche l'apparition ou l'évolution des lésions érosives. [4-5]

Il est utilisé à des posologies hebdomadaires de 7.5 à 15 mg. En cas de cytolysse hépatique, son utilisation n'est pas contre-indiquée mais nécessite une surveillance biologique attentive. [4]

β- Autres traitements de fond dits « conventionnels »

Le nombre de patients ayant bénéficié de ces traitements étant restreint, il est difficile d'avoir une idée de leur intérêt réel dans la MSA. [4] Lesdits traitements consistent en :

– Les sels d'or par voie intramusculaire ou per os : ils semblent efficaces pour 40% des patients mais présenteraient un risque de toxicité accrue au cours de la maladie de Still, avec notamment un risque majoré d'aplasie médullaire. [4]

– L’hydroxychloroquine a été largement utilisée, de même que la D-pénicillamine, la tiopronine. [4]

– La sulfasalazine : elle semble moins efficace et plus toxique dans la MSA. [4]

– Les immunosuppresseurs, à savoir le cyclophosphamide, l’azathioprine, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine. Avant l’apparition des biothérapies, ces traitements étaient employés dans les formes réfractaires de la maladie, notamment la ciclosporine en cas d’hémophagocytose ou de CIVD. [4]

γ- Les immunoglobulines intraveineuses

Elles semblent efficaces et peu toxiques, permettant de prolonger la période de rémission. Elles seraient d’autant plus efficaces qu’administrées précocement mais ce point reste soumis à caution. [4-5]

Leur posologie d’administration est de 2 g/kg en 2 à 5 jours, de manière mensuelle. [4]

δ- Les biothérapies

Etant donné qu’elles se sont montrées très efficaces dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, et comme il a été constaté au cours de la maladie de Still une production de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α , il semblait licite de proposer ces thérapeutiques aux patients atteints de MSA. De la même manière que pour les traitements de fond conventionnels, l’usage de ces biothérapies dans la MSA n’a pas fait l’objet d’essais thérapeutiques contrôlés et doit donc s’effectuer avec prudence. [4]

Ces traitements ont été proposés essentiellement aux patients dont la maladie restait active malgré l’usage d’une bithérapie par corticoïdes et méthotrexate. [5]

• Les anti-TNF- α

– Infliximab (Remicade®) : utilisé à la posologie de 3 à 5 mg/kg par voie intraveineuse, ses résultats semblent prometteurs sur des petites séries de patients. [4]

– Etanercept (Enbrel®) : utilisé à la posologie classique de 25 mg deux fois par semaine par voie sous-cutanée. Cette molécule a également permis une amélioration de la symptomatologie dans la majorité des cas. [4-5]

– Adalimumab (Humira®) : une seule utilisation connue, chez un patient ayant présenté une résistance aux deux autres anti-TNF- α , inefficace dans cette situation. [4]

L'inflixumab semble avoir une supériorité d'action sur l'etanercept. [4-5]

- L'inhibiteur de l'interleukine 1

L'anakinra est un inhibiteur recombinant du récepteur de l'interleukine 1, son nom commercial est Kineret®. Il a permis un contrôle rapide des manifestations articulaires et systémiques dans de petites séries de cas. [4]

- L'inhibiteur de l'interleukine 6

Le tocilizumab (ou atilizumab) est un anticorps anti-récepteur de l'IL-6 qui constitue une voie d'avenir. [4-6] Il est commercialisé en France, sous le nom de RoActemra® (Actemra® à l'étranger) uniquement depuis fin 2009, avec pour seule indication la polyarthrite rhumatoïde échappant aux autres traitements.

3- Autres traitements

α - Les antalgiques simples

Ils permettent uniquement le soulagement des symptômes sans aucune action sur l'évolutivité de la maladie mais ont toutefois leur intérêt en pratique quotidienne.

β - Les traitements locaux

Il s'agit essentiellement des injections intra-articulaires de glucocorticoïdes et des synoviorthèses. [4]

γ- Les traitements chirurgicaux

Lors des formes chroniques de la maladie, si l'évolution au niveau articulaire se fait sur le mode érosif, il est parfois nécessaire d'avoir recours au remplacement prothétique de l'articulation détruite. [4]

I- Stratégies thérapeutiques

Comme nous l'avons déjà signalé, la maladie de Still de l'adulte est une pathologie trop peu fréquente pour que son traitement puisse être déterminé par des essais thérapeutiques contrôlés. Les stratégies thérapeutiques qui sont proposées sont donc empiriques.

L'ensemble des auteurs s'accorde pour proposer, à la phase initiale de diagnostic de la maladie de Still, un traitement par AINS. En cas d'échec de celui-ci, Pouchot et Fautrel proposent de remplacer les AINS par la prednisone puis, en cas d'inefficacité de ce traitement ou de corticodépendance, par le méthotrexate. [4]

En cas de nouvel échec thérapeutique ou d'échappement, la discussion se porte alors sur l'instauration d'un traitement par anakinra ou par un anti-TNF- α . Avec l'émergence de ces biothérapies, la place des immunoglobulines par voie intraveineuse ainsi que celle des traitements « conventionnels » autres que le méthotrexate tendra à se réduire dans les années à venir.

Voici représentée ci-après la stratégie thérapeutique qu'ils proposent [4] :

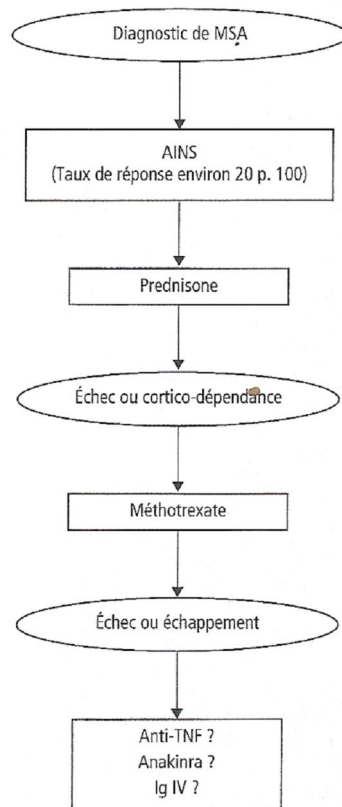


Figure 2 : Stratégie thérapeutique proposée par Pouchot et Fautrel au cours de la maladie de Still de l'adulte [4]

De manière un peu différente, Efthimiou *et al.* conseillent en première intention un traitement par méthotrexate associé à de faibles doses de corticoïdes et éventuellement à des AINS. En seconde ligne, ils adjoignent une biothérapie, à savoir un anti-TNF- α ou l'inhibiteur de l'interleukine 1. En cas d'échec, ils proposent alors d'introduire un traitement fond conventionnel : azathioprine, thalidomide, sels d'or, cyclophosphamide, ciclosporine. Ils envisagent également à ce niveau l'usage de l'inhibiteur de l'interleukine 6. [5]

J- Rappels sur l'arthrite juvénile idiopathique

Etant donné la proximité des manifestations cliniques de l'arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique et de la MSA, et étant donné que certaines MSA surviennent chez des patients ayant des antécédents d'arthrite juvénile idiopathique, nous nous permettons d'exposer brièvement les caractéristiques de cette forme juvénile de la maladie de Still.

L'arthrite juvénile idiopathique ou AJI, dénommée ainsi depuis 2001 et ancienne « arthrite chronique juvénile » ou « arthrite rhumatoïde juvénile », peut se présenter sous trois formes cliniques différentes. Sont ainsi décrites les formes à début polyarticulaire et les formes à début oligoarticulaire dans lesquelles les symptômes systémiques sont discrets voire inexistants. La troisième forme clinique d'arthrite juvénile idiopathique est à début systémique et correspond à la maladie de Still décrite à la fin du XIX^{ème} siècle. C'est cette forme que nous allons détailler dans les paragraphes suivants. [11]

1- Manifestations cliniques et biologiques

L'AJI dans sa forme systémique se définit par une arthrite précédée ou s'accompagnant d'une fièvre d'une durée d'au moins deux semaines, avec au moins une éruption fugace, des adénopathies, une hépato/splénomégalie ou un épanchement séreux. Elle survient avant 16 ans, parfois chez le tout petit enfant. [11]

La fièvre présente les mêmes caractéristiques que lors d'une MSA, l'éruption est également maculaire et fugace. [11]

Les signes articulaires peuvent apparaître secondairement, rendant alors le diagnostic compliqué à la phase initiale. L'existence d'une arthrite - et non d'une arthralgie - depuis au moins six semaines est nécessaire au diagnostic. Au début de la maladie, il s'agit le plus souvent d'une atteinte bilatérale des grosses articulations. [11]

Biologiquement, les mêmes éléments que lors de la MSA sont observés : hyperleucocytose à PNN, syndrome inflammatoire biologique marqué, absence d'auto-anticorps ou d'association HLA. L'association de l'hyperferritinémie à l'effondrement de sa fraction glycosylée est moins spécifique que chez l'adulte. [11]

2- Diagnostic et diagnostics différentiels

Comme pour la forme adulte, le diagnostic de maladie de Still est un diagnostic d'exclusion pour lequel nous ne disposons d'aucun critère diagnostique pathognomonique.

Les diagnostics différentiels se classent également en trois catégories : infections, néoplasies et maladies systémiques, avec des spécificités propres à l'enfant. Voici le tableau proposé par Quartier-Dit-Maire et Prieur [11] :

Tableau 7 : Diagnostics différentiels des formes systémiques d'arthrites juvéniles idiopathiques [11]

Chez les enfants de moins de 5 ans

- Diagnostics les plus courants
 - infections bactériennes
 - leucémie, neuroblastome
 - infection virale
- Affections plus rares
 - syndrome de Kawasaki
 - fièvres héréditaires récurrentes
 - syndrome de Blau
 - syndrome de Sweet
 - syndrome de Marschall

Chez les enfants de plus de 5 ans

- tous les syndromes décrits ci-dessus et
- rhumatisme articulaire aigu
- fièvre méditerranéenne familiale
- maladie de Behçet
- formes cutanées de périartérite noueuse
- syndrome de Castelman
- colopathies inflammatoires

Comme nous l'avons expliqué précédemment, il n'existe pas de critère diagnostique pathognomonique de l'arthrite juvénile idiopathique à forme systémique. Le diagnostic se fait donc grâce à un faisceau d'éléments cliniques et biologiques, la grille de référence actuelle est celle proposée par l'ILAR ou International League of Associations for Rheumatology.

Quartier-Dit-Maire et Prieur ont établi ce comparatif entre cette grille de critères diagnostiques et celle de Yamaguchi *et al.*, utilisée en pathologie adulte [11] :

Tableau 8 : Comparaison entre les critères de l'ILAR et les critères de Yamaguchi et al. pour le diagnostic des formes systémiques d'arthrites juvéniles idiopathiques et de la maladie de Still de l'adulte [11]

	Forme systémique d'AJI selon l'ILAR	Maladie de Still de l'adulte selon Yamaguchi et al.
Caractéristiques de la fièvre	Quotidienne pendant au moins 2 semaines	À au moins 39 °C pendant au moins 1 semaine (2)
Atteinte articulaire	Arthrite(s) pendant au moins 6 semaines	Arthralgie pendant au moins 2 semaines (2)
Signes cutanés	Éruption fugace (1)	Éruption maculaire non prurigineuse rose saumonée apparaissant surtout au moment de la fièvre (2)
Douleurs pharyngées	Non retenu	Oui
Atteinte séreuse	Oui (1)	Non retenu
Adénopathies	Oui (1)	Oui
Splénomégalie ou hépatomégalie	Oui (1)	Oui (hépatomégalie non mentionnée)
Hyperleucocytose	Non retenu	> 10 000/mm ³ (avec 80 p. 100 ou plus de PN) (2)
Augmentation des transaminases	Non retenu	Oui
Pas d'auto-anticorps	Non retenu	Oui
Exclusions	Psoriasis chez le patient ou un parent du premier degré Arthrite chez un garçon HLA-B27 positif débutant après 6 ans Spondylarthrite ankylosante Enthésite et arthrite Sacro-iliite Colopathie inflammatoire Syndrome de Fiessinger-Leroy Uvéite antérieure aiguë chez un parent du premier degré Présence de facteur rhumatoïde de type IgM à au moins 2 occasions à au moins 3 mois d'intervalle	Infections Mononucléose Néoplasie (en particulier lymphome) Maladie rhumatismale (notamment périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde avec signes extra-articulaires)
Le diagnostic est évoqué devant	Arthrite + fièvre + au moins un critère (1)	Au moins 5 critères, avec au moins 2 critères majeurs (2)

Nous pouvons constater dans cette grille de critères diagnostiques, dédiée à la pathologie infantile, des différences notables avec la grille de Yamaguchi *et al.* [10] : les auteurs de la grille n'ont retenu que deux critères majeurs (contre quatre pour la MSA), à savoir la fièvre et l'arthrite. La place des examens de laboratoire dans l'aide au diagnostic est moindre que chez l'adulte.

Les auteurs de ce comparatif soulignent néanmoins qu'une grille de critères diagnostiques commune à l'adulte et à l'enfant devrait voir le jour dans les années à venir, étant donné qu'il s'agit de la même maladie.

3- Evolution et pronostic

L'histoire naturelle de l'arthrite juvénile idiopathique à début systémique est identique à celle de la maladie de Still de l'adulte, à savoir une évolution sous forme monocyclique (une seule poussée), sous forme récurrente avec des périodes de rémission entre les poussées ou sous forme chronique. [11]

Le pronostic fonctionnel de la maladie de Still, comme chez l'adulte, est fonction de la sévérité de l'atteinte articulaire mais également des effets secondaires des thérapeutiques utilisées, notamment les corticoïdes. En effet, une corticothérapie au long cours chez l'enfant est source de retard de croissance, en plus des complications classiques que sont, entre autres, l'ostéoporose et la prise de poids. [11]

Pour ce qui est du pronostic vital, les complications les plus à craindre sont le syndrome d'hémophagocytose ou d'activation macrophagique, ainsi que l'amylose secondaire. [11]

4- Traitement

En première intention, il convient de proposer à ces enfants un traitement par AINS, sachant que l'indométacine peut être utilisée chez le grand enfant. En cas d'échec, la corticothérapie sera le traitement de premier choix, à des posologies élevées autour de 2 mg/kg/j. [11]

La place des autres immunosuppresseurs est discutable chez l'enfant étant donnés les risques que font encourir ces traitements sur le long cours, notamment en terme de stérilité. [11]

La place des biothérapies est de ce fait majeure chez l'enfant, avec en première ligne les anti-TNF- α . L'étanercept est le seul à avoir l'AMM dans cette indication chez l'enfant. L'anakinra ou anti-récepteur de l'interleukine 1 semble également très prometteur dans le domaine de la maladie de Still. [11]

A ces traitements de fond, il faut adjoindre si besoin les traitements antalgiques classiques ainsi que les traitements locaux et les mesures préventives telles que la kinésithérapie. [11]

III- Physiologie et immunologie de la grossesse

Afin de mieux cerner les éventuelles interactions entre la maladie de Still et la grossesse, nous nous proposons dans ce chapitre d'effectuer un bref rappel de la physiologie de la grossesse, à différents stades, et d'y adjoindre les données immunologiques correspondantes.

Les données immunologiques que nous détaillerons dans ce chapitre n'ont pas pour vocation d'être exhaustives. Nous nous sommes attachés à collecter les connaissances actuelles dans les domaines qui, compte tenu de ce que l'on sait sur la physiopathologie de la MSA, peuvent avoir un intérêt direct pour notre travail.

A- Ovulation et fécondation

1- Physiologie

L'ovulation est définie par la maturation d'un ovocyte et son expulsion de l'ovaire. Le stock des follicules primordiaux au niveau des ovaires est fixé dès la fin du septième mois de vie intra-utérine. Chaque follicule contient alors un ovocyte bloqué en prophase de division méiotique, il s'agit du follicule primordial. [12]

A la puberté, avec le démarrage de l'activité cyclique de l'hypothalamus et la sécrétion de FSH et LH par l'adéno-hypophyse, la croissance des follicules se poursuit jusqu'à son stade ultime : l'ovulation. [12]

A un instant donné, il existe dans un même ovaire des follicules à différents stades de croissance : follicules primaires, secondaires puis antraux. Le dernier stade est celui du follicule mature ou pré-ovulatoire qui renferme un ovocyte compétent. [12]

Suite au pic de libération de LH survenant à mi-cycle, le follicule mature subit ses dernières modifications. Il va croître jusqu'à faire saillie à la surface de l'ovaire et entraîner la rupture de la paroi ovarienne, trente-six heures après le pic de sécrétion de LH. Un ovocyte mature est alors expulsé de l'ovaire et capté par le pavillon de la trompe utérine : l'ovulation a eu lieu. [12]

Lorsque toutes les conditions favorables sont réunies, la progression de cet ovocyte et celle des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin va permettre la rencontre des gamètes au niveau de la jonction isthmo-ampullaire et aboutir à la fécondation. [12]

Pour que la fécondation ait lieu, il faut que les spermatozoïdes aient subi l'étape de capacitation, c'est à dire une transformation les rendant aptes à reconnaître la zone pellucide de l'ovocyte. Puis c'est l'étape de réaction acrosomique, permettant aux spermatozoïdes le franchissement de cette zone pellucide. [12]

La fécondation comporte à son tour deux phases : la reconnaissance ou fusion des membranes plasmiques des gamètes, puis l'activation, ou mise en route du premier cycle cellulaire. L'œuf ainsi formé va progresser dans la trompe pour rejoindre la cavité utérine, tout en débutant sa croissance et en poursuivant les cycles de division cellulaire. [12]

2- Immunologie

α- Immunologie générale

Afin de mieux percevoir les différents aspects immunologiques inhérents à la grossesse, nous effectuons au préalable quelques rappels [13] :

Le système immunitaire a pour but de défendre l'organisme contre les agressions. L'exercice de cette activité se fait grâce à l'action de différentes populations cellulaires. Nous nous intéresserons particulièrement aux lymphocytes, aux macrophages et aux cellules NK.

Parmi les lymphocytes, il faut distinguer les lymphocytes T des lymphocytes B. Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps, ils nous intéressent peu étant donnée l'absence d'auto-anticorps dans la MSA et la quasi-absence de leurs représentants au niveau utérin au cours de la grossesse, comme nous le verrons plus loin.

Les lymphocytes T se divisent en deux sous catégories : les lymphocytes T cytotoxiques ou CTL et les lymphocytes T auxiliaires ou « helper ». Parmi ces derniers, il existe là encore deux sous-groupes : les lymphocytes T auxiliaires interagissant avec les phagocytes mononucléaires, dont les macrophages, appelés lymphocytes Th1 et les

lymphocytes T auxiliaires qui interagissent essentiellement avec les lymphocytes B ou lymphocytes Th2.

Les cellules T exercent leur activité notamment en libérant des protéines solubles, appelées cytokines, qui servent de signaux de communication avec d'autres cellules. Ces cytokines, véritables médiateurs du système immunitaire, sont très variées dans leur type d'activité. Leur production dépend du milieu dans lequel évoluent les cellules qui les synthétisent.

Du spectre de cytokines présent dans un tissu va dépendre l'activation des lymphocytes T auxiliaires en Th1 ou Th2. De même, les lymphocytes T auxiliaires ne produisent pas les mêmes types de cytokines : les Th1 produisent notamment l'IL-2 et l'IFN- γ alors que les Th2 libèrent principalement les interleukines IL-4, IL-5 et IL-10 .

