



HAL
open science

Maladie de Still en réanimation : une étude rétrospective multicentrique nationale française

Lucie Mortier

► **To cite this version:**

Lucie Mortier. Maladie de Still en réanimation : une étude rétrospective multicentrique nationale française. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297415

HAL Id: hal-03297415

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297415>

Submitted on 23 Jul 2021

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-thesesexercice-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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Lucie MORTIER

le Vendredi 28 Septembre 2018

**Maladie de Still en réanimation : une étude
rétrospective multicentrique nationale française**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Juges : Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Monsieur le Professeur Bruno HOEN

Monsieur le Docteur Pierre PEREZ



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ DE MÉDECINE
MARC**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude
MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER -
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie
POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel
SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET -
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

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 René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

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-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

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)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

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

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

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

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL - Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

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

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

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur d'Anesthésie Réanimation et Médecine Intensive, Hôpital Central, CHRU de Nancy, Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ma thèse.

J'ai eu le privilège de bénéficier de vos enseignements durant mes semestres d'internat, vos connaissances sont pour moi un exemple et un modèle.

Veillez recevoir ici l'expression de ma sincère gratitude et de ma profonde admiration.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Pavillon Philippe Canton,
CHRU de Nancy.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.
Veuillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Bruno HOEN

Professeur de Maladies Infectieuses, Pavillon Philippe Canton, CHRU de Nancy

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail et j'espère qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

A MON JUGE

Monsieur le Docteur Pierre PEREZ

Docteur en Anesthésie Réanimation et Médecine Intensive, Institut Louis Mathieu, CHRU de Nancy.

Tu me fais l'honneur de juger mon travail et je t'en remercie.

Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi.

Je te prie de recevoir l'assurance de toute mon amitié.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Jérémie LEMARIE

Praticien Hospitalier Universitaire en Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Central,
CHRU de Nancy

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et de me faire confiance et je t'en remercie.

J'aurai aimé que tu puisses en être également le juge mais je comprends parfaitement les impératifs qui te retiennent. Merci pour tes conseils et ta disponibilité tant nancéienne qu'australienne. J'espère pouvoir te témoigner par ce travail ma sincère reconnaissance.

A mes Maîtres d'internat

Monsieur le Professeur Gérard Audibert

Monsieur le Professeur Hervé Bouaziz

Monsieur le Professeur Pierre Diemunsch

Monsieur le Professeur Bruno Lévy

Madame le Professeur Marie-Reine Losser

Monsieur le Professeur Sébastien Gibot

Monsieur le Professeur Claude Meistelman

Monsieur le Professeur Thomas Fuchs-Buder

Madame le Docteur Carine Thivillier

Monsieur le Docteur Antoine Kimmoun

Monsieur le Docteur Damien Barraud

Monsieur le Docteur Mathieu Mattei

Et à tous leurs collaborateurs.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude pour avoir participé à ma formation et à mon épanouissement en Anesthésie - Réanimation.

A ma famille

A ma mère, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. J'ai toujours eu la chance d'avoir ton soutien pendant toutes ces années. Merci pour ta disponibilité, pour ton temps donné, ton énergie, sans relâche. Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude.

A Babe. J'ai conscience qu'avoir ta place n'a pas toujours été facile, mais tu as été l'un des piliers indispensables tout au long de mon parcours et de ma vie personnelle. Merci pour tout, ton ouverture d'esprit, tes grossièretés, oups j'en ai trop dit.

Grâce à vous rien de tout cela n'en serait la aujourd'hui, de mon travail professionnel à mon épanouissement personnel. Je suis fière de vous avoir comme parents.

A Thomas, ta force et ta ténacité sont des exemples pour nous tous. Tu surmontes tous les obstacles et tu te bats chaque jour avec un courage silencieux qui mérite d'être souligné.

A Benjamin, ton humour et ta gentillesse ont toujours été ta force. J'espère que toutes tes qualités te feront faire les choix qui te correspondent et te rendront heureux.

Merci à vous 2, à tous nos souvenirs, heureux ou un peu moins, de jeux en plein air ou sur la PlayStation, de bagarres et de clavicule cassée ! Vous pourrez toujours compter sur moi.

A Myrtille et Cannelle,

A mes grands-parents,

Ma grand-mère Gabrielle, seule témoin de cette génération, tellement de bons souvenirs à Port Leucate !

Ma grand-mère Micheline, pour tous ces souvenirs et ces weekends qui ont illuminés des moments difficiles. Merci...

A mes oncles et tantes, Brigitte et Alain, Sylvie et Jean Marc, Françoise et Gaëtan, Angélique et Daniel, mes cousins et cousines, Pierre, Guillaume, Daphnée, Sylvain, Camille, Mélanie, Quentin, Tristan et la dernière, Candice. Sans oublier évidemment Manu, ma cousine de cœur, même si le temps nous a éloignées, pour tous ces moments de complicité, à parler de chevaux, d'équitation, de randonnées...!

A la famille Bijaoui, José, Prosper, Claude, pour le soutien direct ou indirect que vous m'avez apporté, pour votre humour à tous. Une pensée également pour Hugo et Lucile.

A ma belle-famille, Corinne, Adélaïde, Antonin et sa famille. Je suis consciente qu'une personne comme moi n'est pas facile (j'entends par là « culinairement »), merci de m'avoir acceptée malgré cela. Merci à Jeanine, Jean-Jacques et Maryse, pour votre bienveillance. Merci à tous les Montaulinois pour votre accueil chaleureux.

A mes amis,

A la plus vieille pouvant témoigner de ma jeunesse éternelle ! Mon Kamy, Ma Fanny. Que de temps passé ensemble, à parler de tout et de rien mais surtout à rire ! Les rescapées du lycée, Voiron est très loin maintenant ! Merci pour ton soutien, vaillant depuis le bac, la P1, l'externat, l'internat, les déprimés, les soirées... ! Je te souhaite plein de bonheur au pays des pastilles, avec Rémi (qu'il faut aussi remercier pour son soutien au fil du temps et pour mes solaires trop belles), ton coco/Harrison (merci pour le pistil), et spéciale dédicace au futur baby !

A la 2^{ème}, mon Homonyme, Lucie, mon soutien de P1 et d'après. Le temps passe, toujours dur de se trouver un moment ensemble, mais je te remercie un millier de fois pour être ce que tu es, sereine et attentive, patiente (avec moi tout du moins !) et toujours heureuse. Il ne vous reste qu'à vivre plein de belles choses avec Nico et Margot (et les 2 ptits chats !).

A la 3^{ème} plus vieille, Pauline, ma coloc d'externat, les soirées de folies c'était à Grenoble, à Bristol, en Turquie, à Montpeul, à Lyon, à Clermont, à Nancy, à Strasbourg... ! (quoiqu'on s'est un peu assagies sur ces dernière villes !). Merci pour tout, tes doutes existentiels partagés qu'ils soient pro, perso, sportif ou artistique ! Huguette, dédicace ESPECIALE pour les statistiques de mon mémoire, ça, c'était du soutien. J'espère que vous serez toujours jeune comme nous !

Aux amis Grenoblois de l'externat, ceux avec qui j'ai passé mes soirées, mes journées révisions à la BU, la corpo... Merci à Rémi, Gaëlle, Vincent, Titi, Léa et Pauline, et bien sûr tous les autres avec qui j'ai apprécié passer d'excellents moments !

A tous les Barbus de Verdun,

Mon Dieu je n'y croyais pas. Je ne pensais pas qu'on pouvait être affecté dans une ville comme ça. Par chez moi on connaît que parce qu'il y a plein de tranchées et de trous. J'ai pu constater qu'en effet, il y avait plein de trous, de tranchées, et même un ossuaire ! Mais pas que ! Je vous y ai tous rencontrés et c'était exceptionnel !

A Marine et Thibaut, ne changez pas, vous êtes au top ! Merci pour votre humour un peu borderline ! (à l'heure où j'écris ces lignes, je ne sais pas encore si Marine sera présente... !). A Perrine et David, merci pour votre générosité sans limite, merci de nous accueillir toujours si bien dans votre château ! A Manu et Madlyne, parce que Manu Manu... !, A Clotilde, à quand le prochain WE Gerard Mère ?!, A Céline, A Hortense et Hubert, Aux chouchous.

Alex et Pierre, pour les figurines princesses Kinder et pour votre accueil parisien toujours à la hauteur lors des congrès (best cuisine ever, j'ai d'ailleurs mis un avis sur le routard !), Anaïs, après Verdun, c'est à la Mat' qu'on va se retrouver !

A mes amis Nancéiens (une case spéciale pour vous !) :

PH. Heureusement pour notre stabilité nous n'avons été co interne que 2 fois. J'espère encore maintes fois co voiturier avec toi et manger les chaussons aux pommes de Claire ! Claire. Heureusement pour ta stabilité, tu n'as été qu'une fois notre co interne à tous les 2 ! Merci pour ta gentillesse, ton humilité, ton ouverture d'esprit, j'ai envie de dire ta perfection mais ça ferait trop « in love de toi ».

Vous avez été/êtes mes piliers de l'internat, tous les 3 expat' en Lorraine. Merci pour votre soutien à tous les 2, tant perso que pro. Bien sûr, merci à Laeti et Cookie, Romain et Gabriel, qui grandit tellement vite... !

Laure Aléa. LA découverte de la RMC. Puis la confirmation à Strasbourg entourées de bières et de tartes flambées (ptite munster de chez Lard et Crème forever). C'était tellement fou ce semestre ! Tu as toujours été présente, merci pour ton écoute, pour ta personnalité ! J'espère que cette prochaine année de clinicat sera plus légère pour vous et qu'on pourra en profiter à fond ! Merci à Julien, la moitié qui te va si bien. Vous ferez/êtes d'excellents médecins et des personnes formidables, vous aurez plein de beaux enfant, de beaux cheveux et... Stop : BORING ! (Nb : un jour, Bali, ça sera aussi pour vous !!)

MK. Ou SKK la racaille de Détroit. Tu as bien le droit à ta petite case à cet endroit, martyrisé après un semestre à m'avoir eue comme interne !

Aux amis rémois qui sont devenus des amis tout court :

Damien et Lola, JB, Martin et Mèl, merci pour votre accueil sur Briançon, Charles et Agathe, pour tous ces bons moments, à Bali, à Montpeul, au pied d'une cascade ou dans les Cévennes, avé les bons ving du sud (et avé l'aquecent). J'espère pouvoir en revivre plein avec vous (la Mongolie?!?). Bien sûr je ne peux pas dissocier Thibaud, charismatique, tout simplement. J'espère te voir plus souvent. Merci pour ton soutien à distance et tes bonnes prières !

A mes co-internes de galère :

Ma promo, Guillaume, futur co chef ! et soutien intense de thèse et mémoire, Guillaume J, Thibaud, Chloé, Boris, Pascal, PEL, Océane, Mokhtar, François et un peu FX aussi ! A la RMB, Lev, Nico, Léo, La Goulue, Chouchou, Guillaume, Émeline, un de mes meilleurs semestres en terme de qualité d'équipe. Vivement le prochain safari ! Merci à Sylvain, qui comme tout le monde devient grand, Thib Belveyre, Souloy, Nico et Thomas de Stras, Noémie, et les autres... ! Merci aux chirurgiennes de l'espace Camille et Anne Cha.

Aux amis radiologues par alliance, Charles (le Grenoblois rescapé !) et Hélène, Romain et Naïla, Mathieu et Elise, Christophe, et Nico le tourdumondiste !

A mes anciens chefs et parfois co-internes :

Audrey, the best réanimatrice CCV, Philou, pour ta ligne de conduite anesthésique exemplaire, Laurent, l'équipe de RMC, de feu la réa neuro chir (Marrcella... !), de RMB, de réa Pic. Merci à Gaittha et Marie, à Anne, Vincent, Alice et plus largement à l'équipe d'anesthésie des HPMetz, l'équipe de pédiatrie pour leur transmission de connaissance et leur gentillesse, les équipes de central et brabois, et bien sûr l'équipe de gynéco de Haute-pierre, m'ayant accueillie avec grande sympathie !

Aux IADEs formidables des HPMetz, de l'hôpital d'enfant, de Central, du CCEG, de Haute-pierre, de Brabois. Merci pour vos connaissances et votre accueil ! Aux équipes de toutes les réas, et de toutes les SSPI.

Au Nutella®, pour son soutien pendant la P1 et la D4,

A la cuisine saine, qui m'a presque permis de retrouver mon poids d'avant la P1.

Enfin, à mes 2 crétins d'amour,

Afin de conserver ma dignité, je ne ferai pas 10 lignes pour expliquer au monde votre douceur et votre beauté !

A Aymeric.

Tu es probablement la personne qui a le plus de mérite dans toute cette histoire. Tu m'as supportée malgré les doutes, les angoisses, les pleurs, les « c'est horrible », pendant la rédaction de ma thèse et tout au long de mon internat. Sans relâche tu m'as soutenue, tu as persévéré malgré tout cela (et j'en passe...), malgré ton emploi du temps bien chargé et tes objectifs de sportif accomplis. Je suis bien consciente que cela implique un investissement important, que ta patience et ta bienveillance ont réussi à surmonter. Merci de m'avoir choisie, et de vouloir construire encore de belles histoires pour longtemps malgré mes défauts ! Merci, pour tout.

Après ce court mais sincère interlude remords et remerciements, place aux projets dont certains sont déjà bien dessinés, aux envies de nul part et surtout d'ailleurs, et à la sérénité. Next check in of a long series : October 16th !

Je t'aime...!

