

Maladie de Still de l'adulte : cause rare de fièvre prolongée

Omar El-Mourad¹, Fabien Roodhans^{1,2}, Valérie Huyge³

Adult-onset Still's disease: rare cause for prolonged fever syndrome

The adult-onset Still's disease is a rare cause of fever of unknown origin. The clinical presentation and biological signs are rather polymorphous and non-specific. We herein emphasize the usefulness of measuring serum ferritin and glycosylated ferritin (GF) levels. The diagnosis of adult-onset Still's disease is based on the Yamaguchi criteria, with three major criteria (high fever for more than 1 week, neutrophilic leucocytosis, and diffuse arthralgia) and three minor criteria (liver enzyme elevation of neither toxic nor drug-related origin, lymphadenopathy identified on PET imaging, and negativity of rheumatoid factors and antinuclear antibodies) to be present. The disease's pathophysiology is still uncertain, and treatment essentially relies on systemic glucocorticoids. In this paper, we have discussed the usefulness of biotherapies, comprising primarily the monoclonal antibodies directed against the IL-6 receptor.

KEY WORDS

Fever, musculo-skeletal pain, lymphadenopathy, inflammatory syndrome, glucocorticoids

La maladie de Still de l'adulte est une cause rare de fièvre prolongée d'étiologie indéterminée. Sa symptomatologie clinique et ses manifestations biologiques sont polymorphes et peu spécifiques. Nous soulignerons l'intérêt du dosage de la ferritinémie couplée à la ferritine glycosylée. Le diagnostic de maladie de Still repose sur les critères de Yamaguchi : 3 critères majeurs présents (fièvre élevée depuis plus d'une semaine, hyperleucocytose neutrophile majeure, arthralgies diffuses) et 3 critères mineurs (augmentation des enzymes hépatiques sans évidence médicamenteuse ou toxique, adénopathies identifiées au Pet-scan et négativité des anticorps antinucléaires et des facteurs rhumatoïdes). La physiopathologie reste mal connue et le traitement s'appuie encore principalement sur les glucocorticoïdes par voie systémique. Nous discutons enfin l'intérêt des biothérapies, en particulier des antagonistes spécifiques du récepteur de l'IL-6.

Que savons-nous à ce propos ?

Le diagnostic d'une maladie de Still constitue un challenge difficile en raison d'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques. Elle reste un diagnostic d'exclusion après avoir envisager les grandes causes infectieuses, inflammatoires et néoplasiques. Les glucocorticoïdes constituent encore la clé du traitement.

Que nous apporte cet article ?

L'article discute de la séméiologie clinique et biologique (l'intérêt du dosage de la ferritine et de la ferritine glycosylée). Outre les glucocorticoïdes, les biothérapies apparaissent comme des traitements de plus en plus efficaces et bien tolérés.

What is already known about the topic?

The diagnosis of adult-onset Still's disease remains a difficult challenge, owing to the lack of specific clinical and biological signs. It is, thus, a diagnosis of exclusion after elimination of other differential diagnoses, such as infectious, inflammatory, and neoplastic diseases. Glucocorticoids are still key to a successful treatment.

What does this article bring up for us?

The article discusses the usefulness of measuring ferritin and glycosylated ferritin levels. In addition to glucocorticoids, biotherapies have been proven to be increasingly effective and well-tolerated.

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte est une maladie rhumatismale inflammatoire dont l'étiologie reste indéterminée et qui se manifeste par des symptômes aspécifiques et multiples rendant le diagnostic difficile.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 62 ans qui se présente en salle d'urgences pour une température d'allure hectique présente depuis une dizaine de jours. Ce patient a des antécédents d'hypertension artérielle et de dyslipidémie traités respectivement par Atacand 8mg par jour et Lipanthyl nano 1x/jour. La fièvre a débuté à la suite d'un repas comportant des fruits de mer sans évidence d'autres cas semblables parmi les gens de son entourage ayant consommé les mêmes aliments. Par la suite, la fièvre reste présente, variant entre 38.3 et 39.4, isolée. Suspectant une infection, le médecin traitant lui prescrit de la Doxycycline 200mg/jour. Malgré l'antibiothérapie, la fièvre se maintient en intensité et en rythme quotidien. Deux jours avant l'admission en salle d'urgence, il note au cours des poussées de température, l'apparition d'arthralgies et de myalgies au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne. L'anamnèse systématique ne relève aucun élément en faveur de foyer infectieux. Le bilan biologique prélevé en salle d'urgence objective un syndrome inflammatoire important (jusqu'à 350 mg/L) avec une leucocytose neutrophile entre 12000 et 15000/mm³. Le reste du bilan biologique montre essentiellement une élévation des LDH à 350 UI/L associée à une Ferritinémie 1058 µg/L (norme entre 30 et 300 µg/L) et une hyperfibrinogénémie à 1084 mg/dL. Les hémocultures prélevées restaient stériles, de même que la sérologie auto-immune et les sérologies virales et bactériennes.