Par contre, ces deux populations cellulaires ne peuvent s'exprimer simultanément dans un même tissu puisque les cytokines dites Th1 inhibent l'action des Th2 et inversement. Par exemple, l'IL-4 dirige la réponse immunitaire vers la voie Th2 et ses effets dominent ceux de l'IFN- γ . [14] En ce qui concerne leur spectre d'activité, les cytokines de type Th1, par le biais notamment de l'IFN- γ , ont une activité pro inflammatoire ; alors que les cytokines Th2 ont une activité plus régulatrice avec l'action anti-inflammatoire de l'IL-10.

Parmi les autres cellules de l'immunité, les macrophages sont fortement représentés au niveau de l'utérus gravidique. La présence dans un tissu donné de cytokines Th1 va entraîner l'activation des macrophages, et de ce fait leur action de phagocytose ; ce qui corrobore l'activité pro inflammatoire des Th1. A l'inverse, la présence d'IL-10 aura pour conséquence de désactiver ces mêmes macrophages. Pour exercer leurs compétences cytotoxiques, les macrophages produisent à leur tour différentes cytokines telles que IL-6, IL-12, IL-18.

Pendant la grossesse, l'endomètre contient également des cellules NK, autre type de cellules immunitaires impliquées dans la cytotoxicité. Les cellules NK jouent un rôle clé au début de la réponse immunitaire aux pathogènes intracellulaires en grande partie par leur production d'IFN γ , qui active les macrophages et favorise la différenciation des cellules Th1.

L'activité des cellules NK est elle-même induite par diverses cytokines comprenant les IFN α et β , l'IL-15, l'IL-18 et l'IL-12 (produites par les cellules Th1 et les macrophages). Les

cellules NK sont à leur tour régulées négativement par des cytokines comme l'IL-10 et le TGF β (produites notamment par les cellules Th2).

β - Immunologie, ovulation et fécondation

Dans ces domaines, les données immunologiques sont récemment acquises et incomplètes. Il faut toutefois noter que :

– L'ovulation est associée à des phénomènes inflammatoires liés à la production d'interleukine 1 par les cellules de la granulosa (couche de cellules folliculaires avasculaires entourant l'ovocyte), sous l'effet des gonadotrophines. [12]

– Les cellules entourant l'ovocyte après l'ovulation, ainsi que l'œuf en période préimplantatoire, sont riches en lymphocytes T. Ces lymphocytes T produisent des taux importants d'interleukine-4 et de LIF (« Leukemia Inhibitory Factor », cytokine apparentée à l'interleukine 6). Ces cytokines appartiennent aux cytokines de type Th2 et ont un spectre d'activité plutôt anti-inflammatoire. Cette production autour de l'ovocyte pourrait être liée aux taux élevés de progestérone à ce moment du cycle et contribuer à créer un microenvironnement favorable au développement initial de l'embryon. [15]

– Certaines pathologies anovulatoires, d'étiologie indéterminée, ont certainement comme point de départ une réaction inflammatoire avec l'implication probable d'IFN- γ et de TNF- α , qui sont des cytokines pro-inflammatoires de type Th1. [16]

Nous constatons que l'ovulation, pour qu'elle soit un succès, semble résulter d'un équilibre fragile entre phénomènes pro- et anti-inflammatoires.

B- Implantation embryonnaire et placentation

1- Physiologie

L'implantation, ou nidation, est le phénomène au cours duquel l'œuf fécondé s'attache à l'endomètre maternel et le pénètre. [17]

Au moment de l'implantation, six jours après la fécondation, l'œuf fécondé a atteint le stade de blastocyste. Il est alors constitué de deux populations cellulaires distinctes : le trophoblaste, épithélium monostratifié externe entourant une cavité nommée blastocèle et l'amas interne, au sein du blastocèle, qui contribuera à la formation de l'embryon et des structures extra embryonnaires (amnios, vésicule ombilicale). [17]

Au sixième jour post-conceptionnel, le blastocyste va s'extraire de la membrane pellucide qui l'entoure et être capable de s'attacher à la muqueuse endométriale puis de l'envahir. [17]

Avant même la nidation, le trophoblaste se pluristratifie et se différencie :

- La couche interne formée de volumineuses cellules vacuolaires s'appelle le cytotrophoblaste.

- Les couches superficielles formées de grandes cellules multinuclées deviennent le syncytiotrophoblaste. Initialement homogène, il va se creuser de lacunes. Il est le responsable, du fait de ses propriétés protéolytiques, de l'érosion de l'épithélium et des capillaires endométriaux. [17]

Durant cette période, l'amas interne poursuit également sa différenciation et, à la fin de la deuxième semaine, l'embryon et ses annexes sont entièrement inclus dans l'endomètre. La gastrulation et la neurulation peuvent commencer. [17]

Pour ce qui concerne l'endomètre, lui aussi subit d'importantes modifications à ce stade de la grossesse. Au moment de la nidation, les cellules épithéliales ne se divisent plus et sont devenues sécrétoires ; les capillaires sanguins se dilatent et se congestionnent, les artérioles prennent une forme hélicoïdale. Lors de l'accolement du blastocyste à l'endomètre, l'épithélium de surface se modifie, favorisant ainsi l'adhésion du blastocyste.

Après cette adhésion, les cellules trophoblastiques pénètrent entre les cellules épithéliales dans le stroma endométrial. [17]

Dans la majorité des cas, le blastocyste s'attache à l'endomètre par son pôle embryonnaire à proximité d'un capillaire. Un accroissement précoce et localisé de la perméabilité vasculaire est observé, suivi d'un ensemble de modifications du stroma au voisinage du site d'implantation, appelé réaction déciduale. Cette réaction est caractérisée par

une prolifération et une différenciation des fibroblastes qui deviennent les cellules déciduales. Tout l'endomètre, excepté sa couche profonde, subit cette transformation déciduale ; il prend alors le nom de caduque. A ce niveau, les cellules du système immunitaire sont essentiellement des cellules NK utérines, pour 65 %, ainsi que des macrophages, pour 20 %. Les lymphocytes T sont également présents au niveau de la membrane déciduale, mais dans une moindre mesure ; alors que les lymphocytes B en sont absents. [17]

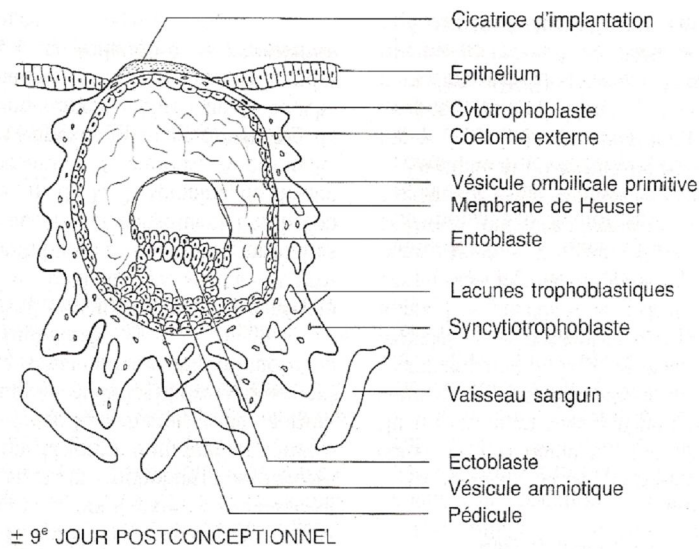


Figure 3 : Représentation schématique de l'évolution du blastocyste et de l'implantation dans la muqueuse utérine [17]

Le développement placentaire va se poursuivre dans les semaines suivant l'implantation. Ce développement va aboutir à la mise en place des villosités chorales, par le biais de la prolifération du trophoblaste. Ces villosités, à leur stade tertiaire c'est à dire définitif, contiennent un axe mésenchymateux lâche renfermant des capillaires, une couche cytotrophoblastique et une couche syncytiotrophoblastique externe.

La couche cytotrophoblastique est à l'origine de l'effraction de la déciduale jusqu'au myomètre utérin où va avoir lieu la colonisation des artères spiralées. C'est ainsi que se met en place la circulation utéro-placentaire artérielle. La circulation utéro-placentaire veineuse se fera quant à elle par ouverture des sinus veineux de l'endomètre dans la chambre intervillieuse.

Pour ce qui est de la circulation fœtale, la vascularisation des villosités placentaires est raccordée au système vasculaire de l'embryon par l'intermédiaire des troncs villositaires, comprenant chacun une artère et une veine. Ces troncs villositaires s'anastomosent pour former les vaisseaux ombilicaux (deux artères et une veine). [17]

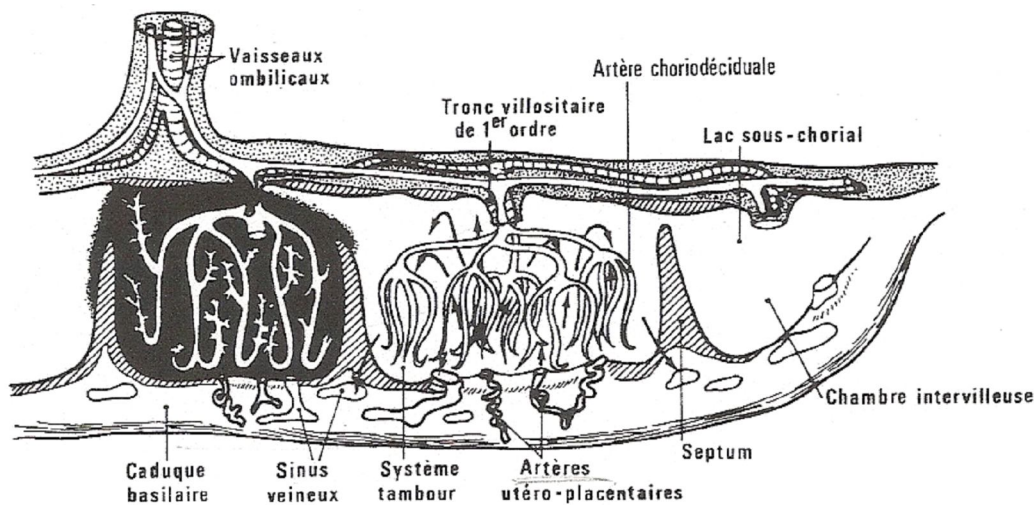


Figure 4 : Schématisation de la circulation placentaire [17-18]

2- Immunologie

α- L'hypothèse Th1-Th2

Au niveau immunitaire, la grossesse constitue un véritable défi puisque, pendant neuf mois, l'utérus gestant va accepter en son sein un organisme qui a un matériel génétique différent du sien pour moitié. L'absence de rejet par l'organisme maternel de cette semi-allogreffe fœtale a longtemps intrigué l'ensemble de la communauté scientifique.

Bien que tous les mécanismes impliqués dans ce phénomène ne soient pas encore complètement éclaircis, différentes études ont permis de mettre en évidence un processus immunologique expliquant cette tolérance immunitaire : il s'agit de « l'hypothèse Th1/Th2 ».

Il apparaît que le début de la grossesse s'accompagne d'une baisse de la réaction immunitaire de type Th1 avec diminution de la production, tant locale que systémique, d'IFN- γ ; ceci allant de pair avec une majoration de la réponse immunitaire Th2 par le biais de l'augmentation de la synthèse d'IL-10, également de manière systémique et locale, au niveau utérin. [16, 18]

Comme nous l'avons vu précédemment, la réponse immunitaire de type Th1 a une activité pro-inflammatoire, et est notamment impliquée dans les processus de rejets de

greffes ; alors que la synthèse d'interleukine 10 vise à contrecarrer ce phénomène. L'infléchissement en début de grossesse de la réponse immunitaire de type Th1 vers celle de type Th2 permettrait donc la tolérance immunitaire du fœtus par l'utérus gestant.

Ce switch d'une réaction Th1 vers une réaction Th2 semble s'effectuer sous l'influence de la progestérone, présente à des taux élevés au niveau de l'interface materno-fœtale en début de grossesse. Les lymphocytes T présents dans la paroi utérine produisent à ce moment des cytokines de type Th2, telle l'IL-4 et l'IL-10. Ces cytokines ont notamment pour rôle d'inhiber le développement et les fonctions des lymphocytes Th1 ainsi que ceux des macrophages, prévenant ainsi le rejet de la semi-allogreffe fœtale. En outre, l'IL-10 et l'IL-4 favorisent la production de progestérone par les cellules lutéales en début de grossesse, ce qui amplifie le mécanisme. [15]

En début de grossesse, l'interface immunitaire dominante est celle existant entre les cellules immunitaires maternelles et les cellules du trophoblaste fœtal au niveau de la membrane déciduale ; il s'agit donc essentiellement d'interactions locales. Contrairement à cela, à la fin de la grossesse, l'activité immunitaire prépondérante est celle établie entre les cellules immunitaires maternelles circulantes et les cellules du syncytiotrophoblaste, les interactions locales étant alors dominées par les interactions systémiques. [16]

Il apparaît également que les cellules périphériques et utérines communiquent entre elles et qu'une activité de type Th1 au niveau des lymphocytes T périphériques aurait pour conséquence de générer une activité de type Th1 au niveau des lymphocytes T utérins. Il en va de même s'il s'agit d'une réponse de type Th2. [18]

β - *Les cellules NK*

Au niveau de l'interface materno-fœtale, les cellules NK et les macrophages s'accumulent autour du cytotrophoblaste en début de grossesse.

Celui-ci exprime alors des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH peu usuels, encodant la synthèse d'antigènes HLA peu classiques. La synthèse des antigènes HLA, permettant habituellement la stimulation des lymphocytes T dans le but de générer une

réaction de rejet de greffe, n'a pas lieu au niveau de l'interface materno-fœtale du fait de cette expression atypique de certains gènes du CMH. [16]

Par contre, les antigènes HLA exprimés interagissent avec les cellules NK déciduales et ont le potentiel de contrôler le répertoire de cytokines qu'elles produisent. Ces interactions ont pour conséquences de prévenir l'activité cytotoxique des NK ainsi que de stimuler leur production de cytokines et de facteurs angiogéniques bénéfiques à l'invasion du trophoblaste, son implantation et à la placentation. [16]

Les NK déciduaux en début de grossesse sont alors les médiateurs de l'angiogenèse ainsi que de l'attraction du trophoblaste. Le contrôle qu'exercent les NK utérins (et non ceux du sang périphérique) sur l'invasion trophoblastique se fait notamment grâce à la libération d'IL-8 qui va se lier à des récepteurs exprimés par les cellules invasives du trophoblaste. [16]

Les cellules NK utérines n'utilisent donc pas leurs fonctions cytotoxiques en début de grossesse mais ont à la place des fonctions régulatrices, coopérant avec les cellules stromales et du trophoblaste pour assurer un développement placentaire de qualité. Dans ce contexte, les cellules NK et celles du trophoblaste interagissent par le biais de cytokines qui jouent un rôle majeur dans les processus inflammatoires, incluant IFN- γ et IL-12. [14] L'IFN- γ , initialement libéré par les lymphocytes Th1 activés, est également le moteur de l'activation des cellules NK. [14]

γ - Rôle de l'interleukine 18

Il a été constaté que l'interleukine 18, habituellement produite par les macrophages activés, est présente dans toute la membrane déciduale, et ce dès le quatrième jour de gestation. Elle est également présente, de manière un peu plus tardive, dans les cellules extravilleuses du trophoblaste. Au niveau sérique, son taux augmente dès le début de la grossesse et se majore jusqu'au moment de l'accouchement, puis reste élevé pendant les jours suivants. [19]

L'interleukine 18 a pour fonction d'induire la production d'IFN- γ par les lymphocytes T et par les cellules NK. L'IFN- γ est alors dans ce contexte une cytokine régulatrice impliquée

dans le remodelage des artères déciduales et donc dans l'établissement d'une vascularisation de qualité au niveau du site implantatoire, favorisant ainsi la placentation. [19]

L'IL-18 est de même responsable de l'activation des cellules NK au niveau de l'endomètre.

Il faut en outre savoir que, selon le milieu dans lequel elle évolue, l'IL-18 peut également induire une réponse de type Th2. [19]

Il est donc constaté que cette cytokine, qui a comme fonction première un rôle pro-inflammatoire, est présente et active tout au long de la grossesse. Une régulation étroite de sa production semble nécessaire, à la fois pour une implantation normale mais également pour assurer le bon développement de la grossesse. [19]

Ces différentes données illustrent la complexité des phénomènes immunologiques intervenant dans le déroulement d'une grossesse physiologique, notamment aux moments délicats que constituent l'implantation et la placentation.

L'hypothèse de la nécessité de l'infléchissement de la réponse immunitaire vers une réponse de type Th2 semble validée ; permettant alors, par une activité de type anti-inflammatoire, la tolérance immunitaire du fœtus au niveau utérin.

Il existe paradoxalement des éléments montrant qu'une réponse de type inflammatoire doit également avoir lieu localement, notamment pour assurer une bonne vascularisation placentaire.

C- Travail et accouchement

1- Physiologie

Les contractions du myomètre utérin vont permettre l'accouchement. Durant la grossesse, l'utérus est dans un état quiescent, présentant parfois des contractions de faible intensité. Le déterminisme de la parturition dépend de nombreux facteurs, notamment hormonaux et environnementaux. [12]

Lorsque la phase de travail débute, l'abaissement du seuil de contractilité des cellules musculaires lisses du myomètre utérin permet l'apparition de contractions intenses, régulières et coordonnées.

Ces contractions vont entraîner la dilatation et l'effacement du col de l'utérus, permettant alors le passage du fœtus. Sous l'effet des contractions utérines, l'expulsion peut alors avoir lieu. Elle sera suivie de la délivrance placentaire. [12]

Pour que les contractions utérines soient efficaces, il est nécessaire que les voies de signalisation, qui assuraient la relaxation du myomètre au cours de la grossesse, soient inhibées. De plus, la présence de facteurs stimulateurs des contractions utérines est indispensable au bon déroulement de l'accouchement. Nous citerons notamment les prostaglandines qui jouent un rôle fondamental dans le déclenchement du travail. L'ocytocine a également une fonction majeure puisqu'elle induit des contractions myométriales ainsi que la libération de prostaglandines. [12]

L'efficacité des contractions utérines est aussi dépendante d'une maturation préalable du col de l'utérus. Cette maturation s'effectue tout au long de la grossesse et se majore à l'approche du terme. Elle se déroule également sous l'influence des prostaglandines. [12]

2- Immunologie

Nous avons vu que le bon déroulement de la grossesse est corrélé à la régression de la réponse immunitaire Th1 pro-inflammatoire. Pourtant, il est également mis en évidence que la fin de la gestation s'accompagne d'une activation systémique du système immunitaire inné. Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes sanguins expriment alors des molécules indiquant l'existence d'une réponse inflammatoire systémique. [16]

Cette inflammation « normale » survenant en fin de grossesse se manifeste par la production de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-6, TNF- α et IL-12 ; sachant que l'IL-12 a pour fonction principale l'induction des cellules Th1. [13, 16]

Par ailleurs, l'activation systémique du système immunitaire inné va avoir pour effet de stimuler la phagocytose, par le biais des monocytes. Durant une grossesse physiologique, des microparticules de syncytiotrophoblaste sont relâchées dans la circulation maternelle

quotidiennement, surtout au cours du dernier trimestre et ce afin d'assurer le turn-over du tissu placentaire. Ces microparticules sont alors prises en charge et éliminées par les monocytes, avec pour résultat la production de TNF- α et d'IL-12, cytokines pro-inflammatoires. [16]

Au moment du travail et de l'accouchement, le rôle des cytokines pro-inflammatoires est également prépondérant. La fin de la phase de quiescence de l'utérus, marquant le début du travail, va de pair avec une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires présentes au niveau décidual, notamment les macrophages. Cette augmentation de synthèse concerne l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α .