SERMENT

« **A**u 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 MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	23
INTRODUCTION.....	24
1) GÉNÉRALITÉS	24
2) ÉPIDÉMIOLOGIE	24
3) PHYSIOPATHOLOGIE	25
<i>a. Facteurs de risques.....</i>	<i>25</i>
i. Génétiques.....	25
ii. Environnementaux.....	25
<i>b. Immunopathologie.....</i>	<i>25</i>
i. Immunité innée	25
ii. Immunité acquise	27
iii. Conclusion	27
4) CRITÈRES DIAGNOSTIQUES.....	27
<i>a. Clinique.....</i>	<i>27</i>
i. La fièvre.....	28
ii. Manifestations cutanées	28
iii. Manifestations articulaires et musculaires.....	28
iv. Manifestations ORL.....	29
v. Syndrome tumoral	29
<i>b. Biologie.....</i>	<i>29</i>
<i>c. Imagerie.....</i>	<i>30</i>
<i>d. Éliminer les diagnostics différentiels.....</i>	<i>31</i>
<i>e. Scores de probabilité clinique.....</i>	<i>31</i>
5) ATTEINTES VISCÉRALES GRAVES	32
<i>a. Atteintes cardiovasculaires et hémodynamiques.....</i>	<i>33</i>
<i>b. Atteintes pleuro-pulmonaires.....</i>	<i>33</i>
<i>c. Atteintes hématologiques.....</i>	<i>34</i>
<i>d. Atteintes neurologiques.....</i>	<i>34</i>
<i>e. Atteintes rénales.....</i>	<i>35</i>
<i>f. Atteintes hépatiques</i>	<i>35</i>

<i>g. Syndrome de défaillance multiviscérale</i>	35
6) TRAITEMENTS	35
<i>a. Thérapeutiques conventionnelles</i>	36
i. Corticothérapie.....	36
ii. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),.....	36
iii. Méthotrexate	36
iv. Ciclosporine	37
v. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	37
<i>b. Biothérapies</i>	37
i. Anti TNF α	37
ii. Antagoniste des récepteurs de l'IL-1 β	38
iii. Antagonistes de l'IL-6	39
<i>c. Spécificités des atteintes viscérales</i>	39
7) PRONOSTIC	40
8) OBJECTIFS DU TRAVAIL	41
ARTICLE	42
INTRODUCTION	46
MATERIAL AND METHODS.....	47
RESULTS.....	48
DISCUSSION	50
CONCLUSION	52
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	58
CONCLUSION	64
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65
ANNEXES	74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN : Anticorps Anti Nucléaires

ACJ : Arthrite Chronique Juvénile

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CRP : Protéine C Réactive

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

DMV : Défaillance Multi Viscérale

ECMO VA/VV : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation Veino-Artérielle/Veino-veineuse

FR : Facteur Rhumatoïde

IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2

IL : Interleukine

INF γ : Interféron γ

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

MAT : Micro Angiopathie Thrombotique

MSA : Maladie de Still de l'Adulte

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

SA : Semaines d'Aménorrhée

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique

SALH : Syndrome d'Activation Lympho Histiocytaire

SDMV : Syndrome de Défaillance Multi Viscérale

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TEP : Tomographie par émission de position

VEP16 : Étoposide

INTRODUCTION

1) Généralités

En 1897, Sir George Still mit en évidence sur une série de 22 enfants un syndrome regroupant rash cutané, arthrite et pics fébriles, aujourd'hui connu sous le terme d'arthrite chronique juvénile ou arthrite juvénile idiopathique (AJI)¹.

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est la variante de ce syndrome présent chez l'adulte, décrite pour la première fois sur 14 patientes en 1971 par Bywaters². Une douleur pharyngée associée est fréquemment retrouvée à l'interrogatoire. L'âge frontière entre l'AJI et la MSA est par définition fixé à 16 ans.

Il s'agit d'une pathologie auto inflammatoire rare, d'étiologie toujours indéterminée malgré l'ancienneté relative de la maladie. La diversité de sa présentation en fait une maladie transversale, intéressant les médecins internistes, infectiologues, rhumatologues, hématologues, parfois les cardiologues et pneumologues, et bien sûr les médecins réanimateurs.

2) Épidémiologie

Les incidences rapportées sont variables, de 0,16 pour 100 000 personnes en France entre 1987 et 1991, de 0,22 pour 100 000 au Japon et 0,4 pour 100 000 en Norvège³⁻⁵. La prévalence est estimée entre 1 et 34 à 69 cas pour un million de personnes selon les régions étudiées³⁻⁵. La population est jeune, avec un âge médian de 36 ans⁶⁻¹⁵. Les femmes semblent représenter 70% des cas dans les séries rhumatologiques¹¹⁻¹³. Dans des séries internistes, la proportion de femme serait de 45 à 53%¹⁶. La grossesse ne serait pas un facteur protecteur^{9,17}.

Dans les pays occidentaux, la mortalité est faible, avec un maximum décrit de 3%^{6,18}, contrairement aux pays asiatiques, avec une mortalité de 9,26 à 10%^{19,20}. Les décès sont imputables aux poussées sévères avec défaillance d'un ou plusieurs organes, avec des présentations décrites dans la littérature extrêmement variées.

3) Physiopathologie

a. Facteurs de risques

i. Génétiques

Aucune famille de MSA n'a été décrite. Certaines études ont rapporté un lien avec certains antigènes HLA. HLA-Bw35 a été le premier identifié et associé à un phénotype de MSA avec meilleur pronostic fonctionnel²¹. HLA-DR4 a une prévalence plus élevée chez les patients ayant une MSA comparativement à des patients sains et HLA-DR6 est associé à plus d'arthralgies proximales²². Une forte association a été également décrite entre MSA et HLA-B17, -BA8, -B35, et -DR2⁶. Néanmoins, aucun résultat concordant n'a été mis en évidence entre MSA et profil HLA. En 2006, une étude japonaise plus récente a mis en évidence un polymorphisme du gène de l'IL-18, dont le diplotène S01/S01 était plus fréquent chez les patients atteints de MSA, comparé à des témoins sains²³.

L'AJI est associée à un polymorphisme du promoteur du gène de l'interleukine (IL)-6 qui modifie la transcription et donc le taux d'IL-6²⁴.

ii. Environnementaux

Plusieurs étiologies infectieuses ont été recherchées dans ce contexte fréquent de fièvre et douleurs pharyngées. Des prélèvements exhaustifs ont isolé de nombreux virus et bactéries chez des patients atteints de MSA sans que leur responsabilité soit clairement établie^{25,26}.

b. Immunopathologie

i. Immunité innée

Quelques travaux récents ont montré le rôle important des mécanismes immunopathologiques dans la MSA¹⁶.

L'activation macrophagique et neutrophilique est la clé de la MSA. Le CXCL 8 (IL-8) permet l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) et un taux élevé est associé à la forme chronique articulaire de la MSA²⁷.

L'activation macrophagique au décours de la MSA est montrée par plusieurs marqueurs, notamment par le *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) et l'interféron (INF) γ . Ces marqueurs sont corrélés à l'activité de la MSA^{28,29}. Cette activation expliquerait pourquoi la MSA est fortement associée au syndrome d'activation histiocytaire (SALH)³⁰⁻³². Un travail récent montrait également le potentiel rôle immunomodulateur de taux élevés de ferritine, témoin de l'hyperactivation macrophagique, tant dans la MSA que dans le SALH³³. Les taux circulants et les fonctions cytotoxiques des cellules NK et NK-T étaient abaissées dans la MSA active^{34,35}, tout comme dans les SALH héréditaires.

Les taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires sont élevés dans la MSA. Néanmoins, le profil cytokinique n'est pas spécifique et ne diffère pas d'autres situations inflammatoires telle que le sepsis³⁶.

L'IL-1 β et l'IL-18 semblent jouer un rôle majeur au niveau physiopathologique. La concentration plasmatique de l'IL-1 β est significativement plus élevée chez les patients atteints de MSA que chez les témoins³⁷. L'efficacité du traitement bloquant la voie IL-1 (anakinra), dont nous discuterons plus tard, semble confirmer le rôle majeur de l'IL-1 β ²⁷.

L'IL-18 favorise la production d'INF- γ par les cellules NK (Natural Killer) via la voie Th1 et donc une activation macrophagique³⁸. La concentration d'IL-18 est liée à l'activité et à la sévérité de la MSA, ainsi qu'à la réponse thérapeutique.

L'IL-6 présente également un rôle prépondérant dans la pathologie, avec une probable responsabilité directe de certains symptômes comme la fièvre ou le rash cutané^{29,39}. L'INF- γ et le TNF- α ne seraient pas corrélés à l'activité de la MSA^{28,29,40}.

Enfin, en présence de certains stimuli environnementaux comme les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) et les *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), les inflammasomes, complexes multiprotéiques, entraînent une activation des voies IL-1 et IL-18⁴¹, et pourraient donc avoir également un lien avec le développement d'une MSA.

ii. Immunité acquise

L'augmentation de la concentration du récepteur de l'IL-2 (CD25) au cours de la MSA reflète une activation des lymphocytes T⁴⁰, et plus précisément des Th1, sécréteurs de l'INF- γ et stimulant l'immunité innée cellulaire⁴².

La différenciation de cellules T naïves en Th17 est médiée par l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-23. En 2004, Chen et al. ont montré que les lymphocytes Th17 circulants étaient significativement plus élevés chez des patients atteints de MSA non traitée en comparaison à des témoins sains⁴³. Le taux de Th17 est corrélé à l'activité de la maladie, au taux de ferritine et à la rémission après traitement, même si la distinction entre rôle pathogénique certain ou marqueur de la progression de la MSA n'est pas établie.

Enfin, il a été montré que le taux de lymphocytes T régulateurs et le taux de *transforming growth factor* (TGF)- β étaient inversement corrélés à l'activité de la MSA⁴⁴. Des taux élevés de LT régulateurs seraient donc de meilleur pronostic.

iii. Conclusion

La MSA est une maladie rare, avec une physiopathologie complexe, et dont l'étiologie n'est toujours pas connue. Les anomalies de l'immunité innée, la présentation clinique et l'efficacité du blocage de la voie IL-1 semblent classer la MSA dans les syndromes auto-inflammatoires polygéniques⁴⁵⁻⁴⁷.

4) Critères diagnostiques

a. Clinique

Les données actuelles sont issues de séries internistes ou rhumatologiques, et donc la fréquence de certaines manifestations peut varier. La présentation classique est représentée par la triade fièvre, éruption cutanée, arthromyalgies inflammatoires, à laquelle sont parfois rajoutées une notion de douleurs pharyngées et de syndrome tumoral. L'anamnèse conclue très souvent un syndrome pseudo grippal.

Le diagnostic est donc difficile, aux vues de la présentation très hétérogène de la MSA et de ses signes cardinaux aspécifiques et non constants.

i. La fièvre

La fièvre est souvent élevée, vespérale, évoluant par pics, et souvent contemporaine d'une asthénie avec altération de l'état général, voire perte de poids. Selon les séries, elle est présente dans 60 à 100 %^{6-15,25,48}. Une grande majorité des patients est ainsi exposée à une antibiothérapie au décours du diagnostic inaugural. La documentation microbiologique est par définition négative, malgré l'exhaustivité des prélèvements réalisés.

ii. Manifestations cutanées

Accompagnant de façon quasi constante les pics fébriles, une éruption cutanée est présente chez 70 – 80% des patients. La localisation la plus fréquente est au niveau du tronc et des membres, maculaire, de couleur rose saumon, non prurigineuse^{6-15,25,48}. Des lésions papulaires, d'urticaire ou de purpura ont également été décrites^{49,50}, de façon beaucoup moins fréquente. L'apparition d'un rash cutané au décours d'une prise d'antibiotique peut faire croire, à tort, à une allergie médicamenteuse. Cette présentation variée pour un seul signe cardinal montre encore une fois la difficulté diagnostique en l'absence de critères classiques réunis.

La biopsie cutanée, lorsqu'elle est réalisée, retrouve le plus souvent un infiltrat neutrophilique non spécifique⁵¹.

iii. Manifestations articulaires et musculaires

Les arthralgies, intéressant principalement les poignets, genoux et chevilles, sont présentes chez 70 à 100% des patients^{6-15,25,48}. Le plus souvent, il s'agit d'arthralgies d'horaire inflammatoire, plus intenses lors des pics fébriles. De vrais arthrites avec épanchement intra articulaire et œdème inflammatoire sont également décrites.

Lorsqu'une ponction est réalisée, l'analyse biochimique met en évidence un infiltrat inflammatoire à majorité de PNN, les cultures restant stériles⁵².

Les myalgies sont souvent intenses, diffuses, et atteignent jusqu'à 45% des patients^{6-15,25,48}, sans rhabdomyolyse associée. Les biopsies musculaires (rarement réalisées en

pratique quotidienne), sont normales ou aspécifiques (infiltrats inflammatoires avec rares cellules nécrosées)⁶.

iv. Manifestations ORL

Les douleurs pharyngées confortent l'idée d'un syndrome pseudo grippal, et sont un argument majeur pour beaucoup de diagnostics différentiels, égarant ainsi le clinicien au premier abord. L'aspect retrouvé est celui d'une pharyngite non exsudative. Elles sont présentes dans 40 à 80% des cas selon les séries^{6-15,25,48}.

v. Syndrome tumoral

Le syndrome tumoral est représenté par l'association non constante d'adénopathies et d'une hépatosplénomégalie.

Les adénopathies sont mobiles, de localisation diffuse, superficielles ou profondes (mises alors en évidence sur un examen d'imagerie), et sont retrouvées chez environ 40% des patients^{6-15,25,48}. L'histologie est celle d'une adénite réactionnelle non spécifique.

Une organomégalie hépatique ou splénique est présente dans respectivement 30 à 40% des cas^{6-15,25,48}.

b. Biologie

Le bilan demandé en première intention met en évidence un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose à PNN dans 80% des cas^{6-15,25,48} et majoration de la CRP. Lorsque le syndrome inflammatoire est prolongé, les manifestations secondaires telles que l'anémie inflammatoire et la thrombocytose sont fréquentes. La PCT, souvent utilisée pour sa spécificité d'une surinfection bactérienne au décours d'une maladie inflammatoire fébrile⁵³, n'est pas un argument suffisant pour un diagnostic de ce type au décours de la MSA. En effet, il a été montré que la PCT était également élevée lors des poussées de MSA^{54,55}, pouvant à nouveau entraîner une errance diagnostique. Une hépatite biologique est mise en évidence dans 70% des cas.

Pour permettre le diagnostic de MSA, les examens immunologiques plus précis doivent être négatifs : recherche de FR, ANCA, anti CCP, anti ENA, complément, cryoglobuline⁵⁶, entre autres.

L'hyperferritinémie est classique, et constitue un élément d'orientation pour le diagnostic, lorsque le reste des examens clinique et biologique est compatible. Sa sensibilité est moyenne (67 à 80%) et elle n'est pas spécifique de la pathologie (36 à 41%)⁵⁶⁻⁵⁸. Elle reste un signe classique accompagnant un syndrome inflammatoire. Dans le cas de la MSA, les valeurs sont particulièrement élevées, fréquemment au-delà de 10 000 µg/l^{30,57}. Ce marqueur a un intérêt pour la surveillance de l'activité de la maladie⁵⁶⁻⁵⁸.

La ferritine glycosylée semble plus intéressante pour l'aide au diagnostic avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 84% lorsque celle-ci est inférieure à 20%⁵⁸. La ferritine glycosylée effondrée seule a une forte valeur prédictive positive pour la MSA et le SALH⁵⁹. Fautrel et al. ont mis en évidence que l'association hyperferritinémie > 1000 µg/l et ferritine glycosylée <20% avait une spécificité de 93%⁵⁸.

Néanmoins, la mesure de cet examen n'est pas disponible de façon immédiate et se réalise souvent dans un laboratoire spécialisé.

Aucun paramètre biologique seul n'est donc spécifique de la MSA.