L'examen des urines révèle une protéinurie faible sans leucocyturie, hématurie ou bactériurie.

L'examen clinique est tout à fait normal en dehors des douleurs articulaires et musculaires scapulaire et pelvienne.

Le CT-scan thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ne révèle que de petites adénopathies dans les régions axillaire et inguinale.

L'échographie des hanches et des épaules ne montre pas de signe inflammatoire.

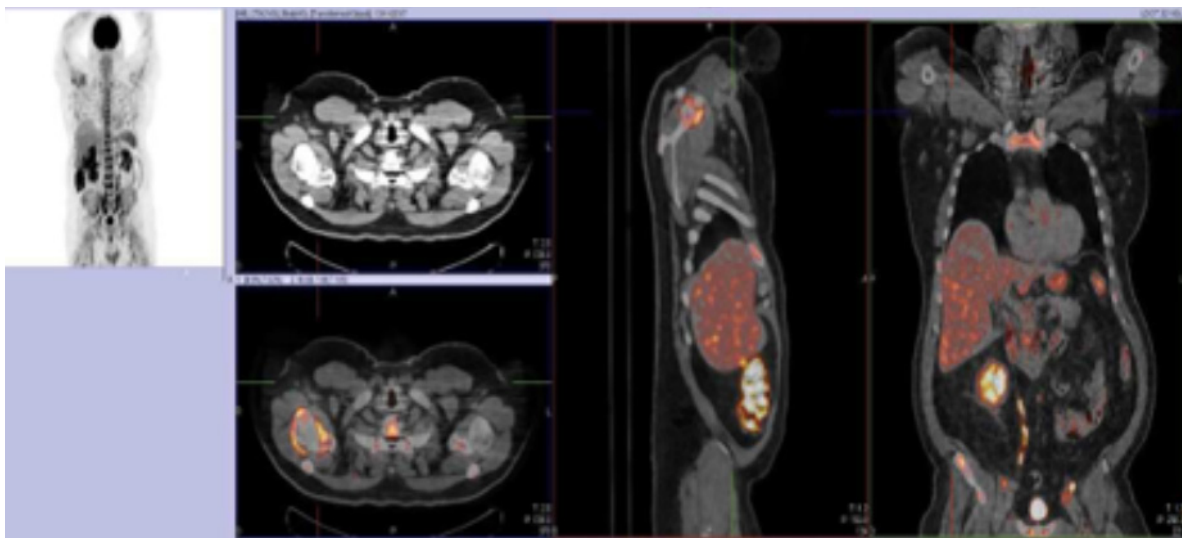
L'écho-doppler des artères temporales ne met pas en évidence de signe du halo compatible avec une atteinte vasculaire.