L'action de ces cytokines va alors entraîner l'activation de l'utérus par le biais de :

- la synthèse de prostaglandines ;
- la diminution de la réceptivité utérine à la progestérone ;
- l'augmentation des concentrations intra-utérines de cortisol, elle-même responsable de la synthèse de prostaglandines. [20]

Ces phénomènes vont permettre l'apparition des contractions utérines et donc le début du travail et de l'accouchement.

D- Complications de la grossesse et inflammation

1- **Avortements spontanés à répétition**

Le syndrome des fausses couches ou avortements spontanés à répétition est défini comme la survenue de trois avortements spontanés avant 20 SA pour une même patiente. Pour 60 % de ces patientes, l'étiologie est indéterminée. [18]

Mais, si la survenue de ces avortements spontanés répétitifs n'est pas encore expliquée, certains éléments immunologiques permettent de fournir des pistes. En effet, il a été constaté des taux plus importants de lymphocytes Th2, au niveau de la membrane déciduale, en début de grossesse pour les femmes présentant une grossesse physiologique ; comparativement à celles souffrant de fausses couches répétitives. Le reflet en est une baisse de la production

d'IL-4 et d'IL-10 au niveau de l'endomètre de ces patientes, ces cytokines étant des cytokines Th2 à activité anti-inflammatoire. [15, 18]

Il semble également que les lymphocytes T, présents au niveau utérin, produisent plus de cytokines de type Th1, notamment l'IFN- γ , dans ce contexte d'avortements spontanés. [18] Cette donnée est toutefois controversée par certains auteurs. [15]

Pourtant, il apparaît que la synthèse excessive d'IFN- γ par les lymphocytes T utérins, en association avec le TNF- α et l'IL-1, conduise à l'apoptose du trophoblaste.

De même, dans un environnement inflammatoire, les macrophages utérins secrètent de forts taux d'IL-12, stimulant la production d'IFN- γ par les cellules NK et inhibant alors l'angiogenèse. Ces deux éléments peuvent aboutir à un défaut d'implantation responsable d'un avortement spontané. [14]

Les fausses couches répétitives, d'étiologie inexpliquée, semblent donc survenir, au moins en partie, lorsque l'environnement local présente une réponse inflammatoire exagérée ou un abaissement de la réponse anti-inflammatoire.

2- Prééclampsie

La prééclampsie est une complication détectée durant la deuxième moitié de la grossesse mais qui débute très probablement durant les premières étapes de la gestation. Elle se manifeste après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée et est cliniquement hétérogène. Alors que la fin de la grossesse assure la guérison de cette pathologie, la prééclampsie est une maladie dépendant du placenta avec à la fois des manifestations intra-utérines et des symptômes systémiques. Les signes les plus marquants sont l'hypertension artérielle maternelle et la protéinurie. En cas d'évolution défavorable, l'éclampsie met en jeu le pronostic vital maternel mais également fœtal. Elle concerne 3 à 5 % des grossesses. [14]

Bien que l'étiologie exacte de la prééclampsie soit encore méconnue, il existe au niveau physiopathologique un même dénominateur commun : une dysfonction endothéliale. Il est constaté également au cours de cette pathologie un échec de l'invasion du trophoblaste, une intolérance de la part du système immunitaire maternel ainsi qu'une réaction inflammatoire systémique intense. L'examen du placenta a donc permis de révéler que la pré-éclampsie est

associée à un échec de l'invasion et du remodelage de l'environnement maternel par les cellules du trophoblaste. Ce remodelage vasculaire défectueux a pour résultat une trop grande résistance vasculaire avec diminution de la perfusion placentaire. Les conséquences sont une hypoxie et un infarcissement placentaire avec libération de fragments placentaires et de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation maternelle, entraînant alors une activation endothéliale généralisée chez la mère et peut-être chez le fœtus. [14, 16]

Les débris d'apoptose du syncytiotrophoblaste, qui sont relargués dans la circulation maternelle de manière très augmentée au cours de la prééclampsie, sont responsables de l'activation des cellules immunocompétentes maternelles, à savoir les monocytes, les cellules NK, les lymphocytes T et B. Il en résulte alors une inflammation et une dysfonction endothéliale systémiques. [16]

Cette inflammation systémique est marquée par la libération de cytokines pro-inflammatoires, actives tant au niveau de l'interface materno-fœtale qu'au niveau de l'organisme maternel dans son entier. La production de hauts taux d'IL-18, mais aussi de concentrations élevées d'IL-12 par les macrophages, entraîne une importante synthèse d'IFN- γ par les cellules NK. L'IFN- γ est alors responsable de la réaction inflammatoire systémique intense constatée au cours de la prééclampsie. Mais il est également l'une des causes, lorsque son taux est trop élevé, d'une inhibition de l'angiogenèse au niveau de l'interface materno-fœtale. [14, 16]

Dans ce contexte d'inflammation systémique, il a également été constaté, au cours de la prééclampsie, une hyper-expression et production de TNF- α et d'IL-1, aussi bien au niveau placentaire que systémique. Ces deux cytokines entraînent des modifications structurelles et fonctionnelles des cellules endothéliales, avec pour conséquence les manifestations cliniques observées dans la prééclampsie. [14]

En même temps que ces réactions inflammatoires apparaissent, il est mis en évidence une diminution de la synthèse des cytokines IL-10 et IL-4 aux niveaux sanguin et/ou local. De ce fait, la physiopathologie de la prééclampsie semble être caractérisée par une diminution de la réponse immunitaire de type Th2, présente au cours des grossesses physiologiques, et par une prépondérance de la réponse immunitaire de type Th1, allant de pair avec l'inflammation systémique constatée. [14, 16, 18]

3- Prématurité

La prématurité est définie comme la survenue de la naissance avant le terme de 37 SA. Elle concerne 6 à 10 % des naissances en France. [21]

Nous avons vu précédemment que le déroulement physiologique du travail fait intervenir la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1 β , IL-6, IL-8 et TNF- α . Si l'activation des cellules immunitaires à l'origine de la synthèse de ces cytokines intervient de manière trop précoce, alors les risques d'accouchement prématuré sont élevés. [20]

C'est ce qui est constaté notamment en cas d'infection du tractus génital maternel. Ces infections sont associées à une production majorée des cytokines précitées tant au niveau périphérique qu'au niveau du liquide amniotique. [18]

Mais il semble également que, en dehors de toute infection maternelle, la prématurité soit associée à une augmentation de la synthèse par le placenta d'IL-1, IL-6 et IL-8. [18]

Une partie des naissances prématurées pourrait donc être également le résultat de la survenue d'une réaction inflammatoire inappropriée.

IV- Traitements anti-rhumatismaux et grossesse

Ainsi que nous l'avons exposé lors du chapitre II, le traitement de la maladie de Still de l'adulte n'est pas toujours aisé, du fait de l'absence de consensus thérapeutique lié à la rareté de la pathologie. L'association d'une grossesse à la MSA complique encore la situation. En effet, il faut non seulement réussir à juguler l'évolution de la maladie, mais aussi ne pas nuire au développement du fœtus. C'est pourquoi nous nous proposons de faire le point sur l'utilisation, pendant la grossesse, des traitements employés lors de la MSA.

A- Traitements de la phase aiguë

1- Antalgiques

α- Antalgique de niveau 1 : le paracétamol

Il est l'antipyrétique et l'antalgique de référence pendant la grossesse. Il doit toujours être utilisé en première intention. Les doses optimales de 4g/j peuvent être prescrites. L'allaitement est compatible avec un traitement par paracétamol. [22-23]

En pratique, il sera utilisé à la phase initiale de la maladie, avant que le diagnostic ne soit posé mais il sera alors insuffisant pour juguler seul les symptômes et l'évolution de la maladie. Il pourra par la suite être proposé en traitement d'appoint en cas de douleurs résiduelles d'allure mécanique.

β- Antalgiques de niveau 2

En ce qui concerne le tramadol, son usage est déconseillé chez la femme enceinte (sauf de manière très ponctuelle au 2^{ème} trimestre) ainsi qu'au cours de l'allaitement. [22-23]

Les dérivés codéinés peuvent être prescrits de manière ponctuelle avec un profil de sécurité satisfaisant à partir du 3^{ème} mois de grossesse. De manière plus générale, tous les dérivés opiacés risquent de majorer la constipation « physiologique » de la grossesse. Leur

consommation chronique au cours du dernier trimestre de grossesse peut être responsable d'un syndrome de sevrage fœtal à la naissance. [22-23]

γ- Antalgiques de niveau 3 : les morphiniques

Ils sont à utiliser avec précaution au cours de la grossesse en raison de leur implication dans la survenue d'un retard de croissance intra-utérin. [22] Là encore, il peut exister un syndrome de sevrage fœtal à la naissance. [22-23] L'allaitement est contre-indiqué avec la prise quotidienne de médicaments morphiniques. [23]

2- Aspirine

Si l'on se réfère aux données du Vidal, l'aspirine pourrait être utilisée en traitement ponctuel durant les deux premiers trimestres de grossesse mais pas en traitement chronique si la posologie est supérieure à 150 mg/j. Sa prescription est contre-indiquée lors du troisième trimestre de grossesse ainsi qu'au cours de l'allaitement. [23]

En pratique clinique, l'aspirine peut être utilisée à posologies élevées jusqu'à 32 SG. Ensuite, le risque de fermeture du canal artériel nécessite que ce traitement soit interrompu. De faibles doses d'aspirine peuvent toutefois être poursuivies jusqu'au terme. [24-25] Selon les données du CRAT, la prescription de posologies d'aspirine supérieures ou égales à 500 mg/j est contre-indiquée après 24 SA. Ceci semble peu utile dans la MSA où des doses élevées d'aspirine sont nécessaires pour contenir la maladie.

3- Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens

Leur prescription est possible au cours des deux premiers trimestres de grossesse. Leur utilisation entraînant un risque accru de fermeture prématurée du canal artériel et d'altération de la fonction rénale pour le fœtus, leur usage est contre-indiqué durant le dernier trimestre de grossesse. [23-25]

Il faut cependant faire exception des inhibiteurs des cyclo-oxygénases de type 2, ou anti-COX 2, dont l'utilisation est contre-indiquée tout au long de la grossesse. [24-25]

En pratique, il faut privilégier l'emploi de molécules à demi-vie courte, à de faibles posologies et pendant une durée la plus brève possible. [22]

4- Glucocorticoïdes

Parmi les glucocorticoïdes, il faut privilégier la prescription de prednisone lors de la grossesse et pour une indication thérapeutique maternelle. En effet, sa demi-vie courte et son faible passage placentaire en font une molécule de référence dans ce contexte. [22-25]

Les données du Vidal aussi bien que l'expérience clinique soulignent l'absence de risque tératogène pour le fœtus. Cependant la prise de glucocorticoïdes durant la grossesse peut être responsable d'un RCIU modéré. Les risques maternels sont dominés par le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle avec possibilité de prééclampsie. [22-25]

L'allaitement peut être envisagé pour de faibles doses de prednisone. Par contre, les données du Vidal le contre-indiquent en cas de posologies élevées. En pratique, les experts recommandent de différer l'allaitement de quatre heures après la prise de plus de 40 mg de prednisone. [24] Le CRAT émet la même recommandation à partir de 50 mg.

Concernant la prévention de l'ostéoporose cortisonique, les mêmes mesures préventives que pour la population générale doivent être instaurées, comme nous l'avons détaillé au chapitre II. L'usage des biphosphonates est cependant contre-indiqué au cours de la grossesse. [23, 24]

B- Traitements de fond

1- Traitements conventionnels

α- Méthotrexate

Les données d'autorisation de mise sur le marché du Vidal autant que les avis d'experts et l'expérience clinique sont unanimes : l'utilisation du méthotrexate est à proscrire durant la grossesse, cette molécule ayant des effets tératogènes. [22-25]

Il est en outre indiqué de s'assurer de la prescription d'une contraception efficace durant la durée du traitement. En cas de désir de grossesse, il est conseillé d'arrêter le traitement par méthotrexate trois mois avant la conception. [22-25] Sur ce point, l'avis du Centre de Référence sur les Agents tératogène diffère : la conception peut s'envisager dès la fin du traitement par méthotrexate. Une prévention de la carence en folates est à instaurer en période pré-conceptionnelle ainsi qu'au début de la grossesse. [22-25]

Son utilisation n'est pas compatible avec l'allaitement. [22-25]

β- Hydroxychloroquine

Lorsqu'une patiente bénéficie d'un traitement par hydroxychloroquine avant sa grossesse, il est envisageable de le maintenir lors de la gestation. [22-25]

Le Vidal souligne les risques potentiels d'oculo- ou d'ototoxicité pour le fœtus, d'anomalies du développement. [23] En pratique clinique, son usage semble ne pas poser de problème. [22, 24-25]

De même, il n'existe pas d'AMM permettant l'allaitement au cours d'un traitement par hydroxychloroquine. [23] Cependant, les avis de certains experts fondés sur la pratique clinique considèrent l'allaitement comme envisageable dans ce contexte. [22, 24-25]

γ- Sulfasalazine

Son utilisation est envisageable au cours de la grossesse, il faudra toutefois veiller à rechercher la posologie minimale efficace. [22-25]

Dans le Vidal, il est spécifié que lorsque des posologies élevées sont nécessaires, le fœtus devra bénéficier d'une surveillance échographique rénale mensuelle. [23] Pour les cliniciens, la posologie ne devrait pas dépasser 2g/j afin de prévenir une éventuelle neutropénie fœtale. ([24]

Son délai d'action étant de trois mois, elle peut servir de relais au méthotrexate mais il faudra alors prévoir cette substitution thérapeutique avant la conception. [22] Il faudra également penser à instaurer une supplémentation en folates en période pré-conceptionnelle et au début de la gestation. [24-25]

Les données du Vidal permettent d'envisager l'association de ce traitement à l'allaitement après un mois de vie pour le nouveau-né. [23] En pratique, l'allaitement est concevable dès la naissance si le bébé naît à terme et en bonne santé. [24-25]

δ- Cyclophosphamide

Son utilisation est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement, en raison de ses effets tératogènes. [22-25]

Il s'agit d'une molécule gonadotoxique, il faudrait donc envisager des mesures de préservation de la fertilité avant de débiter sa prescription. Une contraception efficace est nécessaire pour toute patiente traitée par cyclophosphamide. Les essais de conception doivent être distants de trois mois avec l'arrêt du traitement. [24] Cependant, d'après le CRAT, la conception serait envisageable dès l'arrêt du cyclophosphamide.

ε- Azathioprine

En raison des résultats des tests de toxicologie préclinique, les données du Vidal indiquent qu'une suspension du traitement est souhaitable si la pathologie maternelle le permet. [23] En pratique, lorsque son usage est indiqué, l'azathioprine peut être prescrite durant la grossesse, sans risque malformatif majeur pour le fœtus. [22-25] Son utilisation doit toutefois se limiter à des posologies ne dépassant pas 2mg/kg/j. [24] Le CRAT fait part du risque majoré de survenue d'infection materno-fœtale du fait d'un traitement par azathioprine pendant la grossesse, notamment à cytomégalovirus.

Sa prescription n'est pas compatible avec l'allaitement. [23-25]

ζ- *Mycophénolate mofétil*

En raison de risques tératogènes, son utilisation est contre-indiquée durant la grossesse ; il en va de même au cours de l'allaitement. [22-25]

Sa prescription ne devrait s'effectuer que sous couvert d'une contraception efficace pour la patiente. Il doit être interrompu six semaines avant la conception. [23-24]

η- *Ciclosporine*

Son utilisation peut être maintenue durant la grossesse, à la posologie la plus faible possible. [22-25] Les risques encourus par le fœtus sont essentiellement un retard de croissance intra-utérin et/ou une naissance prématurée. [22]

Durant un traitement par ciclosporine, il faudra particulièrement surveiller la tension artérielle et la fonction rénale de la femme gestante. [24]

L'allaitement est contre-indiqué durant la prise de cette molécule d'après le Vidal et l'avis d'experts internationaux. [22-25] Par contre, selon les données du CRAT, il serait envisageable.

θ- *Sels d'or*

Leur utilisation est proscrite par le Vidal au cours de la grossesse ainsi que lors de l'allaitement. [23]

ι- *Chlorambucil*

Là encore, la prescription est contre-indiquée par le Vidal au cours de la grossesse en raison du risque tératogène induit par ce traitement. Il en va de même pour l'allaitement. [23]

2- Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Leur utilisation durant la grossesse est envisageable, de même qu'au cours de l'allaitement. [23-24]

3- Biothérapies

α- Anti-TNFα

Les données sur l'usage de ces molécules durant la grossesse étant peu nombreuses, la prudence reste de mise.

Selon le Vidal, l'utilisation des anti-TNFα durant la grossesse et l'allaitement est contre-indiquée. Il est préconisé de poursuivre une contraception pendant six mois après l'arrêt d'un traitement par infliximab, cinq mois pour l'adalimumab. [23]

Deux articles récents soulignent l'apparente absence de majoration du risque de survenue d'effets négatifs durant la grossesse, autant pour la mère que pour le fœtus, chez les femmes exposées aux anti-TNFα. Les auteurs soulignent toutefois les biais qui entourent ces conclusions (différents anti-TNFα, différentes posologies, association à d'autres traitements, terme de la grossesse auquel l'exposition a eu lieu). Il faudra donc attendre de disposer de plus amples données pour acquérir des certitudes dans ce domaine. [25-26]

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, l'utilisation des anti-TNFα est envisageable pendant la grossesse en l'absence d'autre option thérapeutique pertinente pour l'état de santé maternel. La dernière administration d'infliximab est alors à programmer au plus tard au début du troisième trimestre. L'allaitement n'est pas incompatible avec ces traitements.

β- Inhibiteur de l'interleukine 1

Il n'existe aucune donnée concernant la prescription d'anakinra au cours de la grossesse ou de l'allaitement. [23-24, 26]

Un cas clinique de grossesse s'étant bien déroulée sous anakinra a été décrit. Il n'a été constaté aucun effet secondaire, que ce soit chez la mère ou le fœtus. [27] Bien entendu, ce seul exemple ne permet pas de justifier la prescription de ce traitement au cours de la grossesse.

γ - Inhibiteur de l'interleukine 6

La commercialisation de cette molécule remonte, comme nous l'avons vu, à fin 2009. Il n'existe, là encore, pas de donnée autorisant l'utilisation de cette molécule au cours de la grossesse.

C- Traitements locaux

Les soins de kinésithérapie peuvent être poursuivis durant la grossesse.