Concernant les examens anatomopathologiques, ceux-ci sont utiles lors de la recherche de diagnostics différentiels mais peu lorsque le diagnostic de MSA est posé. Les biopsies ganglionnaires ou cutanées mettent le plus souvent en évidence une inflammation réactionnelle non spécifique. Le myélogramme montre parfois quelques signes d'hémophagocytose.

c. Imagerie

Les radiographies standards des articulations atteintes n'apportent que peu d'intérêt. Elles peuvent montrer au mieux une érosion articulaire, mais sont le plus souvent normales. Le scanner est très utile, en permettant d'éliminer un diagnostic différentiel. La mise en évidence d'adénopathies profondes, d'une organomégalie ou de sérites peut être un argument pour le diagnostic de MSA^{60,61}.

Le TEP scanner pourrait avoir un intérêt également en éliminant une infection, une tumeur solide ou d'autres causes de maladies inflammatoires⁶² sans avoir probablement de réelle utilité en cas de tableau caractéristique.

d. Éliminer les diagnostics différentiels

Le diagnostic de MSA est un diagnostic d'élimination.

Il convient de ne pas méconnaître une cause infectieuse en réalisant un bilan exhaustif biologique et d'imagerie, adapté aux manifestations cliniques et à l'environnement du patient. Tout traitement antibiotique doit être fondé.

Les pathologies malignes ne doivent pas être écartées, notamment les hémopathies pouvant se révéler par une pseudo MSA^{60,61}.

e. Scores de probabilité clinique

Comme nous venons de le voir, la présentation de la maladie est trompeuse. Les différentes manifestations peuvent mimer une atteinte virale par le syndrome pseudo grippal, une cause bactérienne par la leucocytose à PNN, une hémopathie par l'atteinte pseudo tumorale. Néanmoins, des critères ont été proposés afin d'appuyer le diagnostic de MSA quel que soit le contexte.

Tableau 1. Scores diagnostiques d'utilisation courante

CRITÈRES DE FAUTREL ET AL. (2002)	CRITÈRES DE YAMAGUCHI ET AL. (1992)
<u>Critères majeurs :</u> Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ Arthralgies Pharyngite Érythème fugace PNN $\geq 80\%$ Ferritine glycosylée $\leq 20\%$	<u>Critères majeurs :</u> Fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$ depuis une semaine Arthralgies depuis deux semaines Éruption cutanée typique Hyperleucocytose $\geq 10\ 000\ \text{G/l}$ dont 80% de PNN
<u>Critères mineurs :</u> Éruption cutanée typique Hyperleucocytose $\geq 10\ 000\ /\text{mm}^3$	<u>Critères mineurs :</u> Pharyngite/odynophagie Adénopathies et/ou splénomégalie Hépatite biologique FR ou AAN négatifs
<u>Pas de critère d'exclusion</u>	<u>Critères d'exclusion :</u> Infection en cours Pathologie maligne Maladie inflammatoire
<u>Diagnostic :</u> 4 critères majeurs OU 3 critères majeurs et 2 critères mineurs	<u>Diagnostic :</u> 5 critères dont 2 majeurs ET Absence de critère d'exclusion

Les scores les plus utilisés sont ceux de Yamaguchi avec une sensibilité de 78,57% et une spécificité de 87,14%⁵⁶, et de Fautrel, avec une sensibilité de 80,6% et une spécificité de 98,5%⁷ (tableau 1).

5) Atteintes viscérales graves

La forme systémique peut atteindre tous les organes⁹. Une récente revue de la littérature sur les complications viscérales de la MSA⁶³, comptant 79 patients, montrait un âge moyen de 38 ans, une majorité de femme (63%) et pour 78% des patients, cette atteinte viscérale était un mode d'entrée dans la MSA.

a. Atteintes cardiovasculaires et hémodynamiques

De multiples défaillances cardiaques ont été décrites dans la littérature, avec chocs cardiogéniques, péricardites, myocardites et tamponnades.

La péricardite est l'atteinte la plus fréquente, atteignant de 3 à 40% des patients^{7,9,11,12,15,25}. Cette atteinte est parfois révélatrice de la MSA, mais peu récidiver et évoluer vers une forme constrictive ou une tamponnade⁶⁴⁻⁶⁷. L'association de sérites (péricardite/pleurésie) est fréquente. La biopsie péricardique ne montre qu'une inflammation aiguë non spécifique.

Une atteinte myocardique est également possible dans 7% des cas, seule ou contemporaine de la péricardite^{68,69}. La myocardite touche plus souvent les hommes (75% contre 30 à 50%)^{6,9,15}. Ces patients sont également plus jeunes et présenteraient moins d'arthrites. De rares complications par insuffisance cardiaque aiguë et chocs cardiogéniques ont été observées^{69,70}. Peu de données sont disponibles sur l'intérêt de l'IRM cardiaque dans la myocardite associée à la MSA.

Le traitement de la péricardite et de la myocardite associées à la MSA est basé sur une corticothérapie, les effets pro-arythmogènes à fortes dose de celle-ci devant amener une surveillance continue cardiologique.

b. Atteintes pleuro-pulmonaires

L'atteinte pulmonaire peut se manifester le plus fréquemment par une sérite, mais également par de vraies pathologies parenchymateuses ou vasculaires.

Les épanchements pleuraux uni ou bilatéraux sont les manifestations les plus classiques, nécessitant rarement un drainage^{6,12,14}. L'analyse biochimique du liquide pleural retrouve un exsudat inflammatoire non spécifique.

Selon la littérature, 10 à 53% des patients atteints de MSA présentent une manifestation pulmonaire^{6-15,25,48}. Celle-ci peut mimer une infection et participer à l'errance diagnostique. L'anatomopathologie met en évidence des lésions de fibrose interstitielle, voire de pneumopathie⁶.

Des atteintes parenchymateuses plus sévères, avec syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), ont été rapportées dans la littérature⁷¹⁻⁷³. Il s'agit alors d'atteintes spécifiques de la MSA et non de SDRA classiques secondaires à une infection.

Quelques cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été décrits, pouvant alors bénéficier d'un traitement étiologique de la MSA et d'un traitement symptomatique de l'HTAP par vasodilatateurs⁷³⁻⁷⁶.

c. Atteintes hématologiques

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH), ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) est la complication vitale la plus fréquente dans la MSA, avec une incidence de 15%^{9,30,32,77,78}. Le diagnostic est difficile, d'autant que la physiopathologie est très proche de la MSA¹⁶. La présentation clinique est caractérisée par une association de fièvre élevée, organomégalie, hyperferritinémie, cytopénie et hypertriglycémie. Le myélogramme permet de conforter le diagnostic lorsque des images d'hémophagocytose sont visibles, présentes de façon inconstante et aspécifiques.

Lorsque cette complication survient, la mortalité est de 12 à 15%, de pronostic meilleur que lors d'un SALH associé à une autre pathologie que la MSA, qui atteint jusqu'à 60%. Les traitements efficaces décrits des cas de SALH associés à la MSA sont la corticothérapie, les immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine ou encore les anti IL-1^{30,32,33}.

La survenue d'une micro angiopathie thrombotique (MAT) est plus rare^{79,80}, avec un tableau franc, une activité ADAMTS13 normale lorsqu'elle était précisée, traitée par échanges plasmatiques.

Plusieurs observations de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) ont été rapportées, compliquant le plus souvent une défaillance multiviscérale (DMV), un SALH ou une hépatite cytolytique^{70,77,81}.

d. Atteintes neurologiques

L'attente neurologique est le plus souvent secondaire à une DMV, une MAT ou une insuffisance hépatique^{82,83}. Une confusion est souvent présente également lors de ces diagnostics. Récemment, de rares cas de méningite aseptique et encéphalite ont été observés⁸⁴.

e. Atteintes rénales

Une atteinte rénale spécifique est également plus rare. Quelques cas de glomérulopathies ont été décrits⁸⁵ et une protéinurie est parfois mise en évidence. Lorsqu'il existe une défaillance rénale aiguë, celle-ci est en lien avec une DMV ou s'inscrit dans le cadre d'une MAT^{79,80}.

f. Atteintes hépatiques

40 à 80% des patients présentent une perturbation du bilan biologique^{6-15,25,48}. Celle-ci peut se manifester dans 2 cas : spontanément, témoignant d'une hépatopathie secondaire à la MSA ; ou secondaire à un traitement de la pathologie. Il s'agit le plus souvent d'une hépatite cytolytique, non cholestatique.

Lorsqu'une insuffisance hépatocellulaire sévère est associée, il s'agit le plus souvent d'une association avec un état de choc ou d'un SALH^{31,86}. Quelques cas de défaillances hépatiques sévères non associés à une DMV ou un SALH ont été décrits, nécessitant une transplantation hépatique^{87,88}.

g. Syndrome de défaillance multiviscérale

Dans les formes les plus graves, la MSA peut conduire à une défaillance multiviscérale (DMV), présente à l'entrée en réanimation ou au décours. Dans ces cas extrêmes, la MSA, si elle est non connue, peut être masquée par la gravité de la situation et les traitements immunosuppresseurs adaptés (corticothérapie le plus souvent) retardés. Les DMV semblent survenir plus fréquemment dans un contexte de SALH associé^{70,82}. Une défaillance hémodynamique d'allure septique est souvent associée⁸⁹.

6) Traitements

En l'absence d'essai randomisé prospectif, le traitement de la MSA est non spécifique et reste empirique à ce jour.

a. Thérapeutiques conventionnelles

i. Corticothérapie

La corticothérapie doit être la première option thérapeutique dans la MSA. Dans les formes les plus sévères, celle-ci peut être administrée en intra veineux puis relayée en traitement per os. La réponse clinique est souvent rapide, parfois en quelques heures à quelques jours³⁰, permettant de conforter le diagnostic établi.

En raison des fortes doses souvent nécessaires et de la corticodépendance à terme de la moitié des patients, il peut être recommandé de débiter précocement un traitement d'épargne cortisonique afin de minimiser les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée.

Aucune étude à ce jour ne permet d'établir la nécessité d'un bolus, sa durée le cas échéant, ni la durée globale de la corticothérapie et sa décroissance²⁰. Une posologie d'attaque de 0,5 à 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone paraît néanmoins être un minimum dans la MSA avec atteinte systémique^{11,30}.

ii. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),

Les AINS, autrefois utilisés en première intention, doivent être limités aux formes rhumatologiques ou pauci symptomatiques. L'utilisation d'aspirine peut être utile en cas de péricardite associée, sans oublier que ce traitement a été associé à plusieurs cas d'hépatites biologiques et/ou de CIVD²⁵.

Les soins de support doivent également faire partie de l'arsenal thérapeutique, avec notamment co-antalgiques simples, allant parfois jusqu'au palier III.

iii. Méthotrexate

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique, inhibant la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules. C'est le traitement le plus utilisé comme épargne cortisonique, dans le cadre de la MSA. Son délai d'action long, de 4 à 6 semaines, n'en fait pas un traitement en phase aiguë. Son efficacité paraît intéressante tant dans les formes systémiques que articulaires⁹⁰, avec un contrôle de 40 à 70% des patients corticodépendants^{9,11}.

iv. Ciclosporine

La ciclosporine A possède des propriétés immunosuppressives. Elle serait aussi efficace que le méthotrexate dans la forme systémique¹¹, mais avec une moins bonne tolérance dans une prise au long cours. Sa rapidité d'action en fait un traitement utilisé en phase aiguë de SALH également^{91,92}.

v. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Les propriétés immunomodulatrices des IgIV en font un traitement potentiellement intéressant chez un patient présentant conjointement une pathologie infectieuse ou tumorale grave. Deux séries ont rapporté une efficacité modérée, chez 8 patients sur 14^{93,94}. Certains auteurs ont rapporté l'absence d'amélioration sur l'évolution ou le pronostic de la MSA²⁰, ou une efficacité modérée des IgIV de 41% chez des patients atteints de MSA avec défaillance d'organe réfractaire à la corticothérapie. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM), les IgIV ne semblent pas recommandées dans ce cadre.

b. Biothérapies

i. Anti TNF α

Plusieurs séries de patients traités par anti TNF α ont été rapportées, notamment pour l'éta nercept et l'infliximab. Au décours d'une étude prospective de 2002 portant sur 12 patients atteints d'une MSA réfractaire, il était retrouvé qu'un traitement par éta nercept ne permettait pas une rémission complète à 6 mois⁹⁵. Le traitement par infliximab permettait une amélioration des signes articulaires et systémiques, une épargne cortisonique et même une rémission chez 8 patients sur 13⁹⁶⁻⁹⁸. Des cas de SALH induits par l'éta nercept et l'adalimumab (peu étudié dans le cadre de la MSA) renforce l'idée que l'infliximab serait la molécule de référence pour le traitement de la MSA.

Néanmoins, ces molécules ont montré leur intérêt surtout dans la forme articulaire^{9,20}.

ii. Antagoniste des récepteurs de l'IL-1 β

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1, administré à une posologie de 100 mg en injection sous cutanée quotidienne en raison de sa demie vie courte. Le riloncept s'administre à une fréquence hebdomadaire et le canakimumab toutes les 8 semaines. Le prix de toutes ces molécules est très élevé.

L'utilisation de l'anakinra a été premièrement étudiée sur les syndromes catastrophiques des antiphospholipides (CAPS) et d'autres syndromes auto inflammatoires^{99,100}. Sa tolérance est bonne, son efficacité rapide, et l'épargne cortisonique est non négligeable¹⁰¹. Néanmoins, il s'agit d'un traitement non rémanent, son arrêt entraîne presque systématiquement une rechute.

En 2003 et 2005, 2 études ont rapporté pour la première fois un traitement efficace de l'anakinra chez 6 patients atteints de MSA réfractaire^{102,103}. Le constat était le même pour 2 autres séries en 2007, comptant 8 cas multi réfractaires^{104,105}.

Les 2 principales séries de cas traités par anakinra ont été rapportées par le Club Rhumatisme et Inflammation. 60% des patients obtenaient une rémission complète, 14% une rémission partielle^{106,107}. L'efficacité semblait supérieure pour les patients atteints de forme systémique^{108,109}. Dans un travail étudiant l'effet de l'introduction précoce d'un traitement par anakinra sur un effectif de 25 patients, une rémission complète était obtenue chez 21 cas au décours du suivi médian de 15 mois. Les infections sévères semblaient néanmoins plus fréquentes¹¹⁰.

En 2012, un essai prospectif, randomisé, ouvert, s'intéressant à 22 patients atteints de MSA corticodépendantes retrouvait une efficacité de l'anakinra supérieure à celle du méthotrexate¹¹¹.

Le traitement par anakinra n'a pas l'AMM dans le cadre de la MSA mais les résultats précédemment développés encouragent à l'utiliser dans les formes systémiques principalement. Un cas d'hépatite sévère secondaire dans le cadre d'un traitement par anakinra pour une MSA a été décrit¹¹².

iii. Antagonistes de l'IL-6

L'IL-6 paraît être une cible intéressante en raison de sa probable implication dans la pathogénie de la MSA. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé, inhibiteur des récepteurs de l'IL-6, administré par voie intra veineuse ou sous cutanée à une fréquence hebdomadaire ou mensuelle. En 2013, 11 patients avec une MSA réfractaire ayant été traités par cette molécule à la posologie de 8 mg/kg mensuel ont présenté une réponse clinique rapide, soutenue après 6 mois d'arrêt¹¹³. En 2014, une étude rétrospective comprenant 15 patients avec MSA réfractaire montrait une amélioration significative des signes articulaires, de la fièvre et du rash cutané à 12 mois, ainsi qu'une épargne corticoïde¹¹⁴. En 2016, des résultats similaires ont été observés sur 22 patients coréens atteints de MSA réfractaires¹¹⁵.