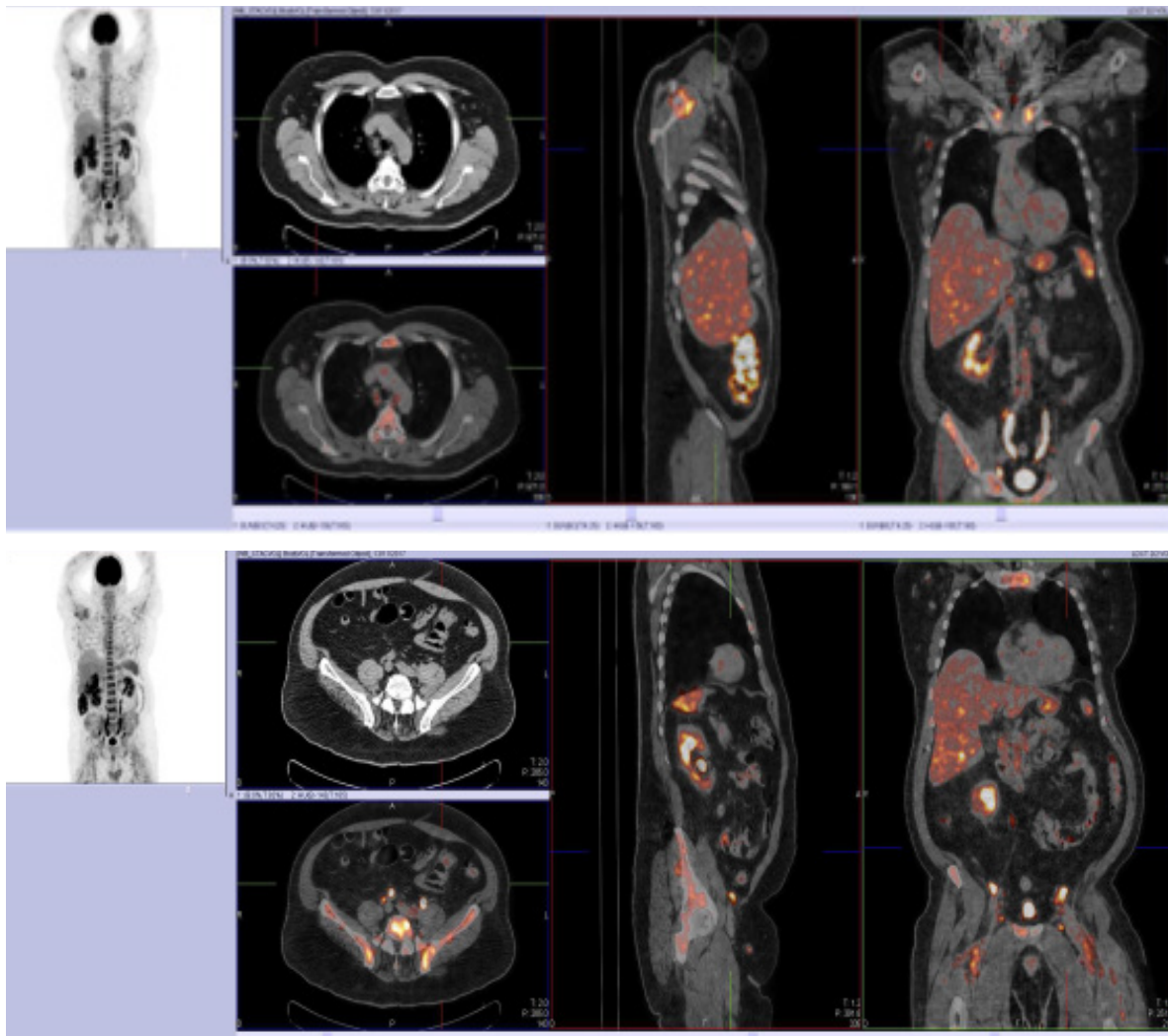
L'ETT et l'ETO ne révèlent aucun signe d'endocardite.

Quant au PET-SCAN, il confirme de multiples adénopathies infracentimétriques modérément hypermétaboliques au niveau des aires axillaires, inguinales, lombo-aortique et iliaques, ainsi qu'une hyperréactivité splénique et médullaire compatible avec un phénomène inflammatoire.

Au vu de l'ensemble des éléments cliniques et para-cliniques, un diagnostic de maladie de Still de l'adulte fut retenu. Un traitement par glucocorticoïdes fut instauré, dans un premier temps sous forme de bolus intraveineux à raison d'1g par jour pendant 3 jours, suivi d'un traitement per os à raison de 32 mg par jour.

On peut observer dans les images ci-après la présence des ganglions iliaques externes, axillaires, iliaques primitifs, et la captation au niveau de l'épaule droite. Attention à ne pas confondre avec l'activité des uretères.





DISCUSSION

L'origine de la maladie demeure inconnue. Des facteurs génétiques et des hypothèses infectieuses ont été envisagés mais non confirmés (2-5).