En ce qui concerne le recours éventuel à une infiltration intra-articulaire de corticoïdes, il est possible durant la grossesse comme au cours de l'allaitement. [23]

D- Synthèse et stratégie thérapeutique

Nous proposons, suite aux éléments précédents, ces tableaux récapitulatifs des indications des traitements anti-rhumatismaux au cours de la grossesse et de l'allaitement, en commençant par les médicaments utilisés en phase aiguë :

Tableau 9 : Traitements de la phase aiguë de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse

Molécule	Prescription pendant la grossesse			Prescription pendant l'allaitement
	Vidal	Expérience clinique	CRAT	Vidal Exp. clinique CRAT
Paracétamol	autorisée			autorisée
Tramadol	contre-indiquée	contre-indiquée	lui préférer la codéine	contre-indiquée
Codéine	autorisée à partir du 3^{ème} mois	autorisée à partir du 3^{ème} mois	autorisée	contre-indiquée
Morphiniques	envisageable	envisageable	envisageable	contre-indiquée
Aspirine	-autorisée en traitement chronique pour une posologie < 150 mg/j au cours des 2 premiers trimestres -contre-indiquée à partir du 3 ^{ème} trimestre	-autorisée quelle que soit la posologie jusque 32 SG -après 32 SG, uniquement de faibles posologies (<160mg) sont envisageables	-autorisée en traitement chronique au cours des 2 premiers trimestres -après 24 SA, seules des posologies < 500 mg sont envisageables	contre-indiquée
Autres AINS	-autorisée pour la plupart au cours des deux premiers trimestres -contre-indiquée pour les anti-COX2	-autorisée pour la plupart au cours des deux premiers trimestres -contre-indiquée pour les anti-COX2	-indométacine à éviter avant 24 SA, -contre-indiquée après	contre-indiquée
Glucocorticoïdes : prednisone	autorisée	autorisée	autorisée	-Vidal : contre-indiquée pour des posologies élevées -Exp. clinique et CRAT : autorisée

NB : Exp. clinique : expérience clinique

Concernant les traitements de fond, nous proposons ce tableau récapitulatif :

Tableau 10 : Traitements de fond de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse

Molécule	Prescription pendant la grossesse			Prescription pendant l'allaitement		
	Vidal	Expérience clinique	CRAT	Vidal	Expérience clinique	CRAT
Méthotrexate	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée
Hydroxy-chloroquine	autorisée	autorisée	autorisée	contre-indiquée	possible	possible
Sulfasalazine	autorisée	autorisée	autorisée	autorisée un mois après la naissance	autorisée dès la naissance	
Cyclo-phosphamide	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée	
Azathioprine	autorisée	autorisée pour une poso. < à 2g/j	autorisée	contre-indiquée	contre-indiquée	
Mycofénolate mofétil	contre-indiquée	contre-indiquée	contre-indiquée au premier trimestre	contre-indiquée	contre-indiquée	
Ciclosporine	autorisée à la posologie minimum efficace	autorisée à la posologie minimum efficace	autorisée	contre-indiquée	contre-indiquée	autorisée
Sels d'or	contre-indiquée			contre-indiquée		
Chlorambucil	contre-indiquée			contre-indiquée		
IgIV	autorisée	autorisée		autorisée	autorisée	
Anti-TNFα Anakinra Tocilizumab	contre-indiquée	contre-indiquée	possible	contre-indiquée	contre-indiquée	possible

Si l'on se réfère aux différentes stratégies thérapeutiques proposées pour lutter contre la maladie de Still de l'adulte au chapitre II, nous pouvons en proposer l'adaptation suivante pour ce qui est de la grossesse :

Diagnostic de MSA ou récurrence au cours d'une grossesse



Prednisone

Voire AINS selon le terme



Si échec ou corticodépendance:

-hydroxychloroquine

-azathioprine

-ciclosporine

Figure 5 : Proposition d'une stratégie thérapeutique de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse

La place des immunoglobulines par voie intraveineuse reste à définir, elles sont une alternative possible au cours de la grossesse.

Compte tenu de son délai d'action, l'instauration de la sulfasalazine lors d'une grossesse ne peut s'envisager au moment du diagnostic ou lors d'une récurrence.

Par contre, comme nous l'avons vu précédemment, sa prescription pourra être envisagée en période pré-conceptionnelle si la patiente fait part de son désir d'enfant et que son traitement, à ce moment là, est incompatible avec une grossesse.

La place des anti-TNF α reste à préciser compte tenu des avis contradictoires et du peu de recul dont nous disposons concernant leur usage au cours de la grossesse.

V- Maladie de Still de l'adulte et grossesse : aspects cliniques

Suite aux éléments théoriques que nous venons de développer, nous allons maintenant détailler les données cliniques concernant la patiente dont le vécu médical est à l'origine de ce travail. Ensuite nous exposerons ce que nos recherches ont permis de mettre en évidence au niveau de la littérature internationale, concernant l'association maladie de Still de l'adulte et grossesse.

A- Cas clinique

La patiente, mademoiselle L., est née en mars 1968, d'une grossesse gémellaire hétérozygote. Ses antécédents médicaux au moment du diagnostic de maladie de Still consistent en :

- appendicectomie ;
- allergie au PENGLOBE® ;
- tabagisme actif.

1- Début de la maladie de Still de l'adulte

Début avril 1989, alors qu'elle réside en région parisienne, Mlle L. présente un épisode de pollakiurie associé à une hématurie, sans fièvre. Suite à la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines, la patiente est placée sous antibiothérapie (Pipram®).

Deux jours après cet épisode, le 4 avril, elle présente une douleur lombaire d'apparition brutale avec une arthrite clinique du genou droit. Au cours des jours qui suivent, d'autres atteintes articulaires apparaissent : les chevilles, le genou gauche, les mains.

Une semaine après les premiers symptômes, la patiente est hospitalisée au Centre de Diagnostic de l'Hôtel Dieu de Paris en raison d'une impotence fonctionnelle importante. Le tableau clinique associe alors une fièvre, des myalgies, des manifestations articulaires inflammatoires intéressant essentiellement les genoux et les chevilles ainsi qu'une éruption maculeuse des paumes des mains.

La patiente est alors placée sous anti-inflammatoires et antalgiques, les signes articulaires régressent rapidement.

Le lendemain de son admission, il ne persiste qu'une discrète augmentation de chaleur du genou droit. L'examen clinique ne permet pas de retrouver d'éruption ni d'angine, les aires ganglionnaires sont libres, il n'existe pas de splénomégalie. Les signes urinaires initiaux ont disparu.

Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire avec une VS élevée à 120 mm à la première heure. Ce syndrome inflammatoire est associé à une hyperleucocytose à 28 000/mm³ à majorité de polynucléaires neutrophiles (90 %). Il existe également une leucocyturie à 700/mm³ avec une protéinurie à 500 mg/24H, la fonction rénale étant par ailleurs normale.

Les différentes hypothèses diagnostiques sont alors :

- une infection urinaire avec manifestations inflammatoires articulaires réactionnelles ;
- un rhumatisme post-infectieux, notamment un rhumatisme gonococcique ;
- une pyélonéphrite avec abcédation rénale.

Dans les jours qui suivent, le tableau clinique se complète d'une angine avec présence de streptocoques hémolytiques du groupe C au niveau de la gorge. La patiente est fébrile à 40°C, fièvre fluctuante. Elle présente en outre une douleur inspiratoire calmée par l'antéflexion.

Le syndrome inflammatoire biologique est toujours marqué, l'hyperleucocytose est majorée à 40 000/mm³ avec 90% de PNN. La réalisation d'un électro-cardiogramme met en évidence un sous-décalage évocateur de péricardite.

Malgré la prescription de pénicilline, de méticilline et d'aminoside, Mlle L. reste fébrile et est transférée en service de réanimation le 16 avril.

A l'admission en service de réanimation, la fièvre est toujours présente entre 39 et 40°C, la patiente se plaint de polymyalgies et polyarthralgies, il n'existe pas d'arthrite vraie. Cliniquement, il persiste une pharyngite ainsi que les douleurs inspiratoires précédemment décrites. Par contre, l'examen ne montre pas d'hépto-splénomégalie.

L'échographie cardiaque réalisée met en évidence un mince décollement péricardique. La NFS est inchangée, le bilan hépatique est normal. L'ECBU est normal, la douzaine d'hémocultures réalisées est négative. La patiente est hypoxique à 70 mmHg, normocapnique. Compte tenu de l'absence d'argument pour un processus infectieux, l'antibiothérapie est stoppée.

Les hypothèses diagnostiques sont à ce stade :

- une maladie de Still ;
- une polymyosite ;
- un lupus érythémateux disséminé.

Toutefois, la normalité des CPK, l'importance de l'hyperleucocytose et l'ensemble des éléments cliniques permettent de poser de manière quasi-certaine le diagnostic de maladie de Still de l'adulte.

La patiente bénéficie alors d'un traitement par aspirine à la posologie de 4 g/j. Les arthralgies et les myalgies régressent, il ne persiste qu'un fébricule à 38°C.

D'autres investigations complémentaires sont réalisées avec un bilan immunologique comprenant notamment le dosage des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-DNA, un fond d'œil, une scintigraphie pulmonaire, une biopsie bronchique. Ces examens sont normaux. Par contre, il existe un syndrome restrictif pulmonaire avec troubles de la diffusion d'après les résultats du test de diffusion au CO exécuté. La patiente bénéficie aussi d'un lavage broncho-alvéolaire mettant en évidence 537 000 cellules, à majorité de macrophages, sans argument pour un phénomène infectieux.

Au total, il s'agissait donc d'un tableau clinique associant, en une vingtaine de jours :

- des arthralgies ou arthrites ;
- une fièvre élevée et hectique ;
- une éruption maculeuse fugace ;
- une pharyngite ;
- une dyspnée avec péricardite ;
- une hypoxie avec syndrome restrictif et troubles de diffusion.

Ce tableau clinique se complète au niveau biologique d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, avec syndrome inflammatoire sévère. Il n'existe pas de signe de sepsis, le bilan immunologique est normal.

En 1989, les médecins ayant pris en charge Mlle L. concluent donc à une maladie de Still de l'adulte et instaurent une corticothérapie. La patiente reçoit tout d'abord un bolus de méthylprednisolone (Solumédrol®) puis un traitement per os par prednisone (Cortancyl®) est débuté. Les symptômes cliniques ainsi que les anomalies biologiques se corrigent rapidement, la patiente sort de réanimation le 28 avril 1989. La posologie de prednisone est de 30 mg matin et soir soit 1 mg/kg/j.

Les comptes-rendus d'hospitalisation dont nous disposons ne détaillent pas tous les résultats des examens, notamment biologiques, dont a bénéficiés la patiente. Toutefois, en se fiant aux données cliniques et paracliniques communiquées, et en les confrontant aux critères diagnostics de Yamaguchi [10], le diagnostic de maladie de Still de l'adulte paraît conforme. La patiente présente en effet, en 1989, quatre critères majeurs (fièvre, arthralgies, éruption maculeuse, hyperleucocytose à PNN) ainsi que deux critères mineurs (pharyngite, bilan immunologique normal), sans critère d'exclusion.

2- Evolution de la maladie de Still de l'adulte

Suite à l'instauration d'une corticothérapie à hautes doses, l'évolution clinique a été rapidement favorable, comme nous l'avons vu. En juin 1989, la fatigabilité s'est améliorée, la posologie de prednisone était alors à 20 mg/j.

Elle a pu être abaissée jusqu'à 15 mg/j. La patiente a alors présenté, en juillet 1989, une récurrence de sa maladie de Still ayant nécessité une nouvelle hospitalisation. Le tableau clinique était marqué par des polyarthralgies intéressant les genoux, les hanches, les poignets ; associées à une fièvre à 40°C. Mlle L. a aussi présenté lors de cette occurrence une éruption fugace de la paume des mains. Le bilan biologique réalisé objectivait un syndrome inflammatoire avec une VS à 82 mm à la première heure ainsi qu'une hyperleucocytose à $27\ 600/\text{mm}^3$. La recherche d'une pathologie infectieuse, le dosage des anticorps anti-nucléaires et des facteurs rhumatoïdes se sont avérés négatifs. Un scanner thoracique a été réalisé, il était sans anomalie. La posologie de prednisone a donc été à nouveau majorée à 30 mg/j, permettant de contrôler l'évolution des symptômes.

Dans le même temps, la patiente a bénéficié d'un contrôle spirométrique qui retrouvait le syndrome restrictif pulmonaire connu, associé à un syndrome obstructif périphérique. Les troubles de la diffusion s'étaient par ailleurs normalisés.

L'évolution de la maladie a été marquée dans l'année suivante par des accès d'arthralgies obligeant à chaque fois à une hausse de la posologie de prednisone. Puis cette posologie pouvait à nouveau être diminuée en fonction de l'évolution des douleurs.

Alors que la prednisone avait pu être diminuée à 12.5 mg quotidiennement, Mlle L. a présenté en septembre 1990 une nouvelle poussée d'arthralgies imposant une majoration de la posologie de corticoïdes à 30 mg/j. Les effets secondaires de ce traitement consistaient essentiellement en une hypertrichose, une prise de poids et une poussée d'acné.

En octobre 1990, la patiente bénéficie d'une hospitalisation de jour au CHU de Nancy pour faire le bilan de l'évolution de sa maladie de Still. L'examen clinique était ce jour là normal. Néanmoins Mlle L. se plaignait de fréquents épisodes d'arthralgies touchant surtout les poignets et les coudes et ayant un retentissement sur sa vie sociale. Elle n'avait pas repris le travail depuis le diagnostic de MSA en avril 1989.

Lors de cette hospitalisation de jour, le bilan biologique réalisé permettait de constater la persistance du syndrome inflammatoire biologique ainsi que de l'hyperleucocytose (VS : 78/84, GB : 22 000/mm³ dont 86 % de PNN). Le bilan hépatique, les sérologies virales et bactériennes, le bilan immunologique étaient sans anomalie notable. Il s'agissait donc d'une maladie de Still de l'adulte sans atteinte viscérale et corticodépendante. Il était conseillé à la patiente de poursuivre le traitement par prednisone.

Durant l'année suivante, il n'y a pas eu a proprement parler de poussée de la MSA mais la patiente présentait toujours des douleurs articulaires. Celles-ci étaient essentiellement localisées au niveau des poignets, notamment à droite. La réalisation d'une infiltration locale d'Hexatrione® n'ayant pas permis d'amélioration, une orthèse a alors été proposée à la patiente. La posologie de prednisone était de 20mg/j.

L'évolution a par la suite été favorable et la corticothérapie a pu être interrompue en février 1992.

Ce traitement a dû être réinstauré en juillet 1996, suite à la survenue de myalgies et d'une pharyngite, associés à un syndrome inflammatoire biologique. La patiente était alors dans le deuxième mois de sa première grossesse. La corticothérapie, à 60 mg par jour de prednisolone, a été initialement associée à une antibiothérapie par céfadroxil (Oracefal®) puis josamycine (Josacine®). La décroissance de la posologie de prednisolone a pu s'effectuer progressivement jusqu'au sevrage en septembre 1996. La patiente était alors dans son quatrième mois de grossesse.

Elle a bénéficié d'une hospitalisation de jour à la Maternité Régionale de Nancy à 23 SA. Le bilan était alors normal en dehors d'un titre d'anticorps anti-nucléaires positif à 1/32. Les anticorps anti-mitochondries, anti-muscles lisses, anti-cellules pariétales et anti-DNA natif se sont révélés négatifs. Cependant, on notait la présence d'anticorps anti-colloïde thyroïdienne et anti-cytoplasme thyroïdien.

L'évolution de la grossesse et de l'état de santé du fœtus seront exposés ultérieurement. L'accouchement a eu lieu en mars 1997. La patiente a présenté en juin 1997 un épisode d'angine avec courbatures pour lequel elle a été placée sous prednisone à 60 mg/j et sous amoxicilline. La corticothérapie a été rapidement interrompue.

La deuxième grossesse de mademoiselle L. s'est déroulée d'avril 1998 à janvier 1999 sans problème particulier hormis des dorsalgies mécaniques en fin de grossesse, bien soulagées par le paracétamol.

En novembre 2000, il a été procédé au renouvellement de son orthèse de poignet droit. Elle a présenté dans le même temps des vertiges intenses. Une vestibulite a été diagnostiquée.

La troisième grossesse de la patiente s'est déroulée d'octobre 2003 à juillet 2004, sans autre élément notable que des douleurs d'allure mécanique, soulagées par le paracétamol.

En mai 2005, mademoiselle L. s'est à nouveau plainte d'arthralgies mobiles, intéressant les genoux, les épaules, le poignet droit et le rachis cervical. Ces arthralgies s'accompagnaient de tuméfactions articulaires et d'une gêne fonctionnelle. Ce tableau s'est complété d'un torticolis vrai en juin 2005. L'évolution a été favorable sous AINS.

En mars 2006, la patiente a à nouveau souffert d'arthralgies d'allure inflammatoire avec tuméfaction et raideur articulaire de chaque poignet. Un traitement par AINS (kétoprofène puis nimésulide) pendant trois semaines a permis un amendement de la symptomatologie.

Mlle L. a présenté en septembre 2007 un nouvel épisode vertigineux associé à des vomissements et à une instabilité, notamment à la marche. Le bilan ORL effectué a permis de conclure à une neuronite vestibulaire avec vertige paroxystique positionnel bénin post neuronite. Un traitement par acétyl-leucine (Tanganil®) et raubasine (Iskédyl®) lui a alors été proposé en association avec la réalisation d'une manœuvre libératoire dite de Sémont.

Depuis septembre 2007, la patiente n'a pas présenté de récurrence de sa maladie de Still de l'adulte. Elle se plaint d'arthralgies fugaces et mobiles, survenant essentiellement à l'effort. Par contre, il persiste une raideur avec diminution de la force musculaire au niveau du poignet droit. Mlle L. ne porte plus d'orthèse à ce niveau mais signale régulièrement la survenue d'une tuméfaction en regard de ce poignet droit suite à la réalisation de gestes de la vie quotidienne (éplucher quelques pommes de terre par exemple).

Elle garde comme séquelles de la neuronite vestibulaire dont elle a souffert en 2007 des épisodes de vertiges positionnels. Ceux-ci sont peu fréquents, non invalidants et surviennent lors des mouvements d'extension forcée du rachis cervical.

La patiente n'a pas présenté d'autre problème de santé par ailleurs. Elle mène une vie active professionnellement, est totalement indépendante pour la gestion de sa vie de mère de famille.

Ses enfants sont en bonne santé, sa deuxième fille présentant une mastocytose bénigne de l'enfance. Sa sœur jumelle n'a jamais souffert de pathologie rhumatismale. Cependant la patiente nous signale l'existence d'un lupus érythémateux disséminé chez l'une de ses cousines.

L'évolution de la maladie de Still de la patiente a donc été marquée par plusieurs phases :

– Du diagnostic en avril 1989 jusqu'au sevrage de la corticothérapie en février 1992, nous notons la persistance de douleurs articulaires, d'un syndrome inflammatoire biologique et d'accès de pharyngites. Malgré des périodes d'accalmie, il est difficile de parler de rémission durant cette période. La maladie a donc été active durant presque trois ans à sa phase initiale.

– Une récurrence des arthralgies avec éléments d'allure inflammatoire, sans confirmation biologique, à trois reprises en 1996, 2005 et 2006. La première de ces récurrences est survenue durant le premier trimestre de la première grossesse de la patiente.