Le tocilizumab présente des propriétés rémanentes intéressantes à 6 mois d'arrêt de la molécule, permettant de limiter ses effets secondaires et également d'épargner les corticoïdes. Son efficacité serait supérieure dans la forme chronique, même s'il semble également efficace sur la forme systémique^{116,117}.

c. Spécificités des atteintes viscérales

La plupart des données publiées à ce jour concernant les traitements viennent de séries rhumatologiques, avec un délai diagnostique et thérapeutique interférant peu avec le pronostic vital.

La présentation de la MSA avec atteinte viscérale grave et prise en charge réanimatoire ne permet pas un traitement adapté rapide. Le doute sur la possibilité d'une infection sous-jacente ou la présence d'une néoplasie empêche l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur. Le bilan doit donc être rapide afin d'éliminer les diagnostics différentiels cités ci-dessus.

Les soins de support d'organe en réanimation sont classiques : supports vasopresseurs ou inotropes, ventilation invasive protectrice, épuration extra rénale et échanges plasmatiques, selon la défaillance d'organe présentée. Un traitement par étoposide (VP16) peut être proposé en cas de syndrome d'activation macrophagique associé.

Les données de la littérature dans ces contextes précis sont pauvres voire inexistantes à l'heure actuelle à notre connaissance.

7) Pronostic

La MSA se présente classiquement selon 3 modèles^{6-15,25,48} :

- Une forme monocyclique, caractérisée par une poussée unique de plusieurs mois, la plupart des patients devenant asymptomatique en une année¹¹⁸.
- Une forme polycyclique, avec de multiples poussées articulaires et/ou systémiques entrecoupées de périodes de rémission de durée variable. Les poussées deviendraient moins sévères avec le temps.
- Une forme articulaire chronique, avec polyarthrites. Le pronostic fonctionnel est donc plus important dans cette forme.

La proportion des différentes formes est très variable selon l'origine rhumatologique ou interniste des données, de 26%⁹ à 43%¹¹⁹ de patients atteints de forme chronique. On retient néanmoins un ratio de 30/30/40 pour respectivement la forme monocyclique, polycyclique et articulaire.

De récentes données suggèrent que ces 3 formes soit regroupées en 2¹⁶:

- Une forme systémique, très symptomatique, avec fièvre élevée, mono ou polycyclique. Les signes cliniques sont en rapport avec l'activation macrophagique et un déséquilibre cytokinique en faveur de l'IL-1 β , de l'IL-18 et de l'INF- γ .
- Une forme articulaire chronique, indolente, d'évolution chronique, plus fréquente chez la femme. L'activation macrophagique paraît moins importante, et le déséquilibre cytokinique se fait en faveur de l'IL-6, du TNF- α et de l'IL-17.

Ces 2 formes seraient donc caractérisées par un déséquilibre immunologique distinct, ce qui expliquerait la différence d'efficacité des récents traitements inhibiteurs de la voie de l'IL-1 ou de l'IL-6.

Il est difficile de définir des facteurs pronostiques précis sur la base d'études rétrospectives ou de cas rapportés. Néanmoins, dans les pays occidentaux, la MSA prise dans son ensemble possède un taux de mortalité bas, de 0 à 3%^{6,18}.

8) Objectifs du travail

La présentation de la MSA que nous venons d'exposer est principalement issue de séries rhumatologiques et internistes. Les formes avec complications systémiques représenteraient un tiers des patients atteints de MSA hospitalisées dans un centre de référence de médecine interne⁹. A notre connaissance, une seule étude rétrospective ne s'est intéressée à la MSA systémique dans des services de soins intensifs ou de réanimation⁶³.

L'objectif principal de ce travail est de décrire un phénotype clinique des patients atteints de MSA prise en charge dans les services de réanimation exclusivement, en France.

Les objectifs secondaires sont de rechercher des éléments de pronostic défavorable, d'analyser la mortalité, l'efficacité thérapeutique et l'évolution de la maladie à long terme (traitements, récurrences), afin d'améliorer la prise charge diagnostique et thérapeutique de ces patients en réanimation.

ARTICLE

Clinical features and outcome of life-threatening Adult Onset Still Disease : a French multicenter retrospective study

Original Research

Word count for the text: 2110 words

Authors :

Lucie Mortier¹ MD, Marc De Chambrun² MD, Eliane Albuissou³ MD, PhD, Nathalie Lerolle⁴ MD, Matthieu Groh⁵ MD, Philippe Guiot⁶ MD, PhD, Mathilde Neuville⁷ MD, Jérémie Joffre⁸ MD, Damien Du Cheyron⁹ MD, PhD, Roland Jaussaud¹⁰ MD, PhD, Pierre-Edouard Bollaert¹ MD, PhD, Jérémie Lemarié¹ MD, PhD.

Acknowledgment :

Francis Schneider¹¹, MD, PhD, Bruno Lévy¹² MD, PhD, Jean-Pierre Quenot¹³ MD, PhD, Nathalie Marin¹⁴ MD, Jean-Paul Mira¹⁴ MD, PhD, Bertrand Guidet⁸ MD, PhD, Élise Morawiec¹⁵ MD, Alexandre Demoule¹⁵ MD, PhD, Arsène Mékinian¹⁶ MD, Marc Gainnier¹⁷ MD, PhD, Laurent Papazian¹⁷ MD, PhD, Claude Guerin¹⁸ MD, PhD, Laurent Argaud¹⁹ MD, PhD, Michel Carles²⁰ MD, PhD, Bertrand Pons²⁰ MD, Elodie Curlier²¹ MD, Pierre-François Dequin²² MD, PhD, Mathieu Gerfaut-Valentin²³ MD, Cécile Goujard⁴ MD, PhD, Zahir Amoura² MD, PhD, Mathilde Roumier²⁴ MD, Carole Schwebel²⁵ MD, PhD, Pierre Asfar²⁶ MD, PhD, Jean-François Timsit⁷ MD, PhD, Muriel-Sarah Fartoukh²⁷ MD, PhD, Gilles Capellier²⁸ MD, PhD, Bertrand Souweine²⁹ MD, PhD.

¹ Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Central, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, France.

² Service de Médecine Interne 2, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

³ Direction de la recherche et de l'innovation, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, France.

⁴ Médecine Interne, Hôpital Bicêtre, APHP, Paris, France.

⁵ Médecine Interne, Hôpital Saint Louis, APHP, Paris, France.

⁶ Réanimation, Hôpital Émile Muller, Mulhouse, France

⁷ Réanimation Médicale et Infectieuse, Hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP, Paris, France.

⁸ Réanimation Médicale, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris, France.

⁹ Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, France.

¹⁰ Médecine Interne et d'immunologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, France

¹¹ Réanimation Médicale, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.

¹² Réanimation Médicale, Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

¹³ Réanimation Médicale, Hôpital Bocage Central, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, France.

¹⁴ Réanimation Médicale Polyvalente, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France.

- 15 Réanimation Médicale, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.
- 16 Service de Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris, France.
- 17 Médecine Intensive et Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire La Timone, Marseille, France.
- 18 Réanimation Médicale, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France.
- 19 Réanimation Médicale, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, France.
- 20 Réanimation Médicale et Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire de Point-à-Pitre, Guadeloupe, France.
- 21 Maladies Infectieuses et Tropicales, Dermatologie et Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Point-à-Pitre, Guadeloupe, France.
- 22 Médecine Intensive – Réanimation, Hôpital Bretonneau, Tours, France.
- 23 Médecine Interne, Hôpital La Croix-Rousse, Lyon, France.
- 24 Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes, France.
- 25 Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France.
- 26 Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France.
- 27 Réanimation et USC médico-chirurgicale, Hôpital Tenon, APHP, Paris, France.
- 28 Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, France.
- 29 Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, France.

Objectives:

Adult onset Still disease (AOSD) is a rare and complex auto-inflammatory disorder with several systemic life-threatening manifestations. Our objectives were to describe of clinical features, management and outcome of AOSD patients who required intensive care support.

Methods:

We undertook a 17-year retrospective multicenter cohort study in 25 French academic ICUs from January 2001 to June 2017 including all cases of ICU admission related to life-threatening AOSD.

Results:

Forty-five patients were included (median age 34,5 [1st-3rd quartiles 24-42,5] years). Men were more affected (54%) than women. It was the first AOSD flare for 60% of population. Median SAPS II was 32,5 [21,5-44]. Cardio-circulatory (shock, 42% and pericarditis, 40%), respiratory (Acute Respiratory Distress Syndrome, 22%) and hematologic (Reactive Hemophagocytic Syndrome, 16%) disorders were the most frequent life-threatening manifestations. Multiple organ failure was frequent (24%). Nine patients died (20%, median age of 24 [21-41] years) among whom 8 with previously diagnosed AOSD. Corticosteroids (CS) were used as first line therapy in 43 (96%) patients with efficacy of CS monotherapy in 27 (63%).

Conclusion:

AOSD can lead to life-threatening presentation with miscellaneous presenting clinical spectrum and high mortality rate. Early diagnosis and introduction of immunosuppressive therapies are essential in addition to empiric antibiotherapy to avoid such complications.

INTRODUCTION

Adult Onset Still Disease (AOSD) is a rare and complex autoinflammatory disorder, of unknown etiology, firstly described by Bywaters in 1971², with a prevalence estimated to be less than 1 case per 100 000 people³⁻⁵.

Main symptoms are high fever, evanescent salmon cutaneous rash, arthralgias and sore throat^{9,16}. Less frequent symptoms are lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, serositis. Biologic signs are high serum ferritin associated with low glycosylated ferritin⁵⁸, neutrophilic leukocytosis and hepatic cytolysis. None of these signs is specific. Several differential diagnosis such as infection, inflammatory disease or cancer need to be excluded. Yamaguchi⁵⁶ and Fautrel⁷ criterias are essential in AOSD diagnosis.

Recently, two patterns have been distinguished¹⁶: an indolent chronic articular form and a systemic form, including high fever and some life threatening failures. Its evolution can be mono or polycyclic. Most described organ failures are cardiac^{6,7,12,68}, circulatory⁸⁹, pulmonary and hematologic^{30,32} failures, including multiple organ failure (MOF). However, mortality is low in Europe and Northern America^{6,18}.

The treatment of AOSD remains empirical as current knowledge is mainly based on small retrospective case series. Corticosteroids are considered the first line treatment, with a fast clinical response to a majority of patients³⁰. Disease-modifying anti-rheumatic drugs such as methotrexate or cyclosporine A are used as second line therapies^{11,90,91} for uncontrolled or CS-dependent patients or for their CS-sparing effects. More recently, a growing body of evidence supports the efficacy of several new biologic agents such as TNF α -blockers^{9,20}, IL-1 β antagonists^{104,106,107} or IL-6 antagonists^{114,115} in refractory AOSD. However, even less is known regarding clinical features, management or outcomes of life-threatening presentations related to systemic AOSD.

Our objectives were (1) to describe the clinical spectrum, management and outcome of life-threatening AOSD which required ICU admission and (2) to identify predictive factors of hospital mortality.

MATERIAL AND METHODS

Study design

We conducted a 17-year multicenter retrospective study from January 2001 to June 2017 by contacting 44 French medical ICUs (25 ultimately responded, 16 provided at least one included case) as well as 42 internal medicine units (9 ultimately responded, 4 provided at least one case). All patients older than 18 years were considered for inclusion if they met the following criteria: (1) admission to ICU, (2) related to systemic AOSD flare (according to Yamaguchi and/or Fautrel criteria). Exclusion criteria were (1) patients under protection, (2) patients with history of AOSD admitted to ICU for symptoms not related to AOSD, and (3) admission to a step-down unit. The investigator of each participating unit was responsible for the identification of the patients, either from the hospitalization medical reports (using the OS search engine within their report database) or through a search using the International Classification of Diseases (10th Revision) following codes : M06.1 (Adult Onset Still Disease).

The study methodology and the data privacy policy (French methodology of reference MR-003) were approved by our institutional ethics committee (application no 156-2017) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT03276650).

Once identified, patients were contacted by the local investigator to obtain informed consent to participate. In case of death, medical records was checked and data were collected if no objection to the use of medical data was found.

Data collection

Data were abstracted from hospitalization reports and anonymized by local investigators.

Case report forms were mailed to the main investigator. A specific anonymization methodology was used to identify duplicates (as internal medicine and intensive care units were both contacted independently). The following data were collected : severity score upon ICU admission (Simplified Acute Physiology Score II), demographics (age, previous antibiotic or corticosteroid medication), history of AOSD, clinical examination and laboratory findings (lactate, ferritin, anemia, thrombopenia) at the time of ICU admission and during ICU stay, delay between hospital admission and ICU admission, delay between diagnosis of AOSD flare, organ supports in the ICU (need for mechanical

ventilation, vasopressor/inotropic drugs, renal replacement therapy), immunosuppressive treatments administered, occurrence of relapse, ICU and hospital length of stay/mortality. Acute respiratory distress syndrome was defined by Berlin Definitions. Biologic hepatitis was defined by ASAT > 100 UI/l and ALAT > 50 UI/l. Acute kidney injury was defined by high serum creatinine and/or oligoanuria. Therapeutic success was defined as ICU discharge after treatment.

Statistical analysis

Data are presented as median (first quartile – third quartile) and as frequency (percentages). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics software, version 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

RESULTS

Study population

Twenty-five centers accepted to participate. Forty-five patients were included, corresponding to 50 ICU admissions. Flow-chart of the study is presented in Figure 1. Two patients were transferred to a reference center during their ICU hospitalization (internal medicine and hepatic transplantation reference centers). Two patients had two different ICU admissions and one patient had three different admissions during the same hospital stay. The last admission only was considered for analysis. Main patients' characteristics are presented in Table 1.

Twelve patients (27%) presented the all three major signs of AOSD at ICU admission. Twenty-seven patients (60%) were free of AOSD history and required ICU admission for their initial flare. Three patients were admitted for surgical emergency (i.e. cardiac tamponade). Four women (19% of them) presented their first episode during *peripartum*: 2 *peripartum* and 2 during the first *post-partum* month. Two miscarriages occurred (13 and 28 weeks of pregnancy), among which one presented with hemorrhagic shock. Eleven (24%) patients were admitted in ICU directly from the emergency department. For the remaining 34 (76%) patients, median delay between hospital ward admission and transfer to ICU was 7 (4 – 14) days. Before ICU hospitalization, 37 patients (82%) were exposed to medication: 12 patients (27%) received antibiotics, 12 received corticosteroids and 13 (29%) received both. Median

ferritin, available for 31 (69%) patients, was 17900 (14150-30000) µg/l. Median glycosylated ferritin was 7 (5-10)%, (n=21). Anemia was presented by 29 (64%) patients at admission or during ICU stay.