La maladie de Still est rare avec une incidence se situant aux environs de 0.16 cas pour 100.000 par an. Le sex ratio est de 1. On note deux pics de survenue, l'un entre 15 et 25 ans et l'autre entre 36 et 46 ans. Des cas ont été rapportés toutefois chez des patients âgés de plus de 70 ans. Elle se caractérise par des poussées dont le nombre et la sévérité (CIVD, SAM, MAT, hépatite cytolitique) sont variables. En l'absence de traitement, l'évolution vers un état chronique est classique.

La fièvre est quotidienne mais avec des pics survenant surtout en fin de journée. Elle est souvent le premier signe clinique présent. Elle est élevée (>39°C). Elle peut évoluer sur plusieurs jours, semaines ou mois. Des tableaux de « fièvre prolongée » (FVO) ont pu être attribués à la maladie de Still (7).

Classiquement, l'éruption cutanée est faite de macules ou de maculopapules rosées (couleur « rose saumon »), évanescentes, non prurigineuses, affectant le tronc et les racines des membres mais aussi le visage, la paume des mains et la plante des pieds.

Les arthralgies ou les arthrites sont toujours présentes, de même que les myalgies.

Initialement, les atteintes articulaires peuvent être modérées, transitoires et oligoarticulaires. Elles évoluent parfois vers des polyarthralgies ou une polyarthrite (8). Les genoux, les poignets, les chevilles, les coudes, les interphalangiennes proximales et les épaules sont les sites les plus fréquemment touchés.

Les myalgies sont fréquentes, en particulier lors des poussées fébriles. Elles peuvent parfois être sévères au point d'entraîner des limitations fonctionnelles.

Des douleurs pharyngées et/ou une pharyngite sont retrouvées chez 2/3 des patients (10). Elles peuvent occasionnellement révéler la maladie. Une étude par IRM suggérait la participation d'une péricondrite cricothyroïdienne ou d'une pharyngite non suppurative dans la genèse de ces douleurs (11).

Une hépatomégalie est retrouvée chez 12 à 45% des patients selon les séries (12). Une élévation modeste des transaminases et des phosphatases alcalines se retrouve plus fréquemment. Ces perturbations peuvent être liées à la maladie (inflammation portale) mais elles peuvent être aggravées par l'usage d'AINS (avec des décès par hépatite fulminante) (13).

Une péricardite, un épanchement pleural exsudatif et un syndrome interstitiel pulmonaire transitoire peuvent être observés chez 1/3 des patients (14). Les plaintes associées n'ont aucune spécificité : toux sèche, douleurs thoraciques d'allure pleurale ou dyspnée modérée. Une atteinte interstitielle pulmonaire sévère avec évolution fibrosante a été rapportée. De façon rare, une myocardite peut compliquer l'évolution, responsable de trouble du rythme et d'insuffisance cardiaque. La pleurésie et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont plus fréquemment associés à une maladie de Still intégrée dans un contexte de Syndrome d'activation macrophagique (SAM).

Des adénopathies cervicales sont notées chez près de 50% des patients (avec des adénopathies chez plus de 2/3 des sujets). Une splénomégalie est retrouvée chez 1/3 à 1/2 des patients (12). Des adénopathies profondes sont possibles. Il s'agit d'adénopathies souvent douloureuses et peu inflammatoires. La biopsie ne retrouve qu'un aspect d'adénite réactionnelle (avec hyperplasie paracorticale immunoblastique).

Le SAM (ou syndrome d'activation lymphohistocytaire de l'adulte) est caractérisé par une réponse immune inadaptée induisant une réaction inflammatoire incontrôlable et une infiltration multiorgane par des macrophages et des lymphocytes activés. Selon les études, ils surviendraient chez 10 à 20% des patients (16) et peut constituer le symptôme relevant tout en pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie de Still.

D'autres atteintes hématologiques peuvent se rencontrer au cours de la maladie de Still, notamment les MAT (microangiopathies thrombotiques : purpura thrombotique thrombocytopenique ou PTT et le syndrome hémolytique urémique ou SHU) et les coagulations intravasculaires disséminées ou CIVD.

Parmi les symptômes gastrointestinaux, des douleurs abdominales (parfois associées à des nausées, une perte d'appétit et de poids), se rencontrent chez 1 à 50% des patients. Elles sont liées à une pancréatite aiguë ou à une péritonite aseptique (12).