– L'absence d'activité de la maladie de Still durant les deux grossesses suivantes de la patiente, les arthralgies qu'elle a présentées en 2005 étant apparues dix mois après son deuxième accouchement.

– Deux syndromes vestibulaires, une vestibulite en 2000 et une neuronite vestibulaire droite suivie de VPPB en septembre 2007. En l'absence de données complémentaires, notamment biologiques, il est difficile d'effectuer un lien entre ces symptômes neurologiques et la MSA de la patiente. La cause la plus fréquente de neuronite vestibulaire semble être une réactivation du virus HSV1. Mais l'on sait également que l'atteinte des nerfs crâniens peut être un symptôme de la maladie de Still de l'adulte, bien que ce soit rare. [4]

– La persistance de signes inflammatoires en regard du poignet droit, survenant à l'effort et associés à une raideur de cette articulation ainsi qu'à une diminution de sa force musculaire. Il s'agit des seules séquelles de la maladie de Still de l'adulte présentées par la patiente. Ces symptômes sont très certainement en rapport avec une carpite fusionnante droite.

Il s'agit au total d'une maladie de Still de l'adulte diagnostiquée il y a 21 ans, d'évolution intermittente. L'une des poussées de la maladie a eu lieu au cours de la première grossesse de la patiente. La patiente est actuellement en rémission.

3- Aspects obstétricaux

Comme nous l'avons vu précédemment, madame L. a présenté trois grossesses, toutes postérieures au diagnostic de maladie de Still.

La patiente ne signale pas de difficultés particulières à concevoir.

La première grossesse a débuté en juin 1996. Compte tenu des antécédents de MSA de la patiente et de la récurrence de la maladie au premier trimestre de grossesse, la patiente a été suivie en consultation ainsi qu'en hospitalisation de jour à la Maternité Régionale de Nancy, en complément du suivi de grossesse mensuel effectué par son médecin traitant. La grossesse, sur le plan obstétrical, s'est déroulée de manière toute à fait physiologique, la croissance du fœtus in utero était normale. L'accouchement a eu lieu à terme à 40 SA de manière eutocique. L'enfant était une fille avec un poids de naissance de 3.110 kg, un score d'Apgar à 10/10.

La deuxième grossesse a débuté en avril 1998. Le suivi de grossesse a été effectué par le médecin généraliste de la patiente, M. le Dr Pecqueux, ainsi que par les gynécologues de la maternité du Centre Hospitalier de Remiremont pour la surveillance échographique habituelle. Cette deuxième grossesse a été physiologique. L'accouchement a eu lieu à terme, à 40 SA, par voie basse. Le bébé était une fille de 3.220 kg, en bonne santé à la naissance.

La troisième grossesse de madame L. a commencé en octobre 2003. Le suivi de grossesse a été identique à celui de la grossesse précédente. L'évolution également physiologique. L'accouchement s'est une nouvelle fois déroulé à terme, à 41 SA, par voie basse. L'enfant était un garçon de 3.840 kg, avec un score d'Apgar à la naissance de 9/10.

Sur le plan obstétrical, il n'y a donc aucun élément pathologique notable, que ce soit pour la mère ou les enfants, au cours des trois grossesses de la patiente.

B- Recherches auprès du DIM

Les recherches effectuées auprès du DIM de la Maternité régionale de Nancy n'ont pas permis de retrouver des situations cliniques de patientes ayant souffert d'une maladie de Still et ayant été suivies ou vues en consultation dans cet établissement dans le contexte d'une grossesse.

La patiente, dont nous avons exposé le parcours médical précédemment, a été vue en consultation dans cet établissement au cours de sa première grossesse. Mais cette prise en charge est antérieure à l'informatisation des données médicales des dossiers des patients (qui

s'est effectuée en 2001), c'est pourquoi le dossier de Mme L. n'apparaissait pas dans le résultat des recherches effectuées.

C- Revue de la littérature

1- **Caractéristiques des données collectées**

Nous avons sélectionné et analysés les données issues de dix-neuf articles et d'une thèse de doctorat en médecine qui correspondaient à nos critères de recherche. [27-46]

Nous avons par ailleurs analysé cinq articles issus de la bibliographie de la thèse du Dr Deslongchamps, datant de 1990, que nous n'avons pas sélectionnés. Pour quatre d'entre eux, les cas cliniques rapportés ne concernaient pas des maladies de Still de l'adulte mais des arthrites juvéniles. [47-50] En outre, ces arthrites ne correspondaient pas aux critères actuels d'arthrite juvénile idiopathique à forme systémique. Pour le cinquième, les données concernant la maladie de Still de la patiente dont il était question ainsi que celles faisant référence à sa grossesse étaient trop parcellaires pour être exploitables. [51]

Nos recherches ont également permis de mettre en exergue des articles dont le sujet correspondait à « maladie de Still de l'adulte et grossesse ». Malheureusement, les données n'en étaient pas analysables car rédigées dans une langue que nous ne maîtrisons pas. Il s'agissait du japonais pour deux d'entre eux et de l'espagnol pour le dernier. [52-54]

2- **Récapitulatif des données cliniques**

L'analyse des dix-neuf articles et de la thèse de doctorat précités a permis d'extraire la description de quarante-deux grossesses chez trente-cinq femmes souffrant de maladie de Still de l'adulte. [27-46] Nous nous sommes assurés qu'il n'existait pas de doublon parmi ces cas cliniques.

L'âge moyen de ces patientes au moment de la première description d'une de leur grossesse était de 28.4 ans, avec une amplitude allant de 19 à 40 ans et huit données manquantes.

L'âge moyen du diagnostic de maladie de Still était de 25,7 ans. Le diagnostic le plus précoce ayant été effectué chez une patiente de 17 ans, le plus tardif chez une femme de 38 ans. Dix données étaient manquantes.

Nous proposons le tableau suivant récapitulant les histoires cliniques de ces trente-cinq patientes, en y insérant au début les données relatives à la patiente Mme L., notée Cas N°1 :

Tableau 11 : Données relatives à la maladie de Still de l'adulte et aux grossesses de trente-six patientes

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 1a	28	21	0	0	Poussée au premier trimestre	0	Prednisone 60 mg/j, baisse jusqu'à l'arrêt au 4 ^{ème} mois	- 40 - 3.110 - ♀	Bon Apgar 10/10
- 1b	30	21	1	0	0	0	0	- 40 - 3.220 - ♀	Bon
- 1c	35	21	2	0	0	0	0	- 41 - 3.840 - ♂	Bon Apgar 9/10
- 2 - [28] - 1979	19	19	1 IVG	Non diagnostiquée	Première poussée, terme ?	Non connue	Non connu	ITG	
- 3 - [29] - 1980	34	34	4	Non diagnostiquée	Première poussée, terme ?, A=S	Aggravation, A>S	Non connu	Non connu	Non connu
- 4 - [30] - 1982	26	26	≥ 1	Non diagnostiquée	0	Première poussée 2 mois après l'accouchement, A=S	Corticoïdes	Non connu	Non connu
- 5 - [31] - 1982	23	23	1	Non diagnostiquée	Première poussée à 21 SA, A=S, 2 ^{ème} à 29 SA, A=S	Récidive 15 j après l'accouchement, A=S	Amidopyrine, 1,2 g/j	- 30 SA - ♀	Détresse repi. Décès à J 4

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 6 - [32] - 1985	19	19	0	Non diagnostiquée	Première poussée au 1 ^{er} trimestre, A=S, active toute la grossesse	Amélioration après début des corticoïdes	AINS	Normal	Bon
- 7 - [33] - 1987	29	22	?	MSA active sous corticoïdes	MSA active sous corticoïdes	MSA active	Corticoïdes à 9 et 9.5 mg/j + ACTH	- césarienne pour RPM et souffrance foetale - 36 SA	Bon
- 8a - [34] - 1990	32	32	1	Non diagnostiquée	0	Première poussée 15 jours après l'accouchement, S puis A	0	Non connu	Non connu
- 8b - [34] - 1990	35	32	2	0	0	Récidive 2 mois après l'accouchement, S puis A	0	Non connu	Non connu
- 9 - [35] - 1990	23	17	0	0	0	Récidive 3 jours après l'accouchement, A=S	0	Normal	Non connu
- 10a - [36] - 1991	?	?	0	Non diagnostiquée	0	Première poussée 1 semaine après l'accouchement	AINS en post- partum	Normal	Bon

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 10b - [36] - 1991	?	Lors de la G ant.	1	0	0	Récidive en post- partum	AINS en post- partum	Normal	Bon
- 11 - [36] - 1991	?	?	?	Non diagnostiquée	0	Première poussée en post-partum	Non connu	Normal	Bon
- 12, 13, 14 - [36] -1991	?	Ant. à la G	?	0	0	0	Non connus	Normaux	Non connus
- 15, 16, 17 - [36] -1991	?	Ant. à la G	?	0	0	0	Non connus	Avortements spontanés	
- 18a - [37] - 1992	38	34	?	0	0	Récidive au 3 ^{ème} mois d'allaitement	Sels d'or et AINS en post- partum	Normal	Bon
- 18b - [37] - 1992	40	34	Au mini. 1	0 sous 5 mg prednisone 1j/2	0	Récidive en post- abortum, A=S	Prednisone 5mg 1j/2 pdt la grossesse	Avortement spontané à 8 SA	
- 19 - [39] - 1993	40	Ant. à la 1 ^{ère} G	7 dont 5 FCS	Monoarthrite depuis 18 mois	Monoarthrite poignet	Non connue	Prednisone 22.5 mg/j	IVG à 2 mois	

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 20 - [39] - 1993	24	23	0	Poussée 8 semaines avt la grossesse, S=A	Rémission puis poussée à 29 SA	Non connue	Prednisone de 20 à 11 mg/j	- 35 SA - 3.150 - ♂	Bon Apgar 10/10
- 21a - [39] - 1993	35	31	0	0	0	Non connue	0	- 35 SA - 2.600 - ♂	Bon Apgar 10/10
- 21b - [39] - 1993	38	31	1	0	0	Non connue	0	- 38 SA - 3.250 - ♂	Bon Apgar 10/10
- 22 - [39] - 1993	28	24	0	Rémission sous prednisone 10 mg/j	0	Non connue	Prednisone 10 mg/j	- 37 SA RPM - 3.250 - ♂	Bon Apgar 9/9
- 23 - [40] - 1994	25	25	0	Non diagnostiquée	Première poussée au 2 ^{ème} mois, A=S	Récidive au 3 ^{ème} jour post-abortum	Non connu	ITG un mois après le début de la MSA	
- 24 - [41] - 1995	30	23	?	Rémission sous 5 mg/j de prednisone	0	0	Prednisone 5 mg/j	- à terme - 3.290 - ♂	Bon
- 25 - [42] - 1996	27	27	3	Non diagnostiquée	Première poussée à 8 SA, rémission au début de la corticothérapie	0	Aspirine, sans effet, puis prednisone 1 mg/kg/j	IVG à 8 SA	

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 26 - [43] - 1999	28	28	0	Non diagnostiquée	Première poussée à 10 SA, A=S, 2 ^{nde} poussée à 22 SA	Récidive 4 mois après l'accouchement	-aspirine 3 g/j puis demi dose -3 cures d'IgIV à 1 g/kg/j sur 2 jours -corticoïdes en post-partum	- césarienne pour prééclampsie et HRP - 36 SA - 2.600 - ♀	Bon
- 27 - [44] - 2003	21	21	1	Non diagnostiquée	Première poussée à 20 SA, A=S, plusieurs poussées par la suite	Persistance de la fièvre et des arthralgies après l'accouchement	Prednisone 30 puis 60 mg/j + hydroxychloro- quine + AZA (stop car intolérance)	- 34 SA RCIU - 1.990 - ♀	Bon, Apgar 9/9
- 28 - [44] - 2003	38	38	2	Non diagnostiquée	Première poussée à 22 SA, rémission ensuite	0	Prednisone 60 mg/j, décroissance puis arrêt à 32 SA	- 41 SA - 3.685 - ♀	Bon, Apgar 9/9
- 29 - [45] - 2004	34	30	0	0	Récidive à 17 SA, A=S	0	Prednisone 15 mg/j + hydroxy- chloroquine 200 mg/j	- 33 SA	Non connu
- 30a - [45] - 2004	26	24	0	0	0	0	0	Avortement spontané au 1 ^{er} trimestre	

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 30b - [45] - 2004	27	24	1	0	0	0	0	- à terme	Bon
- 30c - [45] - 2004	31	24	2	0	Poussée à 21 SA, A=S	0	Prednisone 60 mg/j	- à terme	Bon
- 31 - [45] - 2004	29	22	0	0	0	Poussée 2 mois après l'accouchement, A	Naprosyne en post-partum	- césarienne pour troubles du rythme cardiaque fœtal - 38 SA, RCIU	Non connu
- 32 - [27] - 2009	33	Avant 31 ans	?	0	Une poussée à mi- grossesse	Récidive 4 mois après l'accouchement	Anakinra 100 mg/j	- 40,5 SA - 2,700 - ♀	Bon
- 33 - [46-38] - 1990 (+ 93)	26	24	0	0	0	0	Prednisone 10 mg/j	- 36 + 6 RPM - 3.250 - ♂	Bon, Apgar 9/9
- 34 - [46-38] - 1990 (+ 93)	29	25	0	0	0	0	0	- 40 SA - 3.080 - ♂	Bon, Apgar 9

-N° Cas -Réf Bib. -An.Pub.	A G E	Age de début de MSA (ans)	Nb. de G ant.	Statut de la MSA avant la grossesse	Evolution de la MSA pendant la grossesse	Evolution de la MSA après la grossesse	Traitement au cours et au décours de la grossesse	Accouchement - SA - kg - sexe	Etat de santé de l'enfant à la naissance
- 35a - [46-38] - 1990 (+93)	27	27	0	Non diagnostiquée	Première poussée au 5 ^{ème} mois, A=S	Récidive après l'accouchement	Prednisone 1 mg/kg/j	- 40 SA - 3.100 - ♂	Bon, Apgar 9
- 35b - [46-38] - 1990 (+ 93)	30	27	1	0	0	0	Prednisone, baisse puis arrêt au 3 ^{ème} mois	- 41 SA - 3.740 - ♂	Bon, Apgar 9
- 36 - [46-38] -1990 (+ 93)	24	24	0	Non diagnostiquée	Première poussée à 6 mois, A=S, seconde à 8 mois, A=S	0	Prednisone 0,33 mg/kg/j	- 40 SA - 2.850 - ♂	Bon, Apgar 9/10

Légende : MSA : maladie de Still de l'adulte ; Réf. Bib. : référence bibliographique ; An. Pub. : année de publication ; Nb de G ant. : nombre de grossesses antérieures ; SA : semaines d'aménorrhée ; kg : kilogrammes ; 0 : pas de grossesse antérieure, maladie asymptomatique ou pas de traitement selon la colonne à laquelle il se rapporte ; A : symptômes articulaires, S : symptômes systémiques ; ITG : interruption thérapeutique de grossesse ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; détresse respi. : détresse respiratoire ; RPM : rupture prématurée des membranes ; ? : données absentes dans l'article source ; au mini. : au minimum ; FCS : fausse-couche ou avortement spontané ; mg/j : milligrammes par jour ; mg/kg/j : milligrammes par kilogrammes et par jour ; g/kg/j : grammes par kilogramme et par jour ; 1j/2 : 1 jour sur 2 ; IgIV : immunoglobulines par voie intraveineuse ; HDX : hydroxychloroquine ; AZA : azathioprine ; HRP : hématome retro-placentaire ; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

3- Exploitation des données

L'ensemble des éléments figurant dans ce paragraphe concerne les histoires cliniques analysées suite à la revue de la littérature ainsi que celle de notre patiente, Mlle L.

α- Survenue et évolution de la maladie de Still de l'adulte lors des grossesses

Parmi les trente-six patientes souffrant de maladie de Still, vingt-et-une, soit 58%, avaient un diagnostic de leur maladie antérieur à leur première grossesse. Onze patientes, soit 31%, ont déclaré une MSA au cours d'une grossesse et quatre patientes, soit 11%, en période de post-partum. Ce qui fait un total de quinze patientes, soit 42 %, pour lesquelles le diagnostic a lieu pendant ou juste après une grossesse. Nous n'avons pas trouvé de patiente dont la pathologie soit apparue entre deux grossesses.

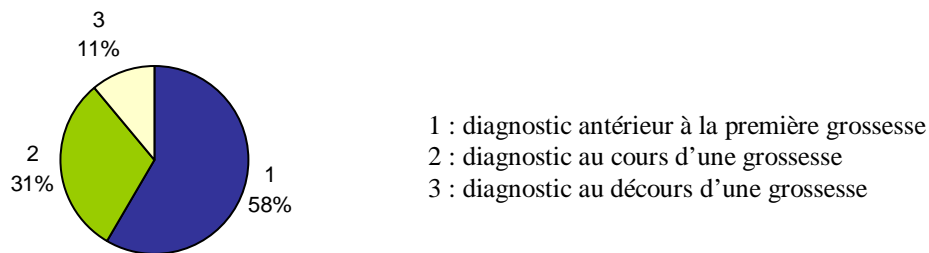


Figure 6 : Survenue de la maladie de Still de l'adulte et grossesse

Pour les vingt-et-une femmes ayant un diagnostic de maladie de Still de l'adulte antérieur à leur première grossesse, vingt-sept grossesses sont décrites. L'évolution de la maladie au cours de ces grossesses est :

- recrudescence de la maladie au cours du 1^{er} trimestre : 2 (7%) ;
- recrudescence de la maladie au cours du 2^{ème} trimestre : 3 (11%) ;
- recrudescence de la maladie au cours du 3^{ème} trimestre : 1 (4%) ;
- maladie active avant, pendant et après la grossesse : 1 (4%) ;
- absence d'activité de la maladie au cours de la grossesse : 20 (74%), dont quatre ayant bénéficié d'un traitement tout le long de la gestation, dix n'ayant reçu aucun traitement et quatre pour lesquelles les données thérapeutiques manquent.

En outre, six grossesses ont été suivies d'une réactivation de la maladie en post-partum (22%), dont une chez une patiente ayant déjà souffert d'une poussée de sa maladie au deuxième trimestre de grossesse.

Parmi ces vingt-et-une femmes, quatre patientes présentent plusieurs grossesses. La première (cas N°1) présente une réactivation de la maladie de Still au cours du premier trimestre de sa première grossesse mais est asymptomatique sans traitement au cours des deux grossesses suivantes. Pour la patiente N°18, elle est asymptomatique au cours de ses deux grossesses mais souffre à chaque fois d'une poussée de sa pathologie en post-partum. La patiente N°21 est asymptomatique pendant et après ses grossesses. Enfin, la patiente N°30 ne présente aucun symptôme de maladie de Still au cours ainsi qu'au décours de ses deux premières grossesses, alors que sa troisième grossesse est marquée par une réactivation de sa pathologie au deuxième trimestre.

A noter également que pour la patiente N°19, il est noté l'existence de sept grossesses antérieures à celle décrite. Parmi ces sept grossesses, cinq sont menées à terme. Etant donné qu'aucun élément concernant la MSA de la patiente n'est décrit pour ces sept grossesses, on peut supposer que la maladie était inactive durant ces périodes de gestation, sans toutefois en avoir la certitude.