Severity

Main organ failure and severity score (SAPS II) are shown in Table 2.

Median SAPSII was 32,5 (21,5 – 44), underlying a probability of mortality estimated at 14%. Median ICU length of stay was 6,5 (4 – 13) days. Multiple organ failure occurred in 11 patients (24%). Nine patients died (20%). Three patients presented cardiac arrest, 2 related to severe hypoxemia (among whom one survived) and one related to severe pulmonary embolism. Circulatory failure was the most frequent organ dysfunction. Twenty-four patients (53%) and 9 patients (20%) presented with distributive shock without sepsis and cardiogenic shock, respectively. Twenty-five patients ((56%) were treated by vasopressor and/or inotropic support. Isolated pericarditis was diagnosed in 12 patients (27%), isolated myocarditis was presented by 4 patients (9%) and myopericarditis occurred in 8 patients (18%). All patients requiring ventilatory support (13, 29%) fulfilled ARDS criteria, among whom 5 (38%) had severe ARDS. Two of them required a veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation assistance. Supportive therapies are presented in Table 3. Pleural effusion occurred in fourteen patients (31%) . Ten required thoracentesis.. RHS was the most frequent hematologic disorder, (9 (20%) patients). Five among 7 disseminated intravascular coagulation were associated with MOF. Among patients with severe liver dysfunction, one presented with fulminant hepatitis requiring urgent liver transplantation.

Immunosuppressive therapies

Immunosuppressive treatments administered are presented in table 4. All but 2 patients (43/45, 96%) received corticosteroids as first line therapy. One patient was treated with high-dose aspirin only in ICU because of myocarditis with good outcome. The second patient who did not received corticosteroids had a concurrent pneumonia at ICU admission and died 21 days later. Median dose of corticosteroids' bolus was equivalent to 160 mg methylprednisolone (80 – 500). Four RHS patients were treated by etoposide, after cyclosporine failure for 3 of them. One patient died and 2 were later successfully

treated by anakinra. One patient was successfully treated by 7 plasma exchanges and corticosteroids because of a thrombotic microangiopathy.

Outcome

Data regarding long-term follow up were available for 21 on 36 survivors. Median follow-up was 503 days (190 – 869 days). One patient died from a cause unrelated to AOSDS 6 years after ICU admission. Two patients experienced sustained clinical remission without treatment at 1 and 7 years. Both presented with MOF and AOSD was first diagnosed during ICU stay. Eighteen patients were treated with long-term corticosteroid therapy. Among them, 10 received corticosteroids only, 3 received Anakinra, 5 were treated with methotrexate and one with tocilizumab. One patient was treated with anakinra alone. None of them required another ICU admission for AOSD flare during follow-up.

Comparison between survivors and non-survivors during ICU hospitalization

We performed a comparative analysis between survivor and non-survivor patients (shown in Table 5). Non-survivors had more organ failures with median SAPS II of 52 (38 – 61). A large majority (8/9, 89%) of non-survivors had a history of AOSD and death occurred during a relapse. Seven of them were treated by corticosteroids at their ICU admission. Respiratory involvement (ARDS and pulmonary hypertension) was the first cause of death. Three veno-arterial extra-corporeal life support (ECLS) assistances were initiated but none survived.. Among non-survivors, 1 patient was exposed neither to corticosteroid nor any other immunosuppressive therapy because of concurrent infection at admission.

DISCUSSION

Herein, we report the largest cohort of patients admitted to ICU for life-threatening AOSD. Our main objectives were to describe the clinical features, management and outcome of patients requiring ICU admission related to a systemic AOSD flare and to identify predictive factors of bad outcome.

The three classical symptoms of AOSD, high spiking fever, joint pains and evanescent rash were not always reported together at the time of ICU admission. However, three frequent manifestations were reported. The most frequent was circulatory failure related to myopericarditis, tamponades, cardiogenic or distributive shock. Secondly there were respiratory failures with pleuritis, ARDS and pulmonary hypertension. Finally, hematologic failures were revealed by RHS, and we report one case of thrombotic microangiopathy successfully treated by plasma exchanges. Disseminated intravascular coagulations (DIVC) were always associated with multiple organ failure, except one, associated with RHS. RHS is one of the most reported complication of systemic AOSD. We reported a lower rate in our study (22%) than in literature (42%)^{7,30,32}. We can hypothesize that patients with RHS only are most often hospitalized in step-down units or wards as there is no need for supportive therapy.

Accurate rates of organ failure are difficult to estimate as current literature on systemic AOSD relies mainly on cases reports and few studies focusing on one specific complication^{9,30}. Our mortality rate was higher than previously reported. Risk factors of death appeared to be a young age associated with previous diagnosis of AOSD, mainly treated by corticosteroids. Severe ARDS also frequently associated with bad outcome.

A recent French retrospective study⁶³ on 20 patients reported a 10% mortality rate (median SAPS II 33). These results are higher than reported mortality on global AOSD population in our western countries (0-3%). ICU admission should lead to aggressive therapeutic management in term of organ supplements and biotherapy. Indeed, corticosteroid posology was probably not high enough in non-survivor patients, probably due to suspected or proved concurrent infection.

Regarding therapeutic options, corticosteroids were the first-line therapy, but with a moderate efficacy (63%), leading to introduction of second-line immunosuppressive treatments or biotherapies in most of cases. Second-line treatment with biotherapy as anakinra was effective in 43% of patients in our study. Four patients, with more severe organ failures at admission died despite treatment with anakinra. However, this therapy was introduced after several lines of immunosuppressive agents, like cyclosporine or etoposide. An earlier addition of biotherapies could maybe be proposed in case of severe organ failure, especially for patients with previous history of AOSD who are already

under corticosteroids. This hypothesis is supported by other studies and by the pathogenesis of systemic AOSD involving a central role for IL-1 β in the cytokine storm. Moreover, one could assume that high-dose corticosteroids are more efficient. Regarding IVIg administration, only one patient received this treatment, in association with high-dose corticosteroids followed by anakinra 2 days after ICU discharge. Others have reported the lack of efficacy of IVIg in this setting⁹.

Our study has several limits. First, this is a retrospective study with limited and heterogeneous number of patients. Secondly, 20 ICUs centers declined to participate, including all centers which were involved in the study by Néel et al., excepted one which included 2 patients. Cardiac failure may have been underestimated as we did not include cardiac surgery ICUs. Systemic AOSD was probably under estimated, essentially if presentation was MOF and if death occurred before diagnosis confirmation in ICUs. Finally, our study does not report a delay of therapeutic instauration.

CONCLUSION

Life-threatening systemic AOSD can require ICU admission with heterogeneous clinical features. Circulatory, respiratory and hematologic failures are the main causes for ICU need. Corticosteroids remain the first-line therapy but should be associated with second-line therapies among anakinra as one third of patients fail to respond to CS monotherapy. A history of AOSD is the main risk factor of mortality.

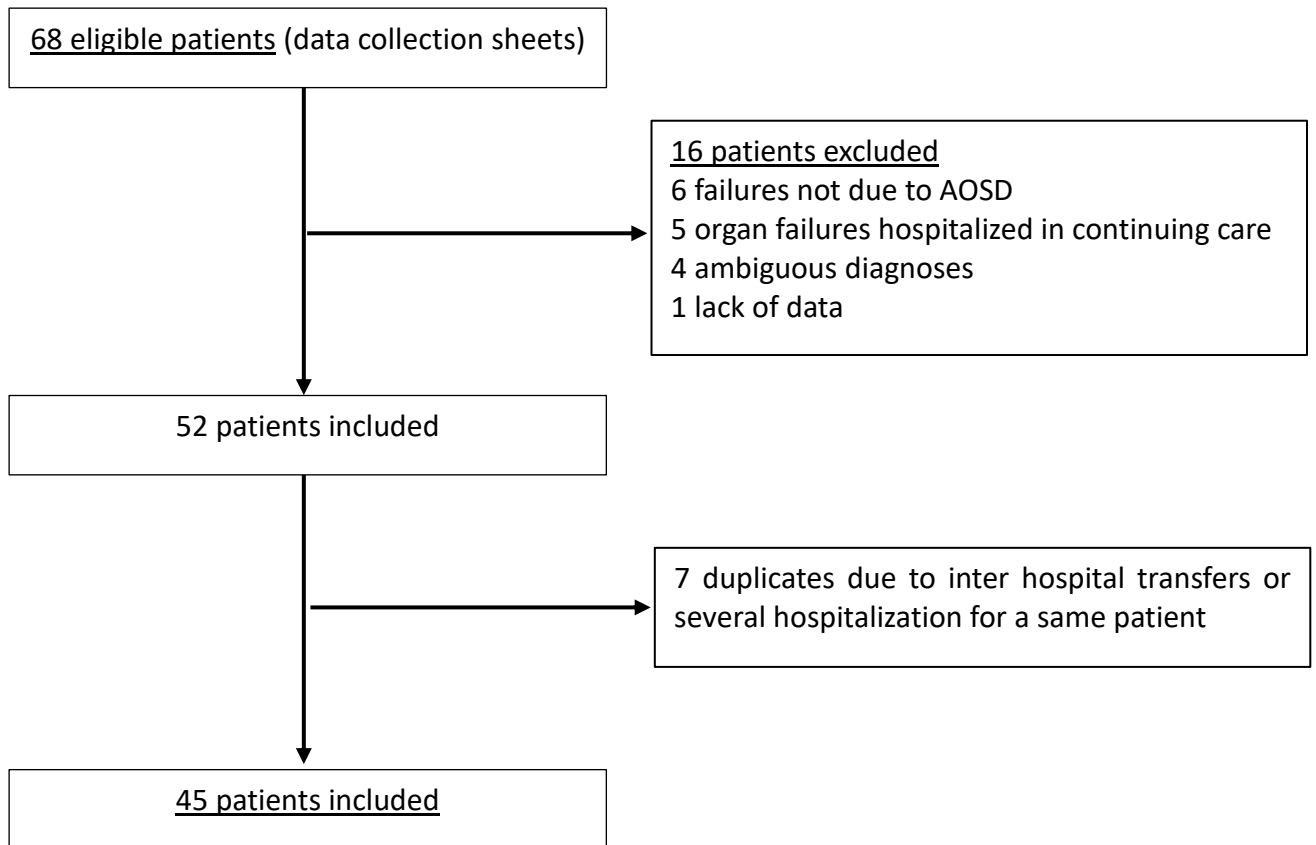


Figure 1. Flow Chart

Table 1. Characteristics at ICU admission

Variable	n = 45 (%)
<i>Patients' characteristics</i>	
Age, years (median), n = 44	34,50 (24 – 42,50)
Male	24 (53)
Per- or postpartum diagnosis, n = 21	4 (19)
Origin	
Caucasian	17 (38)
Mediterranean	10 (22)
Other or unknown	18 (40)
First episode	27 (60)
Symptoms during foreign trip or after	6 (13)
Admission type	
Medical	42 (93)
Urgent surgery	3 (7)
Direct admission	11 (24)
Length of hospital stay before transfer to ICU, days, n = 36	7 (4 – 14)
<i>AOSD symptoms</i>	
Fever	42 (93,3)
Rash	25 (56)
Major asthenia	38 (84)
Arthralgia	22 (49)
Myalgia	16 (36)
Arthritis	12 (27)
Hepatosplenomegaly	11 (24)
Adenopathy	18 (40)
<i>AOSD biology</i>	
Ferritin, µg/L (median) n = 31	18520 (14789 – 30500)
Glycosylated ferritin, % (median) n = 22	7 (5 – 10,7)
<i>SAPS II (median)</i>	34 (22,25 – 44)
<i>Duration in ICU</i>	6,5 (4 – 13)

AOSD: adult onset Still Disease; ICU: intensive care unit; SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

Table 2. Clinical presentation of life threatening AOSD in ICU

Variable	Admission n = 45 (%)	Total n = 45 (%)
<i>Circulatory manifestations</i>		
Distributive shock	19 (42)	24 (53)
Cardiogenic shock	6 (13)	9 (20)
<i>Cardiac manifestations</i>		
Myocarditis	11 (24)	12 (27)
Pericarditis	18 (40)	20 (44)
Tamponade	3 (7)	5 (11)
Cardiac arrest	2 (4)	3 (7)
<i>Pulmonary manifestations</i>		
ARDS	10 (22)	13 (29)
Severe ARDS	2 (4)	5 (11)
Pulmonary hypertension	-	8 (18)
Pleuritis	-	14 (31)
Intra alveolar haemorrhage	2 (4)	3 (7)
<i>Hematologic manifestations</i>		
RHS	7 (16)	10 (22)
Disseminated intravascular coagulation	3 (7)	7 (16)
Thrombotic microangiopathy	1 (2)	1 (2)
<i>Renal manifestations</i>		
Acute kidney injury	13 (29)	18 (40)
<i>Neurologic manifestations</i>		
Aseptic meningitis	3 (7)	3 (7)
Coma	4 (9)	5 (11)
<i>Hepatic manifestations</i>		
Biologic hepatitis, n = 34	-	20 (44)
Severe hepatocellular failure, n = 20	-	9 (20)
<i>Multiple organ failure</i>	4 (9)	11 (24)
<i>Death</i>	0 (0)	9 (20)

RHS: reactive hemophagocytic syndrome; ARDS: acute respiratory distress syndrome

Table 3. Supportive therapies in ICU

Treatment	n = 45 (%)
<i>Cardiac and hemodynamic support</i>	
Vasopressor support	24 (53)
Inotropic support	9 (20)
ECMO	6 (13)
VA	4 (9)
VV	2 (4)
<i>Renal support</i>	
Continuous renal replacement therapy	8 (18)
<i>Respiratory support</i>	
Invasive ventilation	23 (51)
Continuous non-invasive ventilation	7 (16)

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation; VA : veino-arterial; VV: veino-venous

Table 4: Management and efficacy of immunosuppressive therapies during and after ICU stay

Treatment	During ICU stay		After ICU stay	Last follow up
	n = 45 (%)	Efficacy (%)	n = 45 (%)	n = 21 (%)
Corticosteroids	43 (96)	27 (63)	43 (96)	18 (90)
NSAI	2 (4)	1 (50)	2 (4)	-
IVIg	7 (16)	1 (14)	2 (4)	-
Anakinra	7 (16)	3 (43)	9 (20)	4 (20)
Etoposide	4 (9)	1 (25)	0	-
Cyclosporine	3 (7)	0	0	-
Plasma exchanges	1 (2)	1 (100)	0	-
Methotrexate		0	7 (16)	4 (20)
TNF α blocker		0	2 (4)	-
Tocilizumab		0	1 (2)	1 (3)
Cyclophosphamide		0	1 (2)	-
Azathioprine		0	1 (2)	-
No treatment		1 (2)	-	2 (10)
Death (all causes), n=45				10 (22)