Plus rarement ont été rapportés une atteinte rénale (néphrite interstitielle, une atteinte glomérulaire, une amyloïdose secondaire de type AA), des méningo-encéphalites, des uvéites, des épisclérites et des syndromes secs oculaires (12).

Les signes biologiques sont non spécifiques.

Une élévation de la CRP (souvent >100mg/L) et des alpha2 globulines est observée chez tous les patients.

La maladie de Still est associée à une élévation souvent importante de la ferritinémie chez 70% des patients (pouvant dépasser 3000 ng/ml). Elle s'explique par le syndrome inflammatoire, une éventuelle cytolysé hépatique et/ou une activation macrophagique. Elle corrèle avec l'activité de la maladie et pourrait être utilisée pour apprécier la réponse thérapeutique.

La forme glycosylée représente à l'état normal 60 à 80% de la forme circulante. Au cours de la maladie de Still, le pourcentage de la fraction glycosylée est plus bas que dans d'autres pathologies inflammatoires (de 3.7 à 30%

dans une étude (18)). Cette fraction apparaît diminuée en phase active mais aussi durant les phases de rémission. La combinaison hyperferritinémie >5 fois la norme et fraction glycosylée <20% de la norme atteint une spécificité de 93% et une sensibilité de 40% pour la maladie de Still (19).

Le syndrome inflammatoire est classiquement associé à une hyperleucocytose franche à polynucléaires neutrophiles. Il s'y associe une anémie normochrome normocytaire et une hyperplaquettose réactionnelle. Une leuconéutropénie, isolée ou avec anémie et thrombopénie, doit faire évoquer un SAM ou une MAT secondaires. L'examen de la moelle osseuse révèle une hyperplasie de la lignée granulocytaire et, plus rarement, la présence d'histiocytes en nombre accru et des signes d'hémophagocytose (20).

L'atteinte hépatique, se manifestant par l'élévation des transaminases SGOT/SGPT et des LDH, s'observe chez plus de 2/3 des patients. La prise d'AINS peut être responsable de quelques cas d'hépatite fulminante.

Parmi la sérologie autoimmune, les AAN et les FR sont retrouvés chez moins de 10% des patients et à un titre faible.

L'analyse du liquide articulaire met en évidence un liquide inflammatoire avec un nombre moyen de globules blancs de 13000 éléments/ μ L. Les biopsies synoviales montrent une synovite chronique aspécifique (5).

Concernant l'imagerie, les radiographies articulaires sont normales en début de maladie ou montrent un gonflement des tissus mous périarticulaires et un épanchement de liquide intraarticulaire. Le PET-SCAN, dont on a déjà bien montré l'intérêt dans le bilan des F.U.O. (*Fever of Unknown Origin*), peut montrer une hyperfixation métabolique au niveau des ganglions lymphatiques, des glandes salivaires et autres tissus (12).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Still est un diagnostic d'élimination qui s'appuie sur la présence d'éléments clinico-biologiques compatibles avec une telle hypothèse et l'absence d'autres pathologies susceptibles d'expliquer les signes objectivés.

Le diagnostic différentiel de la maladie de Still inclut un grand nombre de pathologies : infections, maladies rhumatismales inflammatoires et systémiques auto-immunes, affections malignes et réactions médicamenteuses.

En raison de l'absence de test de diagnostic définitif, différents critères de classification ont été proposés. Les critères de Yamaguchi possèdent la meilleure spécificité. Ils imposent la présence de 5 critères dont 2 critères majeurs.

Critères de Yamaguchi *et al* :

Critères majeurs

- fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ pendant >1 semaine
- arthralgies
- éruption cutanée typique (éruption maculeuse ou maculo-papuleuse non prurigineuse, rose saumon, fugace)
- leucocytose $\geq 10.000/\text{mm}^3$ avec 80% de polynucléaires neutrophiles

Critères mineurs

- douleurs pharyngées
- adénopathies et/ou splénomégalie
- absence d'anticorps antinucléaires (AAN) ou de facteur rhumatoïde (FR)
- perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases après exclusion d'une toxicité médicamenteuse ou d'une autre cause)

Critères d'exclusion

- infection (sepsis, infection à EBV, ...)
- néoplasie (lymphome)
- maladie systémique (périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde)