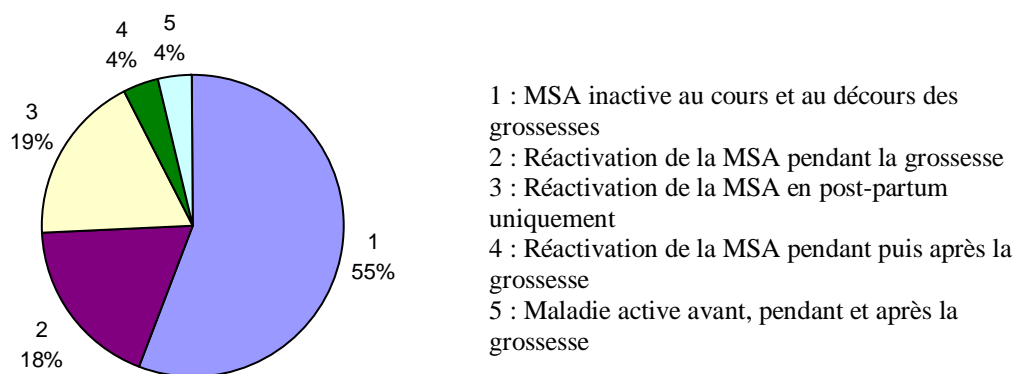


Figure 7 : Evolution de la maladie de Still de l'adulte au cours et au décours des grossesses pour les patientes dont le diagnostic est antérieur à la première grossesse

Concernant les onze patientes dont le diagnostic de maladie de Still de l'adulte a lieu durant une de leurs grossesses, voici à quel moment du terme ce diagnostic est effectué :

- au cours du premier trimestre pour quatre de ces patientes (36%) ;
- au cours du deuxième trimestre pour quatre d'entre elles (36%) ;

- au cours du troisième trimestre pour l'une d'entre elles (9%) ;
- terme non précisé au moment du diagnostic pour deux patientes (18%).

Durant la grossesse de ces femmes, la maladie s'est manifestée par une seule poussée pour cinq d'entre elles, par deux poussées pour trois patientes et est restée active durant toute la suite de la grossesse pour les trois dernières patientes.

De plus, six de ces femmes ont également souffert d'une réactivation de leur pathologie en post-partum.

Nous disposons pour une de ces patientes de la description d'une grossesse ultérieure : la maladie de Still de cette femme est restée asymptomatique au cours de cette deuxième grossesse, le traitement de la patiente par prednisone ayant pu être interrompu au cours du premier trimestre.

Enfin, cinq de ces onze femmes avaient eu une ou plusieurs grossesses antérieures à celle correspondant aux premières manifestations de la maladie de Still de l'adulte.

Comme nous l'avons exposé précédemment, quatre patientes ont manifesté les premiers symptômes de MSA en post-partum. Ces symptômes sont apparus entre une et huit semaines après l'accouchement (moyenne de 4.75 semaines).

Nous disposons également de la description d'une grossesse ultérieure pour deux de ces patientes : à chaque fois la maladie présente une recrudescence en post-partum alors que les patientes étaient asymptomatiques durant toute leur grossesse et ne bénéficiaient d'aucun traitement de fond.

Enfin, deux de ces quatre femmes avaient eu une ou plusieurs grossesses antérieures à celle correspondant aux premières manifestations de la maladie de Still de l'adulte.

A noter que dans l'article de Le Loët *et al.*, il est fait mention de neuf patientes qui ont débuté une maladie de Still de l'adulte plus d'un an après leur dernière grossesse. [38]

Au total, pour les quarante-cinq grossesses vécues par les trente-six patientes, nous constatons que la maladie de Still se manifeste par une ou plusieurs poussées lors de dix-sept gestations (38%). La MSA est active de manière permanente, avant, pendant et après la grossesse d'une des patientes (2%). Nous notons la survenue d'une activation de la maladie en post-partum pour dix-neuf grossesses (42%), dont uniquement en post-partum pour onze d'entre elles (24%). De ce fait, 65 % des patientes ayant une maladie active au moment de

leur grossesse présentent une poussée de la maladie en post-partum. Seize patientes sont asymptomatiques, que ce soit au cours de leurs grossesses ou en post-partum (36%).

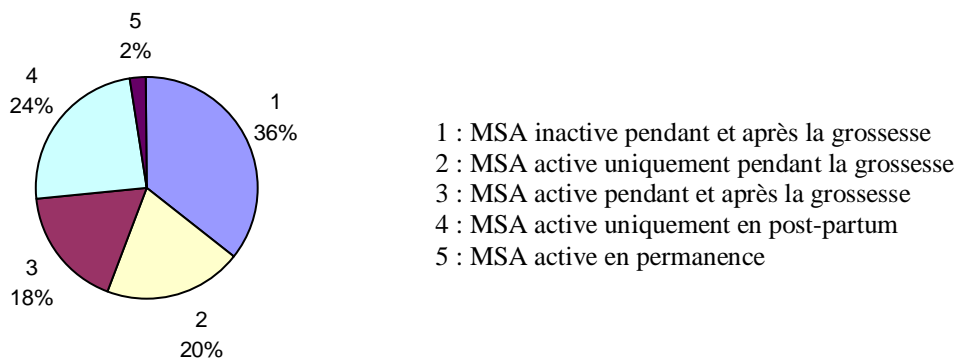


Figure 8 : Activité de la maladie de Still de l'adulte au cours et au décours des quarante-cinq grossesses décrites

Au cours des dix-sept grossesses pendant lesquelles les patientes ont souffert d'une activation de leur maladie de Still de l'adulte, le tableau clinique était complet d'emblée avec seize formes associant des symptômes articulaires et systémiques (94%) contre une seule présentant essentiellement des symptômes articulaires (1%). Il en va de même pour les poussées de MSA survenant en post-partum : les patientes ont présenté pour seize grossesses des symptômes autant articulaires que systémiques (84%), à dominante articulaire pour deux grossesses (11%) et à dominante systémique pour une grossesse (5%).

β- Evolution et issue des grossesses de ces patientes atteintes de MSA

Il n'est pas noté, au cours de l'évolution des quarante-cinq grossesses décrites, de pathologie maternelle autre que la maladie de Still de l'adulte, à l'exception d'un diabète gestationnel survenu au deuxième trimestre de la grossesse d'une patiente asymptomatique et non traitée.

L'issue des quarante-cinq grossesses des trente-six patientes a été :

- 2 interruptions volontaires de grossesse (4%) ;
- 2 interruptions thérapeutiques de grossesse, une pour exposition précoce aux rayons et une du fait du diagnostic de MSA au cours de la grossesse (4%) ;
- 5 avortements spontanés (11%) ;
- 2 naissances prématurées suite à une rupture prématurée des membranes ou RPM (4%) ;

- 6 naissances prématurées sans RPM (13%) ;
- 24 naissances à terme (53%) dont une après RPM ;
- 4 données manquantes quant au terme de la grossesse.

En outre, trois des fœtus ont présenté un retard de croissance intra-utérin (7%), l'un d'entre eux étant né à terme.

Si l'on considère les grossesses menées à terme (sans RPM) ainsi que celles pour lesquelles nous n'avons pas de données quant au terme, il s'avère que huit femmes ont souffert d'une poussée de maladie de Still de l'adulte au cours de ces gestations (30%).

La proportion est de 50% pour les seize grossesses qui ont abouti à un avortement spontané, une rupture prématurée de membrane, une naissance prématurée ou une interruption thérapeutique de grossesse.

Les quarante-cinq grossesses décrites se sont finalisées par un accouchement pour trente-six d'entre elles. Les modalités de ces trente-six accouchements sont les suivantes :

- 29 accouchements par voie basse, a priori eutociques (81%) ;
- 3 césariennes en urgence (8%), toutes pour cause fœtale (une souffrance fœtale dans un contexte de prééclampsie et d'hématome retro-placentaire, un problème de troubles du rythme cardiaque fœtal paroxystique, une souffrance fœtale dans un contexte de RPM) ;
- 4 données sont manquantes (11%) mais ce sont celles de cas cliniques où la MSA survient en post-partum, l'accouchement n'étant alors pas décrit en détail.

Pour ces trente-six naissances, nous dénombrons vingt-cinq nouveau-nés en bonne santé (69%). L'un des enfants, né à 30 SA, présente une détresse respiratoire à la naissance et décède quatre jours après l'accouchement. Les données concernant l'état de santé de dix nouveau-nés sont manquantes (28%).

γ- Données thérapeutiques

Au cours des quarante-cinq grossesses analysées, vingt-trois patientes ont bénéficié d'un traitement (51%). Pour quatorze d'entre elles, un traitement a été instauré en cours de grossesse (31%). Pour les neuf autres, le traitement était en cours avant la grossesse et a été

poursuivi pendant la gestation (20%). Le traitement a pu être interrompu uniquement lors de quatre grossesses (9%).

Dix-huit grossesses se sont déroulées sans que la future mère ne prenne de médicament (40%). Les données concernant la thérapeutique sont manquantes pour quatre grossesses (9%).

Le détail des médicaments choisis en instauration de traitement durant les quatorze grossesses concernées, ainsi que celui des molécules prises avant et pendant les neuf grossesses correspondantes figurent dans le tableau ci-dessous :

Tableau 12 : Traitements de la maladie de Still de l'adulte instaurés et/ou poursuivis au cours de vingt-trois grossesses

Traitements instaurés avant la grossesse et poursuivis au cours de celle-ci		
Molécule	Posologie	Nombre de cas et %age
Prednisone	De 5 mg 1 jour sur deux à 22,5 mg/j	8 - 89 %
Anakinra	100 mg/j	1 - 11 %
Traitements instaurés au cours de la grossesse		
Molécule	Posologie	Nombre de cas et %age
Prednisone	De 20 à 60 mg/j	7 - 50 %
Prednisone + Hydroxychloroquine	De 15 à 60 mg/j 200 mg/j pour l'un, non précisée dans l'autre cas	2 - 14 %
AINS seuls Dont amidopyrine	Non précisée 1,2 g/j	2 - 14 %
Aspirine + Immunoglobulines par voie intraveineuse	De 3 à 1,5 g/j Deux cures de 1 g/kg/j pendant deux jours	1 - 7 %
Données manquantes		2 - 14 %

Concernant les poussées de MSA survenant en post-partum, les données sont très parcellaires. Pour celles qui sont exploitables, il apparaît que les traitements choisis comprenaient majoritairement des AINS dont l'aspirine, ainsi que des corticoïdes.

Si nous reprenons les données correspondant à l'évolution et à l'issue des quarante-cinq grossesses, nous constatons que pour les vingt-huit grossesses menées à terme ou dont le terme est inconnu, dix patientes ont bénéficié d'un traitement (36%). Il s'agissait de la prednisone pour sept d'entre elles (70%), d'AINS pour l'une d'entre elles (10%) et d'anakinra pour la dernière (10%). Les données sont manquantes pour une patiente.

En ce qui concerne les seize grossesses dont l'issue a été un avortement spontané, une interruption thérapeutique de grossesse, une naissance prématurée ou dont l'évolution a été marquée par la survenue d'une RPM, nous observons que les patientes bénéficiaient d'un traitement dans 56 % des cas (neuf grossesses). Les données thérapeutiques sont manquantes pour cinq de ces grossesses (31 %).

Pour les données dont nous disposons, le traitement était constitué de prednisone seule pour cinq grossesses (56 %). La prednisone était associée à l'hydroxychloroquine dans deux cas. Pour l'un d'eux, un essai d'adjonction d'azathioprine avait été effectué mais stoppé en raison d'une intolérance à la molécule développée par la patiente. L'une des patientes bénéficiait d'une association d'aspirine et de cures d'immunoglobulines par voie intraveineuse. La dernière de ces neuf patientes était sous amidopyrine.

VI- Discussion

A- Forces et faiblesses de notre travail

1- Taille de l'échantillon

Les résultats des recherches effectuées ont permis l'analyse de quarante-deux grossesses chez trente-cinq patientes. Avec l'apport des données issues du dossier de Mme L., cela fait un total de quarante-cinq grossesses chez trente-six patientes souffrant de maladie de Still de l'adulte.

La plus grande des séries publiées jusqu'à présent est celle de Mok, Lo, Leung et Lau en 2004. [45] Ils décrivaient dans leur article le déroulement et l'évolutivité de la MSA au cours de vingt-deux grossesses chez dix-sept femmes.

La taille de notre échantillon reste modeste. Il est difficile d'obtenir des certitudes après l'analyse des données d'un échantillon de cette taille. Toutefois ce supplément de données étudiées permet d'éclaircir certains points et d'apporter des indications sur les liens entre MSA et grossesse. Ces indications sont bien entendu à confirmer par de plus amples études. Comme c'est le cas pour toute maladie rare, la réalisation d'étude prospective à l'échelle internationale semble nécessaire afin d'apporter des réponses claires aux questions restant en suspens.

2- Fiabilité des données

Dans les articles que nous avons analysés, la majeure partie des cas de maladie de Still de l'adulte sont bien décrits, la véracité du diagnostic étant alors établie. Il est par contre à déplorer le peu d'éléments à notre disposition concernant le mode évolutif de la maladie chez un grand nombre de patientes.

L'attitude du praticien face aux interrogations d'une patiente quant à une éventuelle grossesse est très certainement conditionnée par le degré d'activité de la maladie de Still de cette patiente. Il serait donc bénéfique de pouvoir disposer de plus amples renseignements sur les liens entre MSA et grossesse selon que la maladie soit d'évolution monocyclique,

intermittente ou chronique. Là encore, seule une étude avec un large échantillon de patientes pourrait fournir de telles réponses.

Concernant l'évolution des grossesses décrites dans notre travail, beaucoup d'éléments manquent à propos de l'évolution de ces grossesses, des modalités des accouchements et surtout de l'état de santé des nouveau-nés. Ceci réduit le nombre de données analysables.

3- Physiopathologie et immunologie

Les travaux de recherches menés ces dernières années ont permis d'apporter des éléments nouveaux dans le domaine de l'immunologie. S'il persiste, comme nous l'avons vu, des « zones d'ombre », la physiopathologie de la maladie de Still est toutefois mieux comprise grâce à ces progrès scientifiques. Il en va de même pour le déroulement de la grossesse physiologique ainsi que pour les complications que nous avons évoquées, à savoir les avortements spontanés à répétition, la prééclampsie et la prématurité.

De ce fait, il est possible de dégager des pistes de réflexion sur les mécanismes immunologiques liant l'activité de la maladie de Still à la grossesse, et inversement.

4- Biais

La qualité de notre travail a pu se trouver affectée par certains biais :

– Biais de sélection : des erreurs ont pu intervenir dans le choix des articles, malgré l'utilisation d'une grille de lecture standardisée. Il est possible que la revue de la littérature soit incomplète en dépit des précautions que nous avons prises. C'est notamment le cas, comme nous l'avons expliqué, pour les articles pertinents pour notre sujet mais dont la langue de publication ne nous est pas accessible. Enfin des erreurs de type omission ont pu survenir dans le recueil des données concernant la patiente Mme L., bien que là encore, nous ayons pris garde à analyser soigneusement son dossier et à éclaircir certains points avec la patiente elle-même.

– Biais d'analyse : compte tenu de la taille de notre échantillon, il n'était pas licite d'envisager une analyse statistique inférentielle ; c'est pourquoi notre analyse est uniquement

descriptive. En outre, il est très probable que les cas de patientes souffrant de MSA et dont les grossesses se déroulent sans problème soient peu publiés. Ceci était un argument supplémentaire pour ne pas avoir recours à des analyses inférentielles.

B- Evolution de la MSA au cours et au décours de la grossesse

1- Discussion à propos des aspects cliniques, confrontation à la littérature

La maladie de Still de l'adulte est inactive au cours ainsi qu'au décours de plus d'un tiers des quarante-cinq grossesses décrites. Comme nous l'avons expliqué précédemment, ce chiffre est très probablement supérieur dans la population générale de femmes souffrant de MSA.

Nous avons constaté que le diagnostic de MSA était antérieur à leur première grossesse pour 58 % des patientes. Ceci s'explique en partie par l'épidémiologie de la maladie de Still puisque 75 % des diagnostics ont lieu chez des patients âgés de 16 à 35 ans. [5] De plus, les données dont nous disposons concernent des populations de pays occidentaux où l'âge de la première grossesse est de plus en plus tardif. Les chiffres différeraient certainement si nous disposions d'éléments concernant les pays en voie de développement.

Les autres patientes ont débuté leur maladie au cours ou au décours d'une grossesse. Aucun diagnostic n'a été effectué entre deux grossesses. Ceci semble indiquer que les modifications hormonales et/ou immunologiques survenant au cours de la grossesse pourraient être un des facteurs favorisant l'apparition de la MSA. Cette supposition est également émise par Katz, Starz et Winkelstein, ainsi que par Leff dans leurs articles de 1990. [34, 35] Il en va de même pour De Miguel, Cuesta, Martin-Mola *et al.* dans leur article de 1992 ainsi que pour Deslongchamps dans sa thèse de doctorat en 1990. [37, 46]

Toutefois, lorsque plusieurs grossesses sont décrites pour une même patiente, l'évolution de la MSA diffère d'une grossesse à l'autre. En outre l'apparition de la maladie lors d'une grossesse ou en post-partum est survenue chez des patientes dont la moitié avait eu des gestations antérieures sans problème notable. Ceci illustre que la grossesse à elle seule ne peut pas être considérée comme un facteur explicatif de la survenue d'une MSA.

De plus, le cas des neuf patientes évoquées par Le Loët, Daragon, Duval *et al.* et qui développent une MSA plus d'un an après leur dernière grossesse pose un bémol sur cet aspect potentiellement favorisant de la grossesse vis-à-vis de la maladie de Still. [38]

En ce qui concerne les patientes présentant une poussée de MSA au cours de leur gestation, il n'est pas possible de mettre en exergue une période de la grossesse qui serait plus propice qu'une autre à ce phénomène.

L'analyse des données concernant les quarante-cinq grossesses a permis de mettre en évidence qu'une poussée de la maladie survenait en post-partum dans 42 % des cas. De plus, il a été constaté, chez les femmes dont la MSA était active lors de la grossesse, qu'une poussée de la maladie survenait en post-partum pour 65 % de ces grossesses. Le risque d'une activation de la maladie en post-partum paraît donc à prendre en considération.

C'est aussi ce que relevaient Fignon, Marret, Alle *et al.* en 1995. [41] Il en va de même dans l'arthrite juvénile idiopathique : dans une étude analysant quatre-vingt-douze grossesses chez soixante et une femmes ayant un antécédent d'AJI, il est observé qu'une poussée de la maladie est habituelle dans les trois à six mois suivant l'accouchement, l'accès étant le plus souvent bref. [55] Ceci est corroboré par une étude prospective cas-témoins publiée en 2000 et dans laquelle les auteurs constatent une récurrence de la maladie dans les six mois suivant l'accouchement pour 64 % des patientes. Par contre dans ces deux articles, les chiffres concernent des patientes aux antécédents d'AJI, toutes formes confondues.

Lorsque la maladie de Still survient ou se réactive pendant ou au décours d'une grossesse, le tableau clinique apparaît d'emblée complet et marqué (94% des cas au cours des grossesses, 84 % en post-partum). Le diagnostic en serait alors facilité, permettant une prise en charge optimale. Ce fait était également souligné par Le Loët et ses collaborateurs dans leurs articles de 1993. [38-39] Aucune forme grave de MSA, mettant en jeu le pronostic vital de la patiente, n'a été décrite au cours d'une grossesse.