NSAI: non-steroidal anti-inflammatory; IVIg: intra venous immunoglobulin; TNF: Tumor Necrosis Factor

Table 5. Comparison between survivors and non-survivors during ICU stay

	Non-survivors n = 9 (%)	Survivors n = 36 (%)
<i>Characteristics of patients</i>		
Age (range)	24 (21 - 41)	35,5 (24,75 - 54)
Male	4 (44)	20 (56)
First episode	1 (11)	26 (72)
Fever	9 (100)	33 (92)
Arthralgia	4 (44)	18 (50)
Myalgia	3 (33)	13 (36)
Rash	4 (44)	21 (58)
Anterior hospitalisation in ICU	2 (22)	1 (3)
Co infection at admission	2 (22)	1 (3)
SAPS II	52 (38 - 61)	27 (21-40)
<i>Clinical complications</i>		
Severe ARDS	4 (44)	1 (3)
IAH with mild ARDS	1 (11)	2 (6)
Pulmonary hypertension	4 (44)	4 (11)
Myopericarditis	1 (11)	6 (17)
Cardiac arrest	2 (22)	1 (3)
RHS	2 (22)	8 (22)
Multiple organ failure at admission	3 (33)	1 (3)
<i>Laboratory findings</i>		
Thrombopenia at admission	5 (56)	8 (22)
<i>Treatment</i>		
ECMO	4 (44)	2 (6)
AV	3	1
VV	1	1
Corticosteroids	8 (89)	35 (97)
Dose, mg equivalent methylprednisolone	77 (60 - 105)	200 (80 - 500)
IVIg	3 (33)	4 (11)
Cyclosporine	1 (11)	2 (6)
Etoposide	1 (11)	3 (8)
Anakinra	4 (44)	3 (8)
ICU length of stay, days	11 (4 - 26)	6 (4 - 11)

ICU: intensive care unit; ARDS: acute respiratory distress syndrome; IAH: intra alveolar hemorrhage; RHS: reactive hemophagocytic syndrome; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VA : veino-arterial; VV: veino-venous; IVIg: intra venous immunoglobulin

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques de la MSA systémique avec mise en jeu du pronostic vital, de rechercher des éléments de pronostic défavorable et d'analyser la prise en charge thérapeutique et le devenir de ces patients. A notre connaissance, il s'agit de la plus grande série décrite de cas de MSA hospitalisés en réanimation en raison d'une défaillance d'organe, permettant une meilleure appréhension de ses complications viscérales.

Concernant les caractéristiques démographiques, notre travail montre une atteinte plus fréquente chez les hommes contrairement au phénotype articulaire¹¹⁻¹³, sans atteinte spécifique selon l'origine géographique des patients.

Les défaillances viscérales de ces formes systémiques étaient multiples.

Les atteintes cardio-circulatoires représentaient la défaillance d'organe la plus fréquente, atteignant le plus souvent les hommes. Les atteintes cardiaques spécifiques étaient dominées par la péricardite, parfois associée à une myocardite, ce qui concorde avec les données de la littérature⁶⁸. Une association ou une évolution vers une tamponnade était présentée chez 11% des patients. Une récente revue de la littérature identifiait cette atteinte chez 7,6% des patients⁶³. Dans notre étude, tous les chocs cardiogéniques à l'admission étaient associés à une myopéricardite, sauf un, présentant un SDM. L'état d'insuffisance circulatoire aiguë à l'admission était présent chez 42% des patients, s'intégrant ou non dans le cadre d'un SDM. Cet état d'insuffisance circulatoire aiguë est lié au choc cytokinique associé au syndrome de réponse inflammatoire systémique secondaire à la MSA. Le traitement symptomatique des atteintes cardio-circulatoires était chirurgical le cas échéant (tamponnade), ou médicamenteux avec soutien vasopresseur et/ou inotrope pour 25 (56%) patients. Une assistance circulatoire par ECMO veino-artérielle a été mise en place sans efficacité thérapeutique chez 3 patients sur 4, en état de SDM.

Secondairement, les atteintes pulmonaires étaient les plus fréquentes sous la forme d'une pleurésie souvent associée à une péricardite. Un drainage était nécessaire pour 10

patients sur 14 atteints de pleurésie. Un SDRA était également observé chez 13 (29%) patients, dont 5 sévères. Une autre atteinte spécifique du parenchyme pulmonaire était observée, à type d'alvéolite à PNN et a évolué vers un SDRA. Ces données diffèrent de la plupart des atteintes pulmonaires décrites dans la littérature représentées essentiellement par une pleurésie d'évolution favorable et de bon pronostic, et peu par un SDRA⁷¹⁻⁷³. D'autre part, ces présentations cliniques spécifiques sont plus trompeuses, susceptibles d'entraîner un retard thérapeutique important. En effet, une co-infection respiratoire, suspectée ou avérée, présente chez 2 de nos patients à l'admission, ne permet pas une posologie adéquate de traitement immunosuppresseur voir retarde ou empêche son instauration. Enfin, une hypertension pulmonaire était présentée par 18% (8 patients) de la population, en lien avec une défaillance cardiaque ou un état prothrombotique⁷³⁻⁷⁶.

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire est la troisième complication la plus fréquente de notre série, atteignant 22% (10 patients) de la population. Le SALH est la complication de la MSA décrite comme la plus fréquente dans plusieurs séries^{15,16}, en raison d'une physiopathologie et d'une présentation clinicobiologique communes⁶. L'incidence dans l'AOSD est de 15%, avec une mortalité comprise entre 10 et 15%^{9,30,32}, d'un pronostic meilleur que lors d'une association SALH et maladie infectieuse ou hémopathie maligne. Dans notre série, 2 patients sur 10 sont décédés. L'un présentait un SALH à l'admission avec évolution en SDMV et l'autre présentait un SDMV puis un SALH en second temps.

Concernant les autres complications hématologiques, une CIVD était présentée par 7 patients, associée à une défaillance multiviscérale pour 5 patients et à un SALH pour 2 patients. Il s'agit donc probablement d'avantage d'une atteinte associée à une défaillance d'organe plutôt qu'une atteinte primitive de la MSA, même si cette dernière hypothèse ne peut être écarté formellement. Un seul cas de MAT a été retrouvé dans notre série, en association avec une myocardite et une détresse respiratoire avec ventilation mécanique chez un patient connu pour une MSA. L'activité ADAMTS 13 n'était pas disponible. Une corticothérapie et 7 séances d'échanges plasmatiques ont été nécessaires pour permettre la sortie de réanimation. Cette atteinte est également plus rare dans la littérature⁶³.

Plusieurs autres défaillances d'organes ont été décrites.

Nous rapportons 18 cas de défaillances rénales (40%), associées le plus souvent à un état de choc ou un syndrome de défaillance multiviscérale. Huit patients ont nécessité une épuration extra rénale, et aucun n'en a nécessité après la sortie de réanimation. Nous pouvons supposer qu'il s'agit d'une atteinte systémique secondaire et non pas une manifestation directe de la MSA, d'autant plus qu'aucune défaillance rénale attribuable à la MSA n'a été décrite à ce jour dans la littérature. Néanmoins, rien n'exclut une atteinte directe de la MSA avec réponse favorable aux différents traitements étiologiques.

Parmi les cas de défaillances hépatiques, un patient a présenté une hépatite fulminante nécessitant son transfert en service spécialisé pour transplantation hépatique. La cause de cette insuffisance hépatocellulaire aiguë était probablement mixte, liée à une MSA en rechute et à une toxicité médicamenteuse surajoutée. Une perturbation du bilan hépatique était fréquente dans notre série, atteignant 44% des patients, associée à une DMV, une myocardite ou une défaillance circulatoire aiguë, comme décrit dans la littérature^{31,86}. Les atteintes hépatiques graves spécifiques peuvent de fait être considérées comme rares.

L'atteinte neurologique était dominée par une confusion chez 6 patients, en lien avec une MAT, une insuffisance hépatocellulaire ou une défaillance multiviscérale. Une patiente atteinte de défaillance multiviscérale avec SALH, SDRA et insuffisance circulatoire présentait également une hémorragie sous arachnoïdienne associée à un coma. Aucun cas n'a été précédemment décrit dans la littérature. Il est donc difficile de déterminer si cette atteinte neurologique résulte des autres complications induites de la MSA ou s'il s'agit d'une atteinte spécifique, la patiente présentant également des troubles de l'hémostase.

Enfin, il est à noter que 4 patientes sur 21 (19%) étaient enceintes ou en post partum immédiat. Les atteintes retrouvées étaient un SDRA et 3 états de choc dont un évoluant vers une DMV et un vers une tamponnade. Les 2 patientes enceintes de 13 et 28 SA ont fait une fausse couche spontanée lors de leur premier jour de réanimation, dont une compliquée d'un choc hémorragique. Aucune de ces complications n'a entraîné de décès parmi ces patientes.

La fréquence des défaillances d'organe reste difficile à estimer, la littérature actuelle reposant sur des cas rapportés et quelques études se focalisant sur une défaillance d'organe particulière^{66,68,78}. La mortalité était néanmoins plus élevée qu'attendue, atteignant 20%. Les facteurs de risque semblant prédictifs d'une mortalité accrue sont un âge jeune et un antécédent de MSA, traitée par corticostéroïdes. Les manifestations présentées à l'admission en réanimation étaient une défaillance multiviscérale pour 3 patients, 3 cas de chocs cardiogéniques, 3 cas de SDRA isolé. Un SDRA sévère était fréquemment associé avec le décès au décours du séjour en réanimation.

Une étude rétrospective récente⁶³ rapportait une mortalité de 10%, sur une cohorte de 20 patients avec un IGS II médian de 33. Ces 2 décès étaient liés à un SALH, ce qui concorde avec les données de la littérature mais pas avec les données de notre étude^{30,70}. Ces taux de mortalité sont néanmoins plus élevés que la mortalité globale de la MSA rapportée dans les pays occidentaux, de 0 à 3%^{6,18}. La difficulté diagnostique de la MSA et de ses potentiels diagnostics différentiels est donc bien un enjeu majeur de prise en charge.

Concernant la biologie, peu de données recueillies étaient disponibles et aucune tendance n'a pu être retrouvée hormis la présence d'une thrombopénie plus fréquente chez les patients décédés, pouvant être un marqueur de gravité. La ferritine, disponible pour seulement 31 patients, était toujours très élevée avec une médiane de 17900 µg/l (14150-30000). La ferritine glycosylée était abaissée à 7% (5-10,7%, n = 21), de façon attendue.

Concernant la prise en charge thérapeutique, aucune réponse objective n'a été décrite pour déterminer le succès thérapeutique. La définition utilisée dans cette étude est le fait que l'amélioration clinique du patient autorisait sa sortie du service de réanimation, grâce au dernier traitement instauré spécifique pour la MSA. La corticothérapie, reçue par 96% (43) des patients en première ligne, a été efficace et a permis seule à 63% (27) des patients de sortir de réanimation. Les 2 patients n'ayant pas reçu de corticothérapie ont été traités pour l'un par fortes doses d'aspirine dans le cadre d'une myocardite avec issue favorable, et pour l'autre par aucun traitement immunosuppresseur en raison d'une co-infection pulmonaire présente à l'admission, entraînant le décès du patient à 21 jours. La dose médiane de bolus de corticoïdes (équivalent méthylprednisolone) était

de 160 mg (80 – 500mg), soit environ 2 mg/kg, qui semble être un minimum. En effet, 44 % des patients avaient été exposés dans les 6 mois précédents l'hospitalisation à une prise de corticoïdes, pouvant donc présenter une insuffisance surrénale relative ajoutée à l'état de choc. De plus, 3 patients ont présenté une défaillance viscérale dans les suites d'un arrêt de corticothérapie, dans un contexte de bilan de fièvre s'avérant être une rechute de MSA, de mauvaise observance thérapeutique et d'arrêt de traitement sur vomissements. La corticothérapie reste donc un point clé du traitement de la défaillance d'organe associée à la MSA, à une posologie adaptée, mais devrait être associée rapidement à un second traitement en cas de résultats tardifs, pour le tiers de patient non répondeur.

Un traitement par étoposide était administré à 4 patients atteints de SALH isolé ou non, dont 3 après un échec thérapeutique de ciclosporine. L'efficacité était relativement basse, à 25%, chez un patient présentant un SALH avec hépatite cytolitique. Un patient est décédé (DMV) et les 2 autres ont été traités efficacement par l'anakinra.

Un traitement par immunoglobulines intra veineuses n'a été efficace que chez un patient sur 7, dans un contexte de MSA en rechute avec défaillance hémodynamique et douleurs articulaires diffuses majeures.

Un traitement par anakinra a permis la sortie de réanimation de 2 patients traités auparavant par étoposide et ciclosporine, atteints de SDRA sévère, défaillance cardiovasculaire et SALH. Un autre patient a été traité par anakinra avec succès, atteint de myopéricardite et tamponnade. Les 4 échecs de cette thérapeutique sont rapportés à des cas particuliers de patients graves dès l'admission, et ayant bénéficiés d'autres traitements en première intention. Ces 4 patients sont décédés. Au total, l'anakinra avait un taux de succès de 43%, chez des patients en échec de corticothérapie ou d'autres thérapeutiques.

Le patient présentant une MAT fut le seul traité par 7 séances d'échanges plasmatiques associées à une corticothérapie. Aucun patient n'a été traité par méthotrexate, anti TNF α ou tocilizumab en réanimation.

Au vu de la mortalité élevée, l'admission en réanimation de ces patients devrait probablement conduire à l'instauration d'une thérapeutique agressive en terme de support d'organe et de biothérapies. De plus, la posologie de corticostéroïdes dans le groupe de patient décédés n'était probablement pas suffisante en raison d'une infection

suspectée ou surajoutée, principalement chez des patients avec un antécédent de MSA déjà traités par corticoïdes.

Notre étude présente plusieurs limites. D'abord, il s'agit d'une étude rétrospective avec un nombre limité et hétérogène de patients. De plus, 20 centres n'ont pas participé notamment ceux ayant contribué à l'étude de Néel et al., à l'exception d'un centre ayant inclus 2 patients survivants. Les défaillances cardiaques dues à la MSA étaient probablement sous-estimées puis notre étude n'incluait pas les réanimations de chirurgie cardiovasculaire pouvant potentiellement prendre en charge des tamponnades secondaires à une MSA. Enfin, nous n'avons pas pu rapporter de délai d'instauration thérapeutique puisque ces données n'étaient pas disponibles.