Maladie de Still si ≥ 5 critères dont ≥ 2 majeurs, en l'absence de critères d'exclusion (sensibilité 79.2%, spécificité 93.8%)

Critères de Fautrel *et al*

Critères majeurs

- fièvre hectique $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- arthralgies
- érythème fugace
- pharyngite
- polynucléose neutrophile $\geq 80\%$
- ferritine glycosylée $\leq 20\%$

Critères mineurs

- rash maculopapuleux
- leucocytose ≥ 10.000

Maladie de Still si ≥ 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 critères mineurs (sensibilité 80.6%, spécificité 98.5%)

TRAITEMENT

L'objectif du traitement est symptomatique (contrôle des signes généraux et des paramètres inflammatoires biologiques) et fonctionnel en cas d'atteinte articulaire chronique (prévention des dommages articulaires).

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte légère, l'acide acétylsalicylique peut être utilisé à des doses de 3 à 4 g/jour. Les AINS (naproxène 500 mg 2x/jour par exemple) sont souvent préférés et permettent chez environ 20% des patients le contrôle des signes de la maladie.

La durée du traitement se situe classiquement autour de 2-3 mois. L'association d'un glucocorticoïde s'impose si la prise isolée d'un AINS ne procure pas d'amélioration au bout d'une dizaine de jours de traitement (5).

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte modérée, le traitement est débuté à la dose de 0.5-1 mg/kg/jour de prednisone, en fonction de la sévérité de la maladie. Des bolus intraveineux de méthylprednisolone sont réservés aux formes sévères/menaçantes de la maladie. La prednisone permet ainsi de contrôler les signes de la maladie dans 70% des cas. Les mesures prophylactiques adoptées sont bien sûr de mise vu la longueur du traitement (comme la supplémentation vitamino-calcique et traitement spécifique de l'ostéoporose) (22).

La dose d'attaque doit être maintenue 4 à 6 semaines, ensuite diminuée rapidement sur quelques semaines jusqu'à un palier de 10mg/jour puis de façon plus progressive.

Dans les formes chroniques/corticodépendantes (impossibilité de diminuer la dose quotidienne de prednisone en deçà de 10mg/jour), d'autres agents biologiques ou non biologiques doivent être essayés. Le choix de l'agent dépend de la prédominance de l'atteinte articulaire inflammatoire ou du volet systémique. L'arthrite bénéficie ainsi du Methotrexate ou d'un inhibiteur du TNF α (Tumor necrosis factor alpha) tandis que l'inflammation systémique sera plutôt traitée par Anakinra, Tocilizumab ou Canakinumab.

En cas d'atteinte articulaire inflammatoire (avec corticodépendance ou corticorésistance), le Methotrexate est le plus utilisé à une dose orale initiale comprise entre 7,5 et 15 mg/semaine.

En cas de résistance au Methotrexate, les anti-TNF α peuvent être proposés (patients dont le contrôle de l'arthrite n'est pas obtenu après 2 à 3 mois de Methotrexate à la dose maximale tolérée. Les anti-TNF α peuvent donc parfois s'avérer utiles dans les formes articulaires chroniques réfractaires de la maladie de Still de l'adulte. L'Infliximab est la molécule de référence, en égard du peu de données concernant l'Adalimumab et l'Etanercept.

Lorsqu'il s'agit d'une atteinte systémique sévère et donc en l'absence d'évolution favorable sous glucocorticoïdes (cortico-résistance au bout de 2 mois de traitement ou dépendance) et lorsque les manifestations principales comportent fièvre/rash/symptômes systémiques d'inflammation sans atteinte articulaire significative, il est recommandé d'initier un traitement à base d'Anakinra

(Kineret : antagoniste du récepteur de l'IL-1) à raison d'une injection sous-cutanée quotidienne (pour autant bien sûr que l'on puisse en disposer).

L'intérêt du Tocilizumab (RoActemra : antagoniste du récepteur de l'IL-6) est bien documenté au cours des maladies de Still de l'adulte chroniques réfractaires (28). Il s'administre à la dose de 8mg/kg toutes les 4 à 8 semaines par voie IV. Il se révèle efficace sur la symptomatologie articulaire et les symptômes systémiques associés. Contrairement à l'Anakinra, il pourrait avoir un effet rémanent (29).