Parmi les quarante-cinq grossesses que nous avons analysées, vingt-sept se sont déroulées alors que la future mère bénéficiait d'un traitement contre la maladie de Still. Seulement quatre patientes ont pu interrompre leur traitement au cours de leur grossesse, 85 % des patientes ayant dû le poursuivre durant toute leur gestation. Il apparaît donc que la grossesse ne semble pas diminuer l'activité de la maladie de Still. Ceci s'oppose aux

constatations de Fignon, Marret, Alle *et al.* ainsi qu'à celle de Deslongchamps pour qui la grossesse pourrait avoir un effet bénéfique sur l'activité de la maladie de Still. [41, 46] Dans une petite série concernant sept patientes présentant une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique, Ostensen constate que l'activité de la maladie ne diminue au cours de la grossesse que pour deux des patientes. [55]

2- Résumé, conseils aux patientes

La proportion de grossesses pendant lesquelles la maladie de Still de la patiente ne se manifeste pas est importante. Il n'est pas possible de conclure que la grossesse soit un facteur favorisant l'apparition de la maladie. Cependant le risque de voir une activation de la MSA en post-partum paraît réel.

Chez les patientes présentant une activation de MSA au cours d'une grossesse, le tableau clinique est le plus souvent complet et marqué. La survenue d'une forme grave de la maladie de Still, mettant en jeu le pronostic vital maternel, ne semble pas favorisée par la grossesse. D'autre part, la grossesse ne diminuerait pas l'activité de la MSA.

Il peut donc être expliqué à une patiente souffrant de MSA que sa maladie n'est pas un frein à un éventuel désir de grossesse. Il est bien entendu préférable que l'activité de la maladie soit sous contrôle avant la conception, ce qui va poser le problème de la gestion du traitement de la patiente, comme nous le verrons ultérieurement.

C- Evolution et issue des grossesses de patientes souffrant de maladie de Still de l'adulte

1- Discussion à propos des aspects cliniques, confrontation à la littérature

Nos recherches ne nous ont pas permis de collecter des données quant à la fécondité et à la fertilité des femmes souffrant de maladie de Still de l'adulte. Lors d'une étude prospective cas-témoin réalisée chez des femmes ayant un antécédent d'arthrite juvénile idiopathique, Ostensen, Almberg et Koksvik ont mis en évidence une diminution de la fécondité chez ces patientes. [56] Les femmes ayant souffert d'arthrite juvénile idiopathique, toutes formes confondues, avaient plus de difficultés à débiter une grossesse sur un an de relations sexuelles

non protégées que les témoins. Ces difficultés n'étaient pas corrélées à la prise antérieure de médicaments ni à l'existence d'une atteinte inflammatoire pelvienne. Leur fertilité était par contre identique à celle des témoins, avec deux enfants par femme dans les deux groupes.

Concernant l'issue des quarante-cinq grossesses des trente-six patientes que nous avons analysées, le taux d'avortements spontanés était de 11 %. Ce chiffre est du même ordre de grandeur que celui de la population générale française, pour laquelle il est de 15 %. [57]

Le taux de RCIU pour les fœtus de notre échantillon (7 %) est similaire à celui constaté dans la population générale (4 à 7 %). [21]

La survenue d'une rupture prématurée des membranes concernait 7 % des grossesses que nous avons décrites. Ce taux est de 14 à 17 % pour l'ensemble des grossesses. [21] Il ne semble pas que la maladie de Still entraîne un risque majoré de survenue de RPM.

Huit des quarante-cinq grossesses ont abouti à une naissance prématurée, soit 17 %. En France, le taux de naissances prématurées est de 6 à 10 %. Toutefois, compte tenu de la taille de notre échantillon, il est difficile de conclure à une différence statistiquement significative.

Les grossesses de femmes souffrant de maladie de Still de l'adulte ne semblent donc pas comporter d'augmentation de risque d'issue pathologique, cela restant à confirmer pour ce qui est des naissances prématurées. Cette absence d'influence de la MSA sur l'issue de la grossesse était déjà évoquée en 1990 par Deslongchamps dans sa thèse de doctorat ainsi que par Le Loët et ses collaborateurs dans leurs articles de 1993. [46, 38-39]

Les éléments concernant l'arthrite juvénile idiopathique sont superposables. Les taux de naissances prématurées et d'avortements spontanés ne diffèrent pas de ceux de la population témoin d'après les données de deux articles. [55, 58] Dans un article plus récent, il est toutefois exposé que les femmes ayant un antécédent d'AJI présentent plus d'avortements spontanés au cours de leurs grossesses que la population témoin. [56]

Il faut toutefois noter que pour les quarante-cinq grossesses que nous décrivons, la proportion de patientes présentant une MSA active est plus importante pour les grossesses dont l'issue est un avortement spontané, une ITG, une RPM ou une naissance prématurée que pour les grossesses menées à terme (50 % contre 30 %). Il n'est pas possible de conclure si cette différence est généralisable ni si elle est liée à la maladie ou aux thérapeutiques dont les patientes ont bénéficiées.

Sur les trente-six accouchements que nous avons recensés, vingt-neuf, soit 80 %, se sont déroulés par voie basse contre trois, soit 8 %, par césarienne. Le taux d'accouchements par césarienne en France se situe autour de 20 % des naissances d'après la Statistique Annuelle des Etablissements de santé ou SAE.

Il est évoqué dans les articles de Fignon, Marret, Alle *et al.* et de Pan, Haruyama, Guberman *et al.* que le taux de césariennes serait augmenté chez les femmes souffrant de MSA en raison des atteintes des articulations pelviennes et des hanches. [41, 44]

De même, plusieurs articles concernant la grossesse chez des femmes ayant pour antécédent une arthrite juvénile idiopathique font état de difficultés similaires. Ostensen expose un risque de dystocie plus important pour ces patientes en cas d'atteinte pelvienne avec une possible restriction de la possibilité d'accoucher par voie basse en cas d'atteinte bilatérale des hanches ; d'autant plus si la patiente a dû subir un remplacement prothétique. [55] En outre, l'existence chez ces patientes d'une atteinte crico-arythénoïde, d'une atteinte temporo-mandibulaire ou d'une atteinte rachidienne cervicale peut poser problème en cas de nécessité d'anesthésie générale, contre-indiquant parfois toute intubation. [49, 55]

Dans la série que nous décrivons, la maladie de Still de l'adulte ne semble pas être un facteur de risque de dystocie, d'autant plus que les césariennes décrites n'avaient pas pour cause un problème lié aux atteintes articulaires des patientes. Toutefois, il est concevable qu'une MSA d'apparition précoce ou faisant suite à une AJI et s'exprimant par des atteintes articulaires rapidement érosives puisse être source de complications obstétricales. Il faudra donc apporter une vigilance particulière à ce problème.

Le fait que les recherches que nous avons effectuées auprès de la Maternité Régionale de Nancy se soient révélées infructueuses est également un élément rassurant. Cela signifie que depuis 2001, date d'informatisation des données médicales des dossiers, aucune grossesse chez une femme souffrant de maladie de Still n'a nécessité de prise en charge dans une maternité de niveau 3. A moins bien entendu qu'il n'y ait pas eu en Lorraine de femme enceinte et souffrant de MSA depuis 2001, ce qui n'est pas le cas puisque notre patiente Mlle L. a débuté sa dernière grossesse en 2003.

Pour les trente-six naissances que nous avons décrites, nous avons la certitude que 69 % des nouveaux-nés étaient en bonne santé. Un décès survenu quatre jours après l'accouchement est rapporté. Les données sont absentes pour 28 % des naissances.

Dans la littérature, les conclusions des différents auteurs sont également rassurantes. Fignon, Marret, Alle *et al.* ainsi que Deslongchamps notent l'absence de conséquence chez les nouveau-nés dont la mère souffre de maladie de Still de l'adulte. [41, 46]

Les données sont similaires concernant l'AJI : la proportion de nouveau-nés vivants n'est pas différente chez les patientes ayant un antécédent d'AJI de celle de la population générale d'après les résultats d'une étude prospective de 1997. [58]

Notons que dans la thèse de doctorat de 1990, ainsi que dans l'article qui en découle, les auteurs s'interrogent sur la proportion de naissances d'enfants de sexe masculin chez les femmes souffrant de maladie de Still. [46, 38] Dans leur série de cinq grossesses pour quatre patientes, les cinq nouveau-nés sont des garçons, la probabilité de ce résultat étant de 1/128. Nous ne pourrions pas apporter d'élément nouveau sur cette question puisque les données concernant le sexe des nouveau-nés sont absentes pour dix-huit des trente-six naissances.

2- Résumé et conseils aux patientes

Si la question d'une éventuelle baisse de la fécondité chez les patientes atteintes de maladie de Still de l'adulte reste entière, il apparaît que cette maladie n'influence pas l'évolution de la grossesse ni son issue.

Une vigilance particulière devra être apportée dans le suivi obstétrical des patientes présentant une atteinte pelvienne ou de hanche, compte tenu des possibles complications au moment de l'accouchement.

Une étude sur une cohorte de patientes plus importante serait utile pour préciser le lien entre MSA et prématurité ainsi que les éventuelles relations entre MSA, traitement et complications de la grossesse.

La maladie de Still de l'adulte présentée par les futures mères au moment de leurs grossesses ne semble pas porter préjudice à l'état de santé de leurs enfants.

Il est donc possible de rassurer une femme souffrant de MSA et exprimant un désir d'enfant, aussi bien sur le déroulement de sa grossesse que sur l'absence d'influence de la maladie sur l'état de santé de l'enfant à naître. A priori, il n'y a pas d'argument pour que le suivi de grossesse de ces patientes diffère d'un suivi classique.

D- Données thérapeutiques

1- **Discussion à propos des données cliniques, confrontation avec la littérature**

Lorsque la maladie de Still de l'adulte est apparue chez une patiente au cours de sa grossesse, nous avons observé que la prednisone était le traitement choisi dans la majeure partie des cas (50 %). Les posologies étaient élevées, de 20 à 60 mg/j, soit de 0,33 mg/kg/j à 1 mg/kg/j. L'adjonction d'hydrochloroquine se faisait en deuxième intention. Les autres alternatives thérapeutiques choisies étaient des AINS seuls ou l'association d'aspirine et d'immunoglobulines par voie intraveineuse.

Ces choix thérapeutiques correspondent aux recommandations et usages concernant la prescription de médicaments anti-rhumatismaux au cours de la grossesse, tels que nous les avons détaillés au chapitre IV.

Pour les patientes dont le diagnostic de MSA était antérieur à la grossesse et qui ont bénéficié d'un traitement au cours de leur grossesse, le choix du traitement s'est également porté de manière majoritaire sur la prednisone (89 %). Les posologies étaient alors plus faibles que lors des traitements d'attaque, allant de 5 mg un jour sur deux à 22,5 mg/j. Nous ignorons si ce traitement était celui que la patiente prenait depuis longtemps ou si un changement thérapeutique avait été effectué au bénéfice des corticoïdes en prévision de la grossesse.

Là encore, ce choix thérapeutique est conforme aux recommandations et usages cliniques concernant la prescription de médicaments anti-rhumatismaux au cours de la grossesse exposés au chapitre IV.

Il est plus surprenant de constater qu'une patiente a bénéficié d'un traitement par anakinra tout au long de sa gestation. En effet, sa prescription n'est actuellement pas autorisée au cours de la grossesse. Les auteurs de ce rapport précisent bien que ce choix thérapeutique s'est effectué à la demande de la patiente et après lui avoir exposé les risques et le manque de recul à propos de l'usage de ce traitement au cours de la grossesse. [27]

Nous notons enfin que pour les seize grossesses dont l'issue a été pathologique, la proportion de patientes traitées était plus élevée que pour les vingt-huit patientes ayant mené

leur grossesse à terme (50 % contre 30 %). En outre, les traitements de ces seize femmes étaient les plus « lourds ». Les patientes ayant bénéficié de l'association de prednisone et d'hydroxychloroquine, ainsi que celle ayant suivi un traitement par aspirine et IgIV figurent parmi ces seize femmes. Toutefois, comme nous l'avons exposé précédemment, il ne nous est pas possible de conclure quant à un éventuel lien entre la MSA, les traitements pris par ces patientes et l'issue de leurs grossesses.

2- Conseils aux patientes

En ce qui concerne la thérapeutique, il est là aussi envisageable d'avoir une attitude rassurante vis-à-vis des patientes. Le fait de souffrir d'une maladie de Still de l'adulte nécessitant le maintien d'un traitement de fond n'est pas incompatible avec le bon déroulement d'une grossesse.

En fonction du traitement dont bénéficie la patiente, il peut être obligatoire de différer la conception. Comme nous l'avons vu au chapitre IV, certaines molécules sont contre-indiquées durant la grossesse et leur prise doit être interrompue plusieurs semaines à plusieurs mois avant la conception.

D'autre part, certaines molécules peuvent influencer sur la fertilité de la patiente, comme nous l'avons vu pour le cyclophosphamide.

De ce fait, nous pensons qu'il serait intéressant de prendre en compte les désirs de grossesse de toute femme à qui une maladie de Still est diagnostiquée avant de décider de l'instauration d'un traitement.

Il ne faudra pas oublier d'instaurer une supplémentation en folates avant la conception lorsque la patiente bénéficiait d'un traitement par méthotrexate ou par sulfasalazine.

En cas de corticothérapie au long cours, il faudra veiller au respect de la mise en place des mesures hygiéno-diététiques préventives de l'ostéoporose, la prescription de biphosphonates étant incompatible avec la grossesse.

Etant donné les effets secondaires potentiels des traitements anti-rhumatismaux, il appartient au médecin prenant en charge la patiente de lui fournir une information claire concernant le traitement dont elle bénéficie.

Dans ce contexte spécifique d'une pathologie chronique associée à une grossesse, il faudra particulièrement mettre en garde la patiente quant aux risques de l'automédication et lui préciser que toute prise médicamenteuse ne doit s'envisager qu'après avis du praticien qui la suit.

Il est certain qu'au cours de sa grossesse, une patiente souffrant de maladie de Still de l'adulte devra consulter différents médecins. Il serait de ce fait utile qu'elle ait en sa possession un document détaillant le traitement dont elle bénéficie. Ceci permettrait d'informer de manière précise les médecins intervenant dans le suivi de la patiente, ainsi que de lui assurer une prise en charge optimale en évitant toute erreur de prescription ou d'association médicamenteuse.

Comme nous l'avons exposé au chapitre IV, le nombre de molécules servant au traitement de la MSA et dont l'usage est possible au cours de la grossesse est limité. Il se pose actuellement la question de savoir si les biothérapies peuvent constituer une voie d'avenir dans ce domaine. Comme le soulignent Vinet, Pineau, Gordon et leurs collaborateurs dans leur article, les données issues de la pharmacovigilance devraient nous permettre de disposer de plus d'éléments de réponse d'ici à quelques années. [26]

E- Aspects immunologiques

1- **A propos des interactions entre grossesse et activité de la MSA**

α- Au cours de la grossesse

Comme nous l'avons vu au chapitre II, l'activation macrophagique est au cœur de la physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. Cette activation macrophagique va de pair avec une production de cytokines de type Th1 au cours des poussées de la maladie, notamment une hausse de la synthèse d'IL-1 β , d'IL-6, d'IL-8, d'IL-18, d'IFN- γ et de TNF- α .

Or, en début de grossesse, il a été constaté une diminution de la réponse immunitaire de type Th1, avec baisse de la production systémique et utérine d'IFN- γ , au profit d'une majoration de la réponse immunitaire de type Th2. Le début de la grossesse s'accompagne

donc d'une diminution des phénomènes inflammatoires locaux et systémiques pour permettre la tolérance immunitaire du fœtus par l'organisme maternel. Ces phénomènes se produisent sous l'influence de la progestérone. C'est ce que nous avons exposé au chapitre III. Nous avons également décrit l'existence, dès le début de la grossesse, de communications entre les cellules immunitaires périphériques et utérines.

Etant donné qu'une activité immunitaire de type Th2 va entraîner une diminution de la réponse immunitaire de type Th1, le contexte immunitaire lié à la grossesse ne semble pas favorable au développement d'une poussée de maladie de Still de l'adulte.

Toutefois, il a également été mis en exergue une augmentation de la synthèse d'IL-18, tant au niveau utérin que systémique, tout au long de la grossesse. Ceci ayant pour effet d'augmenter la synthèse d'IFN- γ par les lymphocytes T et les cellules NK, générant alors une activation macrophagique. Ces données sont proches de celles de la physiopathologie de la MSA et pourraient constituer une piste explicative de la survenue de poussées de MSA au cours de certaines grossesses.

Bien entendu, la réalité doit être plus complexe que ce que nous avançons mais cela illustre bien à quel point l'équilibre entre tous ces phénomènes doit être finement régulé au niveau de l'organisme et comment un déséquilibre peut amener à une situation pathologique.

Notons par ailleurs que Keeling et Oswald soulignent dans leur article le rôle prépondérant des hormones et d'autres facteurs tels que le système HLA, le système immunitaire inné sur la production des cytokines au cours de la grossesse. [25]

β - *En post-partum*

Nous avons vu au chapitre III que la fin de la grossesse s'accompagne d'une majoration de la communication entre les cellules immunitaires systémiques et utérines.

L'approche du terme va également de pair avec une augmentation de la synthèse au niveau utérin d'IL-1 β et de TNF- α , dont l'une des fonctions est l'activation macrophagique, ainsi que d'IL-6 qui induit la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

De même, il a été observé en fin de grossesse l'existence d'une réponse inflammatoire systémique.

Ce sont autant d'éléments qui pourraient constituer des pistes explicatives à la fréquence non négligeable des recrudescences de la maladie de Still survenant en post-partum.

2- A propos des interactions entre MSA active et déroulement de la grossesse

α- Ovulation et fécondité

Nous avons exposé au chapitre III la fragilité de l'équilibre entre l'existence de phénomènes pro- et anti-inflammatoires au moment de l'ovulation. Cela laisse à penser qu'une inflammation systémique accompagnée de la synthèse de cytokines de type Th1, comme c'est le cas lorsque la maladie de Still est active, pourrait avoir des répercussions négatives sur l'ovulation.

Nous n'avons pas de données sur ce sujet concernant la MSA mais nous avons précédemment décrit une baisse de la fécondité pour les patientes souffrant d'arthrite juvénile idiopathique.

β- Implantation et avortements spontanés

Nous avons revu au paragraphe 1 les éléments concernant l'hypothèse Th1/Th2 ainsi que l'existence paradoxale d'une majoration de la synthèse d'IL-18 et d'IFN- γ en début de grossesse ; contribuant à créer un équilibre fragile permettant l'implantation. En effet, l'IFN- γ a dans ce contexte une fonction de cytokine régulatrice intervenant dans le remodelage des artères déciduales afin de permettre une implantation embryonnaire de qualité.

Il est compréhensible dans ce contexte qu'une réaction inflammatoire systémique intense empêche la bascule de la réponse immunitaire vers le type Th2 et altère la tolérance de l'embryon par l'organisme maternel.