CONCLUSION

La MSA est une maladie auto-inflammatoire rare, dont la présentation met parfois en jeu le pronostic vital par des manifestations viscérales diverses. Notre série retrouve une mortalité élevée de 20% chez des sujets jeunes avec pour principal facteur de risque un antécédent de MSA. Les défaillances cardio-circulatoires, pulmonaires et hématologiques sont les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.

La corticothérapie reste le traitement de première ligne mais devrait être associée à une biothérapie telle l'anakinra en raison d'un tiers de patients non répondeurs à la monothérapie par corticoïdes.

En raison de l'absence d'examen clinique ou biologique spécifique, la principale difficulté que pose le phénotype systémique de la MSA est la nécessité d'éliminer l'hypothèse septique devant des défaillances d'organes mimant parfois en tout point un choc septique (hormis la bactériologie). La connaissance de cette pathologie, de ses complications possibles et des principes thérapeutiques sont un prérequis indispensable au médecin réanimateur pour améliorer la prise en charge de ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Medico-Chir Trans.* 1897;80:47–60.9.
2. Bywaters, E. G. Still's disease in the adult. *Ann. Rheum. Dis.* **30**, 121–133 (1971).
3. Magadur-Joly, G. *et al.* Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann. Rheum. Dis.* **54**, 587–590 (1995).
4. Wakai, K. *et al.* Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* **7**, 221–225 (1997).
5. Evensen, K. J. & Nossent, H. C. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand. J. Rheumatol.* **35**, 48–51 (2006).
6. Pouchot, J. *et al.* Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* **70**, 118–136 (1991).
7. Fautrel, B. *et al.* Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* **81**, 194–200 (2002).
8. Asanuma, Y. F. *et al.* Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol* **25**, 393–400 (2015).
9. Gerfaud-Valentin, M. *et al.* Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* **93**, 91–99 (2014).
10. Chen, P.-D., Yu, S.-L., Chen, S. & Weng, X.-H. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin. Rheumatol.* **31**, 175–181 (2012).
11. Franchini, S. *et al.* Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* **62**, 2530–2535 (2010).
12. Colina, M. *et al.* The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **41**, 279–285 (2011).
13. Kong, X.-D. *et al.* Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin. Rheumatol.* **29**, 1015–1019 (2010).
14. Zhu, G., Liu, G., Liu, Y., Xie, Q. & Shi, G. Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients. *J Clin Rheumatol* **15**, 284–288 (2009).

15. Cagatay, Y. *et al.* Adult-onset Still's disease. *Int. J. Clin. Pract.* **63**, 1050–1055 (2009).
16. Gerfaud-Valentin, M., Jamilloux, Y., Iwaz, J. & Sève, P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* **13**, 708–722 (2014).
17. Gerfaud-Valentin, M. *et al.* Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol. Int.* **34**, 867–871 (2014).
18. Uppal, S. S., Al-Mutairi, M., Hayat, S., Abraham, M. & Malaviya, A. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin. Rheumatol.* **26**, 1055–1060 (2007).
19. Zeng, T., Zou, Y.-Q., Wu, M.-F. & Yang, C.-D. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J. Rheumatol.* **36**, 1026–1031 (2009).
20. Kim, H.-A., Sung, J.-M. & Suh, C.-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol. Int.* **32**, 1291–1298 (2012).
21. Terkeltaub, R. *et al.* HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum.* **24**, 1469–1472 (1981).
22. Wouters, J. M., Reekers, P. & van de Putte, L. B. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum.* **29**, 415–418 (1986).
23. Sugiura, T. *et al.* A promoter haplotype of the interleukin-18 gene is associated with juvenile idiopathic arthritis in the Japanese population. *Arthritis Res. Ther.* **8**, R60 (2006).
24. Fishman, D. *et al.* The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J. Clin. Invest.* **102**, 1369–1376 (1998).
25. Ohta, A. *et al.* Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J. Rheumatol.* **17**, 1058–1063 (1990).
26. Perez, C. & Artola, V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin. Infect. Dis.* **32**, E105-106 (2001).
27. Chen, D.-Y., Lan, J.-L., Lin, F.-J. & Hsieh, T.-Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J. Rheumatol.* **31**, 2189–2198 (2004).
28. Choi, J.-H. *et al.* Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J. Rheumatol.* **30**, 2422–2427 (2003).
29. Hoshino, T. *et al.* Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J. Rheumatol.* **25**, 396–398 (1998).

30. Hot, A. *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore)* **89**, 37–46 (2010).
31. Dhote, R. *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* **49**, 633–639 (2003).
32. Bae, C.-B., Jung, J.-Y., Kim, H.-A. & Suh, C.-H. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adult-Onset Still Disease: Clinical Features, Predictive Factors, and Prognosis in 21 Patients. *Medicine* **94**, e451 (2015).
33. Rosário, C., Zandman-Goddard, G., Meyron-Holtz, E. G., D’Cruz, D. P. & Shoenfeld, Y. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine* **11**, (2013).
34. Lee, S.-J. *et al.* Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still’s Disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells. *Arthritis Rheum.* **64**, 2868–2877 (2012).
35. Park, J. H. *et al.* Natural killer cell cytolytic function in Korean patients with adult-onset Still’s disease. *J. Rheumatol.* **39**, 2000–2007 (2012).
36. Rau, M. *et al.* Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still’s disease and sepsis. *J. Rheumatol.* **37**, 2369–2376 (2010).
37. Pascual, V., Allantaz, F., Arce, E., Punaro, M. & Banchereau, J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.* **201**, 1479–1486 (2005).
38. Carroll, H. P., Paunovic, V. & Gadina, M. Signalling, inflammation and arthritis: Crossed signals: the role of interleukin-15 and -18 in autoimmunity. *Rheumatology (Oxford)* **47**, 1269–1277 (2008).
39. Scheinberg, M. A., Chapira, E., Fernandes, M. L. & Hubscher, O. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still’s disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **14**, 653–655 (1996).
40. Fujii, T. *et al.* Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still’s disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)* **40**, 1398–1404 (2001).
41. Antoniou, K. M. *et al.* Adult Onset Still’s Disease: A Case Report with a Rare Clinical Manifestation and Pathophysiological Correlations. *Case Rep Med* **2013**, 981232 (2013).
42. Chen, D. Y., Lan, J. L., Lin, F. J., Hsieh, T. Y. & Wen, M. C. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still’s disease. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 1300–1306 (2004).

43. Chen, D.-Y. *et al.* Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* **49**, 2305–2312 (2010).
44. Chen, D.-Y. *et al.* The associations of circulating CD4+CD25high regulatory T cells and TGF- β with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect. Tissue Res.* **51**, 370–377 (2010).
45. Doria, A. *et al.* Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev* **12**, 22–30 (2012).
46. Hayem, F. Is Still's disease an autoinflammatory syndrome? *Joint Bone Spine* **76**, 7–9 (2009).
47. Rossi-Semerano, L. & Koné-Paut, I. Is Still's Disease an Autoinflammatory Syndrome? *Int J Inflamm* **2012**, 480373 (2012).
48. Pay, S. *et al.* A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.* **25**, 639–644 (2006).
49. Guerra, F. *et al.* [Acute recurrent urticaria in Wissler-Fanconi syndrome in adult. Apropos of a case]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* **55**, 719–720 (1988).
50. Larkin, J. G. & Sturrock, R. D. Adult Still's disease. A new consideration in pyrexia of unknown origin. *Scott Med J* **28**, 255–258 (1983).
51. Cozzi, A., Papagrigoraki, A., Biasi, D., Colato, C. & Girolomoni, G. Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin. Rheumatol.* **35**, 1377–1382 (2016).
52. Reginato, A. J., Schumacher, H. R., Baker, D. G., O'Connor, C. R. & Ferreiros, J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin. Arthritis Rheum.* **17**, 39–57 (1987).
53. Shaikh, M. M., Hermans, L. E. & van Laar, J. M. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology (Oxford)* **54**, 231–240 (2015).
54. Chen, D.-Y. *et al.* Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1074–1075 (2009).
55. Scirè, C. A. *et al.* Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* **24**, 123–128 (2006).
56. Yamaguchi, M. *et al.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.* **19**, 424–430 (1992).

57. Ota, T., Higashi, S., Suzuki, H. & Eto, S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* **1**, 562–563 (1987).
58. Fautrel, B. *et al.* Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J. Rheumatol.* **28**, 322–329 (2001).
59. Fardet, L. *et al.* Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum.* **58**, 1521–1527 (2008).
60. Wu, N., Li, Q., Gu, C.-X., Ahmed, T. & Yao, X.-P. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer* **11**, 487 (2011).
61. Kato, T. *et al.* A case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type mimicking typical manifestations of adult-onset Still's disease (AOSD) with hemophagocytic syndrome: diagnostic consideration between malignant lymphoma without lymphadenopathy and AOSD. *Mod Rheumatol* **19**, 675–680 (2009).
62. Dong, M.-J. *et al.* 18F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. *Clin. Rheumatol.* **34**, 2047–2056 (2015).
63. Néel, A. *et al.* Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care* **22**, 88 (2018).
64. Ben Ghorbel, I. *et al.* [Adult-onset Still's disease revealed by a pericardial tamponade: report of two cases]. *Rev Med Interne* **27**, 546–549 (2006).
65. Buss, S. J. *et al.* A rare case of reversible constrictive pericarditis with severe pericardial thickening in a patient with adult onset Still's disease. *Int. J. Cardiol.* **144**, e23-25 (2010).
66. Jacquet-Lagrèze, M., Hautin, E., Floccard, B., Poutrel, S. & Allaouchiche, B. [Cardiac tamponade revealing an adult onset Still's disease]. *Ann Fr Anesth Reanim* **32**, 65 (2013).
67. Parvez, N. & Carpenter, J. L. Cardiac tamponade in Still disease: a review of the literature. *South. Med. J.* **102**, 832–837 (2009).
68. Gerfaud-Valentin, M. *et al.* Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* **93**, 280–289 (2014).
69. Kristensen, L. E. & Bartosik, I. Myocarditis in adult-onset Still's disease despite significant immunosuppressive therapy. *Scand. J. Rheumatol.* **35**, 330–331 (2006).
70. Colina, M., Govoni, M. & Trotta, F. Fatal myocarditis in adult-onset Still disease with diffuse intravascular coagulation. *Rheumatol. Int.* **29**, 1355–1357 (2009).
71. Mito, K. *et al.* [A case of adult-onset Still's disease complicated with acute respiratory distress syndrome]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* **40**, 894–899 (2002).

72. Guerrieri, A., Angeletti, G., Mazzolini, M., Bassi, I. & Nava, S. Pulmonary involvement in adult Still's disease: Case report and brief review of literature. *Respir Med Case Rep* **22**, 91–94 (2017).
73. Lowther, G. H., Chertoff, J., Cope, J., Alnuaimat, H. & Ataya, A. Pulmonary arterial hypertension and acute respiratory distress syndrome in a patient with adult-onset stills disease. *Pulm Circ* **7**, 797–802 (2017).
74. Gerfaud-Valentin, M. *et al.* Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: A STROBE-compliant case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* **95**, e4258 (2016).
75. Weatherald, J., Lategan, J. & Helmersen, D. Pulmonary arterial hypertension secondary to adult-onset Still's disease: Response to cyclosporine and sildenafil over 15 years of follow-up. *Respir Med Case Rep* **19**, 27–30 (2016).
76. Guilleminault, L., Laurent, S., Foucher, A., Poubeau, P. & Paganin, F. Pulmonary arterial hypertension in adult onset Still's disease: a case report of a severe complication. *BMC Pulm Med* **16**, 72 (2016).
77. Namas, R. *et al.* An Unusual Case of Adult-Onset Still's Disease with Hemophagocytic Syndrome, Necrotic Leukoencephalopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Case Rep Rheumatol* **2014**, 128623 (2014).
78. Lenert, A. & Yao, Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. *Semin. Arthritis Rheum.* **45**, 711–716 (2016).
79. Rawal, S. *et al.* Thrombotic microangiopathy in a patient with adult-onset Still's disease. *Transfusion* **54**, 2983–2987 (2014).
80. Diamond, J. R. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP) complicating adult Still's disease: remission induced with intravenous immunoglobulin G. *J. Nephrol.* **10**, 253–257 (1997).
81. Arai, Y., Handa, T. & Mitani, K. [Adult-onset Still disease presenting with disseminated intravascular coagulation]. *Rinsho Ketsueki* **45**, 316–318 (2004).
82. Gianella, S. *et al.* Retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema in a patient with adult-onset Still's disease and concurrent macrophage activation syndrome. *Am. J. Hematol.* **83**, 424–427 (2008).
83. Hong, Y. H. & Lee, C. K. A case of adult onset Still's disease with systemic inflammatory response syndrome complicated by fatal status epilepticus. *Rheumatol. Int.* **28**, 931–933 (2008).
84. Bożek, M. *et al.* Autoimmune meningitis and encephalitis in adult-onset still disease - Case report. *Neurol. Neurochir. Pol.* **51**, 421–426 (2017).

85. Arulkumaran, N. *et al.* Adult-onset Still's disease associated with collapsing glomerulopathy. *NDT Plus* **3**, 54–56 (2010).
86. Orr, J., Bury, Y., Hudson, M. & Masson, S. Liver transplantation for acute liver failure caused by macrophage activation syndrome. *Transpl. Int.* **26**, e105-108 (2013).
87. Taccone, F. S. *et al.* Fulminant hepatitis requiring MARS and liver transplantation in a patient with Still's disease. *Eur. J. Intern. Med.* **19**, e26-28 (2008).
88. Xia, L.-X. & Xiao, T. An unusual case of autoimmune hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease. *Clin. Rheumatol.* **29**, 95–97 (2010).
89. Iglesias, J., Sathiraju, S. & Marik, P. E. Severe systemic inflammatory response syndrome with shock and ARDS resulting from Still's disease: clinical response with high-dose pulse methylprednisolone therapy. *Chest* **115**, 1738–1740 (1999).
90. Fautrel, B. *et al.* Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J. Rheumatol.* **26**, 373–378 (1999).
91. Hamidou, M., Boutoille, D., Masseau, A., Garand, R. & Raffi, F. [Adult-onset Still disease with hemophagocytic syndrome treated with cyclosporine]. *Presse Med* **34**, 1634–1636 (2005).
92. Mitamura, M. *et al.* Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* **19**, 57–63 (2009).
93. Permal, S. *et al.* [Treatment of Still disease in adults with intravenous immunoglobulins]. *Rev Med Interne* **16**, 250–254 (1995).
94. Vignes, S. & Wechsler, B. [Still's disease in adults: treatment with intravenous immunoglobulins]. *Rev Med Interne* **20 Suppl 4**, 419s–422s (1999).
95. Husni, M. E. *et al.* Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* **46**, 1171–1176 (2002).
96. Cavagna, L., Caporali, R., Epis, O., Bobbio-Pallavicini, F. & Montecucco, C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.* **19**, 329–332 (2001).
97. Kraetsch, H. G., Antoni, C., Kalden, J. R. & Manger, B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann. Rheum. Dis.* **60 Suppl 3**, iii55-57 (2001).
98. Kokkinos, A. *et al.* Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin. Rheumatol.* **23**, 45–49 (2004).
99. Koné-Paut, I. & Piram, M. Targeting interleukin-1 β in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev* **12**, 77–80 (2012).

100. Hoffman, H. M. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **124**, 1129-1138-1140 (2009).
101. Ortiz-Sanjuán, F. *et al.* Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. *Medicine (Baltimore)* **94**, e1554 (2015).
102. Vasques Godinho, F. M., Parreira Santos, M. J. & Canas da Silva, J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 647-648 (2005).
103. Fitzgerald, A. A., Leclercq, S. A., Yan, A., Homik, J. E. & Dinarello, C. A. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* **52**, 1794-1803 (2005).
104. Kalliolias, G. D., Georgiou, P. E., Antonopoulos, I. A., Andonopoulos, A. P. & Liossis, S.-N. C. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 842-843 (2007).
105. Kötter, I. *et al.* Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* **37**, 189-197 (2007).
106. Lequerré, T. *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 302-308 (2008).
107. Giampietro, C. *et al.* Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **65**, 822-826 (2013).
108. Gattorno, M. *et al.* The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* **58**, 1505-1515 (2008).
109. Guignard, S., Dien, G. & Dougados, M. Severe systemic inflammatory response syndrome in a patient with adult onset Still's disease treated with the anti-IL1 drug anakinra: a case report. *Clin. Exp. Rheumatol.* **25**, 758-759 (2007).
110. Laskari, K., Tzioufas, A. G. & Moutsopoulos, H. M. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res. Ther.* **13**, R91 (2011).
111. Nordström, D. *et al.* Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J. Rheumatol.* **39**, 2008-2011 (2012).

112. Diallo, A. *et al.* [Severe hepatitis in a patient with adult-onset Still's disease treated with anakinra]. *Rev Med Interne* **34**, 168–170 (2013).
113. Cipriani, P. *et al.* Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin. Rheumatol.* **33**, 49–55 (2014).
114. Ortiz-Sanjuán, F. *et al.* Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* **66**, 1659–1665 (2014).
115. Song, S. T. *et al.* Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective study of 22 cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* **34**, S64–S71 (2016).
116. Elkayam, O. *et al.* Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J. Rheumatol.* **41**, 244–247 (2014).
117. Kawaguchi, H. *et al.* Severe Adult-onset Still Disease with Constrictive Pericarditis and Pleuritis That Was Successfully Treated with Tocilizumab in Addition to Corticosteroids and Cyclosporin A. *Intern. Med.* **57**, 1033–1038 (2018).
118. Wouters, J. M. & van de Putte, L. B. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q. J. Med.* **61**, 1055–1065 (1986).
119. Sampalis, J. S. *et al.* A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am. J. Med.* **98**, 384–388 (1995).

ANNEXES

Annexe 1 :

Service de REANIMATION MEDICALE – HOPITAL CENTRAL – Professeur P.E. BOLLAERT

IGS 2

IGS 2
REANIMATION MEDICALE

Etiquette patient

Variables	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age (ans)													<40						40-59				60-69	70	75-79		≥80	
Fréquence cardiaque (bata)				<40							40-59		<40															
Pression art. syst (mmHg)		<70			70-99								70-119				120-159											
Température (°C)													100-199															
PaO2/FiO2 ou CPAP				<100	100-199		≥200						≤39															
Duétine (72h)				<0,5				0,5-0,9					>1000															
Lire sanguine (g/l)													<0,6															
Leucocytes (10 ⁹ /mm ³)			<10										1,0-19,9			220												
Kaliémie (mg/dl)													3,0-4,9			25,0												
Sauromie (mg/dl)													125-144		≥145													
HCO ₃ -sérique (mg/l)													≥ 20															
Bilirubine (mg/l) et score													≥ 20															
Score de Glasgow (points) et score													< 40,0															
Pathologie chronique													14-15															
Type admission													Chir. programmée															
Totaux par colonne																												

Précisions :

- PaO2/FiO2 : si ventilé ou CPAP (VS-PEP, VNI) prendre la valeur la plus basse du rapport
- Compter 0 point si non ventilé ni CPAP
- Patient intubé : modifier le score de Glasgow en fonction de la réponse verbale supposée.
- Patient sédaté : score estimé avant sédation par interrogatoire ou analyse de l'observation
- Arrêt cardiaque (24 premières H) : fréquence cardiaque <40, PAS<70 et Glasgow<6 (11+13+26 points)
- Décès lors des 24 premières heures : points de l'arrêt cardiaque+valeurs des autres items
- Type d'admission : chirurgicale : opéré dans la semaine qui précède ou qui suit l'admission en réanimation
 - chirurgie programmée : intervention prévue au moins 24 H à l'avance
 - chirurgie non programmée : prévue dans les 24 H précédant l'intervention médicale
- non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation.
 - Traumatologie non opérée = médical

Pathologie chronique :

- SIDA : HIV positif avec complications cliniques (Kaposi, toxoplasmose, BK, pneumocytose, ...)
- Hétopathie maligne : lymphome, leucémie aigüe, myélome multiple
- Cancer métastatique : cancer prouvé par chirurgie, scanner ou autre méthode d'imagerie.

Score de Glasgow :

- Réponse oculaire : volontaire spontanée 4 ; aux ordres 3 ; à la douleur 2 ; sans réponse 1.
- Réponse motrice : aux ordres 6 ; à la douleur 5 ; adaptée 4 ; inadaptée 3 ; en extension 2, sans réponse verbale : normale orientée 5 ; confuse 4 ; propos délinants 3 ; inintelligible 2 ; sans réponse 1.
- Malade intubé : semble capable de parler 5 ; semble capable de réponses simples 2 ; sans réponse 1.

Annexe 2 :

	FICHE DE RECUEIL DE DONNÉES
---	------------------------------------

a. Protocole STILL-ICU : Recensement des cas français de maladie de Still admis en réanimation

<p><u>RESPONSABLE SCIENTIFIQUE :</u></p> <p>DR JÉRÉMIE LEMARIÉ, RÉANIMATION MÉDICALE HÔPITAL CENTRAL, NANCY</p> <p><u>INVESTIGATEUR ASSOCIÉ :</u></p> <p>PR ROLAND JAUSSAUD, SERVICE DE MÉDECINE INTERNE, HÔPITAL BRABOIS, VANDOEUVRE LÈS NANCY</p> <p><u>DANS LE CADRE DE LA THÈSE D'EXERCICE DE</u></p> <p>LUCIE MORTIER, DES D'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION, INVESTIGATEUR ASSOCIÉ</p>	<p><u>ORGANISME RESPONSABLE</u></p> <p>CHRU de NANCY 29, avenue de Lattre de Tassigny 54 035 Nancy Cedex</p>
--	---

<p>INITIALES DU PATIENT : PRÉNOM _ Nom _ </p> <p>DATE DE NAISSANCE (MOIS/ANNÉE) : _ _ / _ _ </p> <p>CODE VILLE DE PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION : _ _ ou _ _ _ (à remplir par Nancy)</p> <p>LIEU DE SUIVI EN MÉDECINE INTERNE : </p> <p>LIEU D'HOSPITALISATION EN RÉANIMATION : </p> <p>Questionnaire à remplir en <u>pages 2, 3 et 4</u>, avec l'aide du médecin réanimateur ayant pris en charge le patient si nécessaire.</p> <p>Il est impératif avant de remplir le questionnaire d'avoir informé le patient par envoi du document d'information et du formulaire d'opposition</p> <p>Le document a-t-il été envoyé/ Le patient a-t-il été informé : oui _ non _ </p> <p>Le patient a-t-il renvoyé le formulaire d'opposition : oui _ non _ </p>
--

Partie 1 : épidémiologie

1. Sexe : Masculin Féminin
2. Date d'admission en réanimation
|_|_|/|_|_|_|_|
3. Ville de prise en charge en réanimation :
4. Motif d'admission en réanimation
Chirurgical programmé
Chirurgical urgent
Médical
5. Exposition récente (≤ 6 mois)
Antibiothérapie
Corticothérapie
6. Antécédent connu de maladie rhumatismale
Oui Non

- Si oui, laquelle :.....
7. Antécédent connu de maladie de Still à l'entrée
Oui Non
Si oui, l'hospitalisation actuelle est-elle en rapport avec une infection opportuniste sous immunosuppresseur : Oui Non
 8. Allergies connues
Oui Non
Si oui, laquelle :.....
 9. Origine Géographique
Caucasien Africain
Américain Asiatique
Méditerranéen Non connue

Partie 2 : Données cliniques

1. Manifestations cliniques lors du séjour en réanimation

Manifestations générales	A l'admission (24h)	Au décours
i. Fièvre > 38.5°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. Perte de poids ≥ 10%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii. Altération de l'état général	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations musculo-squelettiques		
i. Arthrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. Myalgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations cardiovasculaires		
i. Choc septic-like (distributif)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. Choc cardiogénique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii. Péricardite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iv. Tamponnade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations respiratoires		
i. SDRA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. Pleurésie drainée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii. Hémorragie intra-alvéolaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations neurologiques		
i. Méningite asptique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. Troubles de la conscience (GCS ≤ 8)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii. Autres (épilepsie...) (préciser)
Manifestations hématologiques		
i. Syndrome de réaction hémophagocytaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ii. CIVD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iii. Micro-angiopathie thrombotique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iv. Adénopathies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
v. Hépatosplénomégalie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vi. Anémie (< 9g/dl)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vii. Thrombopénie (<150 G/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
viii. Leucopénie (<4 000/mm ³)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations dermatologiques		
i. Rash cutané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome de défaillance multi-viscérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Délai admission du patient en réanimation – diagnostic positif de maladie de Still (si non connue à l’admission)

|_|_|_| jours

3. Score de gravité IGS 2 (fin de courrier de réanimation)

|_|_|_|

Partie 3 : Examens complémentaires

Merci de noter la valeur extrême concernant chaque paramètre chiffré concerné demandé *lors du séjour en réanimation*.

<u>1. Marqueurs biologiques</u>	Valeur	Unité	Non réalisé
Ferritine sérique	µg/L	<input type="checkbox"/>
Ferritine glycosylée	%	<input type="checkbox"/>
Lactate	mmol/l	<input type="checkbox"/>
ASAT/ALAT	.. /..	UI/l	<input type="checkbox"/>
Interleukine 1	<input type="checkbox"/>
Interleukine 6	<input type="checkbox"/>
Interleukine 18	<input type="checkbox"/>
Triglycérides	g/l	<input type="checkbox"/>
LDH	UI/l	<input type="checkbox"/>

1. Insuffisance hépato-cellulaire : Oui Non

Si oui, indiquez la valeur la plus basse de taux de prothrombine (TP)%

2. Myélogramme (préciser si non réalisé en réanimation) : Oui Non

Résultats principaux si oui :.....

.....

3. Biopsie cutanée (préciser si non réalisé en réanimation) : Oui Non

Résultats principaux si oui :.....

.....

Partie 4 : Prise en charge thérapeutique

1. Diagnostic final retenu :

2. Traitement symptomatique (cocher si administré)

- Amines vasopressives
- Inotropes positifs (dobutamine)
- Ventilation invasive
- Epuration extra-rénale
 - dialyse poursuivie après la réanimation

3. Traitement étiologique (cocher si administré ; le cas échéant préciser si administré en réanimation)

- Corticothérapie (En réa : Oui Non
 - i. Molécule :
 - ii. posologie quotidienne maximale :/j
 - iii. Durée :
- AINS (En réa : Oui Non
 - i. Molécule :
 - ii. Durée :

Immunoglobulines intraveineuses

(En réa : Oui Non)

Disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs)

- Methotrexate (En réa : Oui Non)
- Ciclosporine (En réa : Oui Non)
- Hydroxychloroquine (En réa : Oui Non)
- Cyclophosphamide (En réa : Oui Non)
- Azathioprine (En réa : Oui Non)

Biothérapies

- Inhibiteurs de l’IL-1β (Anakinra) (En réa : Oui Non)
- Inhibiteurs de l’IL-6 (Tocilizumab) (En réa : Oui Non)

Partie 5 : Devenir

1. Durée du séjour initial

- a. A l'hôpital : jours
- b. En réanimation : jours

2. Destination de sortie de l'hôpital :

- a. Domicile
- b. SSR
- c. Décès

3. Evolution de la maladie :

- a. Récidive : Oui Non

Nécessitant une hospitalisation en réanimation : Oui Non

- b. Traitement(s) poursuivi(s) au long cours :

- c. Nombres d'hospitalisation totales (préciser la date d'entrée en MM/AA) :
 - i. En réanimation :
 - ii. En service conventionnel :

4. Echecs thérapeutiques et effets secondaires pertinents :

.....

Précisions considérées utiles par le médecin interniste :

.....

VU

NANCY, le **31 août 2018**

Le Président de Thèse

NANCY, le **06 septembre 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10404

NANCY, le **07 septembre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

Objectifs: La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une pathologie auto-inflammatoire rare et complexe, dont l'atteinte systémique peut menacer le pronostic vital. Notre objectif était de décrire les caractéristiques cliniques, la prise en charge et le devenir des patients atteints de MSA hospitalisés en réanimation.

Méthodes: Nous avons mis en place une étude rétrospective multicentrique nationale incluant 25 unités de réanimations médicales françaises de Janvier 2001 à Juin 2017, incluant tous les cas de patients atteints de défaillances vitales secondaires à une MSA.

Résultats: Quarante-cinq patients ont été inclus (âge médian 34,5 [24-42,5] ans). Les hommes étaient plus atteints (54%). Il s'agissait du premier épisode de MSA pour 60% des cas. L'IGS II médian était de 32,5 [21,5-44]. Les complications cardio-circulatoires (chocs, 42% et péricardites, 40%), respiratoires (syndrome de détresse respiratoire aiguë, 22%) et hématologiques (syndrome d'activation lymphohistiocytaire, 16%) étaient les complications menaçant le pronostic vital les plus fréquentes. Un syndrome de défaillance multiviscérale était fréquent (24%). Neuf patients sont morts (20%, âge médian 24 [21-41] ans). Une corticothérapie était réalisée en première intention chez 43 (96%) patients avec une efficacité en monothérapie pour 27 (63%) patients.

Conclusion: La MSA, par la défaillance de plusieurs organes, présente une mortalité élevée. Un diagnostic et l'instauration de traitements immunosuppresseurs précoces sont essentiels en complément d'une éventuelle antibiothérapie probabiliste.

TITRE EN ANGLAIS : Clinical features and outcome of life-threatening Adult Onset Still Disease : a French multicenter retrospective study

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANESTHÉSIE/RÉANIMATION – ANNÉE 2018

MOTS-CLÉS : Adult onset Still disease, ICU, shock, pericarditis, acute respiratory distress syndrome, reactive hemophagocytic syndrome, anakinra

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