CONCLUSION

La Maladie de Still de l'Adulte est une maladie inflammatoire (au carrefour entre maladies auto-immunes et activation lymphohistiocytaire, avec un rôle central de l'immunité innée), rare, multigénique. Son décours clinique peut se décliner en 3 phénotypes : monophasique intermittent et chronique, les manifestations systémiques prédominant dans les 2 premiers tandis que l'atteinte articulaire est à l'avant-plan dans le 3^e. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, basé sur des caractéristiques cliniques et biologiques (fièvre quotidienne par accès, rash cutané évanescent,

arthralgies ou arthrites, leucocytose) et l'absence d'infection, de malignité, d'affections auto-immunes. Une élévation marquée de la ferritinémie peut être notée. Il n'y a pas de test spécifique ou de combinaison de tests susceptibles de confirmer le diagnostic. Les critères de Yamaguchi sont dans ce cadre les plus utilisés.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En présence d'une fièvre prolongée sans point d'appel spécifique, une hyperferritinémie associée à un taux bas de ferritine glycosylée évoque le diagnostic de maladie de Still de l'adulte. Les critères de Yamaguchi permettent de confirmer le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte. Les glucocorticoïdes restent encore à ce jour le traitement principal mais les antagonistes spécifiques des récepteurs de l'IL-6 occupent une place de plus en plus importante.

RÉFÉRENCES

1. Le livre de l'interne, Médecine interne, 2^e édition. Maladie de Still de l'adulte. Loïc Guillevin, Médecine Sciences Publication.
2. Huang SH, De Coteau WE. Adult-onset Still's disease : an unusual presentation of rubella infection. *Can Med Assoc J.* 1980;122:1275.
3. Wauters JM, Van der Veen J, Van de Putte LB, de Rooij D J. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:464.
4. Colebunders R, Stevens WJ, Vanagt E, Snoeck J. Adult Still's disease caused by Yersinia Enterocolitica infection. *Arch Intern Med.* 1984;144:1980.
5. Pouchot J, Sampalis JS, Baudet F *et al.* Adult Still's disease : manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:118.
6. Uptodate 2017 Clinical manifestations and diagnosis of adult Still's disease.
7. Mert A, Ozaras R, Tabak F *et al.* Fever of unknown origin : a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:89.
8. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG *et al.* Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 1982;25:647.
9. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T *et al.* Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res.* 2014;66:642.
10. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24:592.
11. Chen DY, Lan HH, Hsieh TY *et al.* Crico-thyroid perichondritis leading to sore throat in patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1264.
12. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *J Autoimmun Rev.* 2014;13 :708.
13. Esdaile JM, Tannenbaum H, Lough J, Hawkins D. Hepatic abnormalities in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 1979;6:673.
14. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:305.
15. Valente RM, Banks PM, Conn DL. Characterization of lymph node histology in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 1989;16:349.
16. Bae CB, Jung JY, Kim HA, Suh CH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical feature, predictive factors, and prognosis in 21 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:451.
17. Arlet JB, Le TH, Marinho A *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1596.
18. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y *et al.* Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:201.
19. Hamidou MA, Denis M, Barbarot S *et al.* Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:347.
20. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:119.

21. Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N *et al.* High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol.* 2003;30:1027.
22. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:773.
23. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S *et al.* Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999;26:373.
24. Guerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte. *La revue de la médecine interne.* 2015 ; 36 : 319-327.
25. Carvagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:329-32.
26. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Club Rumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor a blocking agents in refractory adult Still's disease : an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:262-6.
27. Gimapietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau Nselam J *et al.* Anakinra in adult-onset Still's disease : long term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res.* 2013;65:822-6.
28. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, Kivity S, Lidar M, Levy O *et al.* Tocilizumab in adult-onset Still's disease : the Israeli experience. *J Rheumatol.* 2014;41:244-7.
29. Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A *et al.* Efficacy of Tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1659-65.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de Rhumatologie et Médecine physique de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
- ² Consultant externe dans le service de Médecine interne générale, cliniques universitaires Saint-Luc
- ³ Service de Médecine nucléaire de l'hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi

CORRESPONDANCE

OMAR EL-MOURAD

Service de Rhumatologie et Médecine physique
 hôpital Sainte-Anne Saint-Rémi
 66, Boulevard Jules Graindor,
 B-1070 Anderlecht
 Belgique