C'est d'ailleurs une des hypothèses explicatives des avortements spontanés à répétition d'étiologie inexpliquée, comme nous l'avons vu au chapitre III. Ils semblent en effet survenir lorsque l'environnement local utérin présente une réponse inflammatoire exagérée, entraînant alors un défaut d'angiogenèse et une apoptose du trophoblaste, notamment par le biais d'une augmentation de la production d'IFN- γ .

L'inflammation systémique intense que l'on observe lorsque la maladie de Still est active pourrait être responsable au niveau utérin de phénomènes similaires. Pourtant, nous n'avons pas constaté de majoration de la fréquence des avortements spontanés parmi les quarante-cinq grossesses que nous avons analysées. Toutefois, comme nous l'avons souligné, la taille de notre échantillon est modeste et là aussi les éléments que nous exposons ne doivent constituer qu'une partie de la réalité de phénomènes bien plus complexes.

γ- Travail, accouchement et prématurité

Nous avons exposé à nouveau au paragraphe 1 comment l'approche du terme de la grossesse s'accompagne de l'apparition d'une réaction inflammatoire systémique et de la libération de cytokines pro-inflammatoires au niveau utérin. La conséquence de cette production de cytokines par les cellules immunitaires utérines, dont les macrophages, va être l'activation de l'utérus qui était quiescent et le début du travail.

Nous avons également décrit au paragraphe III comment certaines naissances prématurées semblaient liées à la survenue d'une réponse inflammatoire inappropriée. Cette réponse inflammatoire se faisant par le biais de l'augmentation de la production locale d'IL-1, d'IL-6 et d'IL-8.

Or ces cytokines sont également produites, au niveau systémique, lors des poussées de MSA. Etant donné la communication et les interactions existant entre les cellules immunitaires périphériques et utérines, il est envisageable que l'activation de la MSA en fin de grossesse puisse jouer un rôle dans le déclenchement prématuré du travail.

Comme nous venons de le constater, il est encore impossible à l'heure actuelle d'avoir des certitudes sur les éléments immunologiques qui pourraient lier la grossesse et la maladie de Still de l'adulte. Toutefois, les avancées des dernières années dans le domaine de l'immunologie permettent de concevoir des hypothèses et des pistes explicatives qui nécessitent d'être vérifiées.

F- Rôle du médecin généraliste

Le problème précis des relations entre la maladie de Still de l'adulte et la grossesse que nous venons de traiter soulève une nouvelle fois la difficulté de la gestion des maladies dites rares en cabinet de médecine générale.

En effet, c'est un pléonasme que de dire qu'une pathologie rare affecte peu de gens sur un territoire donné. Mais étant donné le nombre important de maladies rares existantes, chaque médecin généraliste suit obligatoirement parmi ses patients des personnes atteintes de l'une de ces pathologies. Il se situe par ailleurs en première ligne dans le parcours d'accès aux soins des patients dont il est l'interlocuteur et le conseiller privilégié au quotidien.

Au moment du diagnostic d'une pathologie telle que la maladie de Still de l'adulte, la complexité du tableau clinique et/ou sa gravité font que le diagnostic ne peut être posé que lors d'une hospitalisation.

Par contre, la place du médecin généraliste dans le suivi de ces patients est capitale. C'est pourquoi il se doit de connaître les risques inhérents à la maladie afin de proposer à son patient une prise en charge de qualité. De même, il doit être au fait des modalités de prise en charge thérapeutique de la pathologie et de leurs éventuelles conséquences.

De ce fait, l'accès rapide à des données informatives pertinentes est une gageure du quotidien. Bien entendu, le développement d'Internet a largement contribué à rendre les informations plus accessibles. En contrepartie, la pléthore de références que l'on peut trouver pour un sujet donné impose au médecin de savoir trier de manière efficace les informations pouvant lui être utiles des autres.

De même, le patient peut lui aussi bénéficier des informations accessibles sur Internet et ayant trait à sa pathologie. Dans ce contexte, les sites d'association de malades peuvent être un soutien précieux (www.stillsdisease.org). Le rôle du médecin sera alors de mettre en garde le patient quant à la fiabilité des données disponibles sur Internet et de le guider dans ses recherches. Il pourra notamment lui conseiller de consulter des sites spécialisés dont les données sont intelligibles et pertinentes, tels qu'Orphanet pour ce qui concerne les maladies dites orphelines (www.orpha.net).

Par ailleurs, la prise en charge des patients souffrant de pathologies rares renforce la nécessité d'une collaboration interactive entre le médecin généraliste du patient et les médecins spécialistes qui seront amenés à le suivre. Notre travail sur la maladie de Still de l'adulte et la grossesse l'illustre bien.

Le médecin généraliste a pour rôle essentiel de centraliser les informations concernant le patient, d'apporter à ses confrères l'ensemble des éléments d'ordre biomédical et environnemental leur permettant de réaliser une bonne prise en charge. Dans ce type de situations, le généraliste doit être reconnu comme le coordinateur privilégié entre les différents médecins intervenant auprès du patient.

Bibliographie

1. Still, G.F., *On a form of chronic joint disease in children*. Archives of disease in childhood, 1947. **16**: p. 156-165.
2. Bywaters, E.G., *Still's disease in the adult*. Annals of the rheumatic diseases, 1971. **30**: p. 121-133.
3. Landrivon, G., *Méthode globale de lecture critique d'articles médicaux à l'usage de l'étudiant et du praticien*. 2^{ème} ed. 2009, Frison-Roche.
4. Pouchot, J. and B. Fautrel, *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5^{ème} ed. 2008, Flammarion Médecine-Sciences: Paris. p. 1249-1263.
5. Efthimiou, P., P.K. Paik, and L. Bielory, *Diagnosis and management of adult onset Still's disease*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**: p. 564-572.
6. Fautrel, B., *Adult-onset Still disease*. Best Practice and Research Clinical Rheumatology, 2008. **22**(5): p. 773-792.
7. Arlet, J.B., et al., *Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte*. La revue de médecine interne, 2005. **26**: p. 549-556.
8. Efthimiou, P. and S. Georgy, *Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease*. Seminars in arthritis and rheumatism, 2006. **36**(3): p. 144-152.
9. Fautrel, B., et al., *Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease*. The journal of rheumatology, 2001. **28**: p. 322-329.
10. Yamaguchi, M., et al., *Preliminary criteria for classification of adult Still's disease*. The journal of rheumatology, 1992. **19**: p. 424-430.
11. Quartier-Dit-Maire, P. and A.M. Prieur, *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5^{ème} ed. 2008, Flammarion Médecine-Sciences: Paris. p. 1077-1083.
12. Dadoune, J.P., *Biologie de la reproduction*. 2006, Ellipses: Paris.
13. Male, D., et al., *Immunologie*. 7^{ème} ed. 2007, Elsevier-Masson: Paris.
14. Matthiesen, L., et al., *Immunology of preeclampsia, Immunology of pregnancy*. Vol. 89. 2005. p. 49-61
15. Piccinni, M.P., *T cells in pregnancy, Immunology of pregnancy*. Vol. 89. 2005. p. 3-9
16. Weiss, G., et al., *Inflammation in reproductive disorders*. Reproductive sciences, 2009. **16**: p. 216-229.

17. Tournaire, M. and F.X. Aubriot., *Physiologie de la grossesse*. 2^{ème} ed. 1991, Masson: Paris.
18. Ragupathy, R. and J. Kalinka, *Cytokines imbalance in pregnancy complications and its modulation*. *Frontiers in bioscience*, 2008. **13**: p. 985-994.
19. Laskarin, G., et al., *Physiological role of IL-15 and IL-18 at the maternal-fetal interface*, *Immunology of pregnancy*. Vol. 89. 2005. p. 18-25
20. Christiaens, I., et al., *Inflammatory processes in preterm and term parturition*. *Journal of reproductive immunology*, 2008. **79**: p. 50-55.
21. Hohlfeld, P. and F. Marty, *Le livre de l'interne, obstétrique*. 3^{ème} ed. 2004, Flammarion Médecine-Sciences: Paris.
22. Liote, F., *Médicaments rhumatologiques autorisés pendant la grossesse*. *La revue du rhumatisme*, 2005. **72**: p. 755-760.
23. Vidal, *Le dictionnaire*. 2010.
24. Ostensen, M., et al., *Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction*. *Arthritis research and therapy*, 2006. **8**: p. 209-227.
25. Keeling, S.O. and A.E. Oswald, *Pregnancy and rheumatic disease : "by the book" or "by the doc"*. *Clinical rheumatology*, 2009. **28**: p. 1-9.
26. Vinet, E., et al., *Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases*. *Arthritis and rheumatism*, 2009. **61**: p. 587-592.
27. Berger, C.T., et al., *A patient's wish anakinra in pregnancy*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009. **68**: p. 1794-1795.
28. Lazar, G.S. and S.J. Forman, *Leukoerythroblastic reaction in Still disease in an adult*. *Western journal of medicine*, 1979. **131**: p. 152-155.
29. Kaplinsky, N., M. Pras, and O. Frankl, *An adult form of juvenile rheumatoid arthritis*. *Archives of internal medicine*, 1980. **140**: p. 1073-1074.
30. Schwarzberg, C., P. Le Goff, and G. Le Menn, *Atteinte musculaire dans la maladie de Still de l'adulte*. *La semaine des hôpitaux de Paris*, 1982. **58**: p. 2408-2412.
31. Green, J., Y. Kanter, and D. Barzilai, *Adult Still's disease associated with pregnancy*. *Israel journal of medical sciences*, 1982. **18**: p. 1037-1039.
32. Yebra Bango, M., et al., *Adult-onset Still's disease : a case with onset during pregnancy*. *Arthritis and rheumatism*, 1985. **28**: p. 957.
33. Unsworth, J., et al., *Serum salicylate levels in a breast feed infant*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1987. **46**: p. 638-639.

34. Katz, W.E., T.W. Starz, and A. Winkelstein, *Recurrence of adult Still's disease after pregnancy*. The journal of rheumatology, 1990. **17**: p. 373-374.
35. Leff, R.D., *Recurrence of adult Still's disease after pregnancy*. The journal of rheumatology, 1990. **17**: p. 1571-1572.
36. Pouchot, J., J.S. Sampalis, et al., *Adult Still's disease : manifestations, disease course, and outcome in 62 patients*. Medicine (Baltimore), 1991. **70**: p. 118-136.
37. De Miguel, A., et al., *Adult Still's disease and pregnancy*. The journal of rheumatology, 1992. **19**: p. 498.
38. Le Loët, X., et al., *Adult onset Still's disease and pregnancy*. The journal of rheumatology, 1993. **20**: p. 1158-1161.
39. Le Loët, X., et al., *Maladie de Still de l'adulte et grossesse*. La revue du rhumatisme, 1993. **60**: p. 416-419
40. Falkenbach, A., et al., *Polysertositis with adult Stills disease with onset during pregnancy*. Clinical rheumatology, 1994. **13**: p. 513-517.
41. Fignon, A., et al., *A propos de l'association artérite de Takayasu, grossesse et maladie de Still*. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction, 1995. **24**: p. 747-750.
42. Blidi, M., M. Gatfosse, and G. Barjonet, *Maladie de Still de l'adulte associée à une infection aiguë par le parvovirus B19, survenant au cours d'une grossesse*. Annales de médecine interne, 1996. **147**: p. 518-519.
43. Liozon, E., et al., *Intravenous immunoglobulins for adult Still's disease and pregnancy*. Rheumatology, 1999. **38**: p. 1024-1025.
44. Pan, V.L.H., A. Z. Haruyama, et al., *Newly diagnosed adult-onset Stil disease and pregnancy*. Obstetric and gynecology, 2003. **101**: p.1112-1116.
45. Mok, M.Y., et al., *Pregnancy outcome in patients with adult onset Still's disease*. The journal of rheumatology, 2004. **31**: p. 2307-2309.
46. Deslongchamps, P., *Maladie de Still et grossesse (à propos de 5 grossesses chez 4 femmes)*. 1990, Faculté de Médecine: Rouen.
47. Hodgkinson, R., *Anesthetic management of a parturient with severe juvenile rheumatoid arthritis*. Anesthesia and analgesia, 1981. **60**: p. 611-612.
48. Wallace, D.J., D. Goldfinger, and J.R. Klinenberg, *Use of autologus pregnancy plasma to treat a flare of juvenile rheumatoid arthritis*. Journal of clinical apheresis, 1978. **3**: p. 216-218.
49. Stein, G.H., B. Cantor, and R.S. Panush, *Adult Still's disease associated with pregnancy*. Arthritis and rheumatism, 1980. **23**: p. 248-250.

50. Wittich, A.C., *Successful pregnancy and delivery following bilateral hip replacement : report of case*. The journal of American osteopathic association, 1982. **81**: p. 773-775.
51. Elkon, K.B., et al., *Adult onset Still's disease: twenty-year followup and further studies of patients with active disease*. Arthritis and rheumatism, 1982. **25**: p. 647-654.
52. Ohta, A., et al., *Nine cases of adult-onset Still's disease : diagnostic problem and comparison of clinical features between Japanese and foreign cases*. Nippon Naika Gakkai Zasshi, 1987. **76**: p. 1825-1830.
53. Yunohara, N., et al., *A case report of pregnancy complicated with adult Still's disease*. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1996. **48**: p. 431-434.
54. Rojas, R.J., et al., *Enfermedad de Still del adulto asociada a embarazo*. Revista mexicana de reumatologia, 1988. **3**: p. 29-33.
55. Ostensen, M., *Problems related to pregnancy in patients with juvenile chronic arthritis*. La revue du rhumatisme [Engl. Ed], 1997. **64**: p. 196-197.
56. Ostensen, M., K. Almqvist, and H.S. Koksvisk, *Sex, reproduction and gynaecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis*. The journal of rheumatology, 2000. **27**: p. 1783-1787.
57. Quereux, C., *Faites/ Ne faites pas devant des fausses couches à répétition*. Génésis, 2003. **90**: p. 16-17.
58. Peterson, L.S., et al., *Psychosocial outcomes and health status of adults who have juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis and rheumatism, 1997. **40**: p. 2235-2240.

ANNEXES

Annexe 1 : Méthode globale de lecture critique, grille de lecture standardisée [3]

L'information existe-t-elle pour chacune des 8 questions ?	La façon d'aborder la question est-elle correcte ?	Si non, cela menace-t-il la validité de l'étude ?
1-Objectif -pronostic- évolution -test diagnostique -impact d'une intervention -étiologie- causalité	Y'a-t-il une hypothèse ?	
2-Type d'étude	Le type de l'étude est-il approprié à la question posée ?	Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?
3-Facteurs étudiés -exposition -intervention -test diagnostique	Sont-ils bien décrits ? Sont-ils bien mesurés ?	Si non, ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ?
4-Critères de jugement	Tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ? Sont-ils bien mesurés ?	Si non, ceux qui ont été oubliés sont-ils importants ? Sinon ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ?
5-Population source et sujets étudiés	La sélection est-elle correcte ? Les groupes diffèrent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? Quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ? Y'a-t-il pour le test un large éventail de patients ?	Si non, ce biais menace-t-il la validité externe ? Si non, ce biais menace-t-il la validité interne ? Si elle n'est pas optimale, la validité interne est-elle menacée ? Si non, ce biais menace-t-il la validité externe ?
6-Facteurs de confusion potentiels et biais	Sont-ils tous envisagés ? Sont-ils bien contrôlés ?	Si non, cela invalide-t-il l'étude ?
7-Analyses statistiques -intervalle de confiance ? -test statistique ? -force de l'association ?	La taille de l'échantillon est-elle suffisante ?	Si non, les résultats sont-ils inutiles ?
8-Conclusions des auteurs ? -réponses aux questions -vérification de l'hypothèse ? -objectif atteint ?	Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?	En somme : -les résultats sont-ils acceptables appliqués à la population source ? = VALIDITE -les résultats sont-ils acceptables pour votre propre pratique ? = APPLICABILITE

Annexe 2 : Correspondance entre la dénomination commune internationale et les noms commerciaux français des traitements utilisés dans la maladie de Still de l'adulte.

DCI	Nom commercial français
Adalimumab	Humira®
Anakinra	Kineret®
Aspirine	Aspegic® – Aspro® ...
Azathioprine	Imurel®
Chlorambucil	Chloraminophène®
Ciclosporine	Néoral® - Sandimmun®
Codéine	Dicodin® – Néo-Codion® ...
Cyclophosphamide	Endoxan®
D-pénicillamine	Trolovol®
Etanercept	Enbrel®
Hydroxychloroquine	Plaquenil®
Immunoglobulines intraveineuses	Tegeline®
Indométacine	Indocid®
Infliximab	Remicade®
Méthotrexate	Novatrex® – Metoject® - Ledertrexate®
Morphine	Skenan® - Moscontin® - Kapanol®...
Mycophénolate mofétil	Cellcept® - Myfortic®
Paracétamol	Doliprane® – Dafalgan® - Efferalgan®...
Prednisone	Cortancyl®
Sels d'or	Allochrysine® - Ridauran®
Sulfasalazine	Salazopyrine®
Tiopronine	Acadione®
Tocilizumab	RoActemra®
Tramadol	Topalgic® – Contramal® – Monocrixo® ...

VU

NANCY, le 16 avril 2010
Le Président de Thèse

NANCY, le 16 avril 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. GILLET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N° 3262

NANCY, le 19 avril 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto-inflammatoire, d'étiologie inconnue. Elle atteint surtout de jeunes adultes avec une prédominance féminine. Nous avons entrepris ce travail suite à la prise en charge, en cabinet de médecine générale, d'une patiente souffrant de cette pathologie et qui a présenté une poussée de la maladie pendant sa première grossesse. Nous avons collecté les données inhérentes à l'histoire de cette patiente et les avons confrontées à celles issues de la littérature.

Après l'exposé de nos méthodes de travail, nous effectuons un rappel sur la maladie de Still puis sur la physiologie et l'immunologie de la grossesse. Le chapitre suivant est consacré à l'usage des médicaments anti-rhumatismaux durant la grossesse.

Par la suite, nous détaillons les aspects cliniques concernant quarante-cinq grossesses survenues chez trente-six patientes.

Nous discutons enfin de ces résultats, en commençant par exposer les forces et faiblesses de notre travail. A propos de l'évolution de la maladie de Still de l'adulte au cours de la grossesse, nous constatons l'existence d'une grande proportion de situations cliniques où la maladie est asymptomatique. Par contre, le risque de survenue d'une poussée de la maladie au décours d'une gestation est non négligeable. Enfin, si la grossesse ne semble pas favoriser l'apparition de la maladie, il n'apparaît pas qu'elle en permette l'amélioration.

L'évolution des gestations ainsi que l'état de santé des enfants à naître ne paraissent pas être influencés par la maladie de Still. La prise en charge thérapeutique de ces patientes reste une gageure, le traitement présentant le meilleur rapport bénéfices/risques étant encore à l'heure actuelle la prednisone. Nous exposons ensuite comment les découvertes immunologiques récentes fournissent des pistes explicatives sur les interactions entre maladie de Still et grossesses. Nous concluons sur le rôle primordial du médecin généraliste dans le suivi de ces patientes.

TITRE EN ANGLAIS

Adult-onset Still's disease and pregnancy: literature review about a clinical case followed for twenty one years

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2010

MOTS CLEFS : (1) Adult-onset Still's disease

Pregnancy

Family practice

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

(1) Déterminés par le Candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire.