

Arthrite juvénile systémique et maladie de Still de l'adulte

Drs KATERINA THEODOROPOULOU^{a,b} et SOPHIE GEORGIN-LAVIALLE^{c,d}

Rev Med Suisse 2018; 14: 372-7

La maladie de Still est une maladie rare multifactorielle et associée à une inflammation systémique. L'arthrite juvénile idiopathique systémique et la maladie de Still de l'adulte sont les deux formes respectivement pédiatrique et adulte de la maladie, avec un âge seuil de 16 ans. Elle est caractérisée par les quatre éléments suivants: fièvre hectique > 39°C, arthralgies ou arthrites, éruption cutanée, neutrophilie et inflammation systémique. Le pronostic de la maladie est fonctionnel et vital. L'évolution au cours du temps est variable: régression, évolution par poussées avec régression à terme et évolution articulaire chronique. Cette mise au point décrit les deux formes de la maladie, leurs complications et les principes de leur prise en charge thérapeutique.

Systemic juvenile onset idiopathic arthritis and adult onset Still disease

Still's disease is a rare multifactorial disease associated with systemic inflammation. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease are both pediatric and respectively adult forms of the disease with a cut-off age of 16 years. The disease is characterized by the following features: hectic fever > 39°C, arthralgia or arthritis, rash, neutrophilia and systemic inflammation. The prognosis of the disease is functional and vital. The evolution over time is variable: regression, evolution by relapses with regression at term and chronic joint evolution. This focus describes the two forms of the disease, their complications and the therapeutic options.

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte et la maladie de Still débutant dans l'enfance, encore appelée arthrite juvénile systémique, sont des maladies rares, considérées comme les deux facettes d'un même syndrome. On la subdivise en formes pédiatrique et adulte selon l'âge de début, avant ou après 16 ans. Cet article décrit les caractéristiques de chacune des formes cliniques de maladie de Still (pédiatrique et adulte) en posant la question d'un continuum entre ces deux entités.

^aUnité romande d'immuno-rhumatologie pédiatrique, Service de pédiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des spécialités pédiatriques, HUG, 1211 Genève 14, ^cService de médecine interne, Hôpital Tenon, 20 rue de la Chine, 75020 Paris, France, ^dUnité INSERM UMRS 933, Hôpital Trousseau, Assistance publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris 6, Pierre et Marie Curie (UPMC), Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), 26, avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris
aikaterini.theodoropoulou@chuv.ch | sophie.georgin-lavialle@aphp.fr

ARTHRITE JUVÉNILE SYSTÉMIQUE

Epidémiologie

La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI), dite maladie de Still auparavant, comprend 4-17% des cas d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) environ.¹ Elle survient dans l'enfance, sans âge de début préférentiel et atteint autant les garçons que les filles. La prévalence et l'incidence estimées de la maladie en Suisse sont de 6 cas/100 000 enfants et 0,8 cas/100 000 enfants respectivement.

Pathogenèse

La FS-AJI est considérée comme une maladie auto-inflammatoire, caractérisée par une dérégulation de l'immunité innée, avec une activation prédominante des neutrophiles, des monocytes et des macrophages ainsi qu'une sécrétion cytokinique importante. Les principales cytokines impliquées sont l'interleukine (IL)-1 et l'IL-18, suggérant une implication significative des inflammasomes dans la pathogenèse de la maladie.^{2,3}

Manifestations cliniques

La FS-AJI est caractérisée par une fièvre d'aspect typique avec 1-2 pics quotidiens à plus de 39-40°C, entrecoupée par une chute rapide de la température au-dessous de 37°C. La fièvre est souvent accompagnée d'une éruption maculaire fugace, prédominante lors des pics hyperthermiques et à l'exposition à l'air (**figure 1A**). Des adénopathies généralisées, une hépato-splénomégalie et une sérite (principalement péricardite), peuvent compléter le tableau systémique de la maladie. Concernant l'atteinte ostéoarticulaire, il s'agit d'arthralgies et/ou d'arthrites, souvent polyarticulaires. Malgré le fait qu'une arthrite d'une durée d'au moins 6 semaines est nécessaire pour le diagnostic de FS-AJI selon la classification ILAR (**tableau 1**), elle peut parfois être absente lors de la présentation initiale de la maladie, rendant le diagnostic difficile. Des critères de diagnostic pré-somptif de FS-AJI sont en cours d'élaboration par un groupe de travail de la Pediatric Rheumatology European Society (PREs) afin de permettre d'évoquer plus précocement le diagnostic.

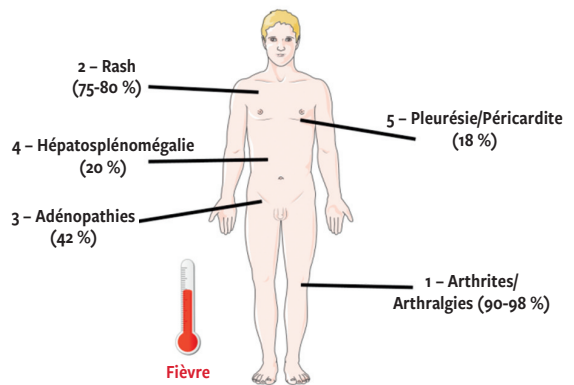
Principaux signes biologiques

Les examens de laboratoire montrent une réponse inflammatoire importante, caractérisée par une leucocytose avec neutrophilie, une thrombocytose, une anémie progressive inflammatoire, une augmentation de la protéine C réactive

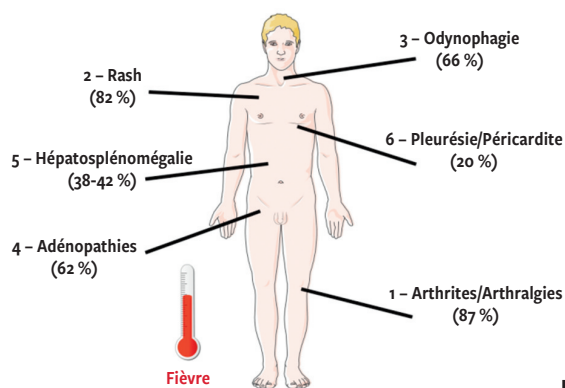
FIG 1

Schématisation des principaux signes cliniques lors de poussées de la maladie de Still

A: forme pédiatrique; B: forme adulte. Les signes cardinaux cliniques sont la fièvre, les arthralgies et l'éruption cutanée évanescente. On peut également observer une odynophagie, surtout chez les adultes, une hépatosplénomégalie, des adénopathies et une sérite responsable de pleurésie ou péricardite.



A



B

TABLEAU 1

Critères de classification de la maladie de Still

Forme à début pédiatrique ou forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (FS-AJI).

ILAR: International League of Associations for Rheumatology.

Définition de la forme systémique de l'arthrite juvénile selon la classification de l'ILAR en 2001

- Existence d'au moins une arthrite pendant au moins 6 semaines
- Avec ou précédée par une fièvre quotidienne d'une durée d'au moins 2 semaines
- Accompagnée d'au moins l'un des signes suivants pendant les 6 premiers mois:
 - Eruption fugace
 - Adénopathies généralisées
 - Hépatomégalie et/ou splénomégalie
 - Epanchement séreux

Critères d'exclusion

- Présence de psoriasis ou histoire de psoriasis chez le patient ou chez un parent
- Arthrite chez un garçon HLA-B27 positif débutant après le 6^e anniversaire
- Spondylarthrite ankylosante, enthésite en rapport avec une arthrite, sacro-iléite avec colopathie inflammatoire, syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent de l'une de ces pathologies chez un parent
- Présence de facteur rhumatoïde de type IgM à au moins deux occasions à au minimum 3 mois d'intervalle

(CRP), de la vitesse de sédimentation (VS), du fibrinogène et de la ferritine. Une élévation très marquée de la ferritine doit faire suspecter un syndrome d'activation macrophagique (SAM). La protéine SAA (sérum amyloïde A) est augmentée durant la phase aiguë et a une valeur importante pour le suivi de l'activité inflammatoire et du risque d'amylose AA (on parle aussi d'amyloïdose AA). Les protéines S100A8/9 et S100A12, ainsi que l'interleukine 18 (IL-18) ont démontré également une efficacité pour la prédiction d'une activité inflammatoire infraclinique et sont déjà utilisées par certains centres dans la clinique quotidienne.^{4,5} Il n'y a pas d'autoanticorps, ni d'association HLA.

Traitement

La prise en charge thérapeutique a pour objectifs la mise en rémission des manifestations systémiques et articulaires, la prévention des complications de la maladie et des effets secondaires du traitement, ainsi que le maintien d'un bon développement psychosocial de l'enfant. Au plan symptomatique, les AINS peuvent être proposés en première intention dans les formes légères (formes oligoarticulaires avec peu ou pas de manifestations systémiques). Parmi les traitements de fond, une corticothérapie systémique (prednisonne 2 mg/kg/jour) et/ou l'anakinra (antagoniste du récepteur IL-1) sont administrés d'emblée, en cas d'atteinte systémique et articulaire sévère. A long terme, les traitements les plus souvent utilisés sont les inhibiteurs d'IL-1 (anakinra, canakinumab) et d'IL-6 (tocilizumab) en monothérapie, ou en association avec le méthotrexate en cas d'atteinte articulaire persistante.⁶

Evolution et pronostic

Trois types d'évolution sont observés: 1) la forme monocyclique avec une seule poussée inflammatoire dans environ 50% des cas, 2) la forme polycyclique, caractérisée par une évolution récurrente avec plusieurs poussées entrecoupées de rémissions et 3) la forme chronique caractérisée par une évolution permanente sans périodes de rémission dans environ 30% des cas. Une présentation polyarticulaire d'emblée avec atteinte de la hanche, la persistance des signes systémiques et/ou d'une corticodépendance à six mois d'évolution, une thrombocytose importante au diagnostic et des adénopathies généralisées chez les patients de moins de 8 ans, sont des facteurs prédictifs de mauvais pronostic.⁷

Complications

Syndrome d'activation macrophagique

Bien que la prévalence de SAM chez les patients avec une FS-AJI ait été estimée à environ 10%, des études plus récentes suggèrent la présence d'un SAM infraclinique dans 30-40% des cas de FS-AJI. Il s'agit d'une urgence vitale car c'est la première cause de mortalité aiguë au cours de la FS-AJI dans l'enfance, résultant essentiellement d'hémorragies sévères. Au niveau clinique, il est caractérisé par une fièvre élevée en plateau, un rash prurigineux, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie généralisée, des manifestations neurologiques et hémorragiques. Les anomalies de laboratoire incluent une pancytopénie, une augmentation des taux de ferritine, d'enzymes hépatiques, de lactate déshydrogénase, des triglycérides, des D-dimères et du récepteur soluble de

l'interleukine 2, ainsi que des troubles de la crase avec une hypofibrinogénémie. Des critères de classification de SAM secondaire à la FS-AJI ont été développés récemment.⁸ Le traitement d'urgence comporte l'hospitalisation, une corticothérapie à doses élevées, la ciclosporine A et, dans certains cas, d'autres traitements après avis spécialisé.

Amylose AA

Il s'agit d'une des complications les plus sévères de la FS-AJI qui apparaît chez des patients ayant une inflammation systémique chronique non contrôlée. Elle est due à des dépôts extracellulaires de la protéine S amyloïde (SAA). Au niveau clinique, l'atteinte rénale correspond à l'atteinte la plus fréquente et se traduit le plus souvent par une protéinurie dans le stade précoce. L'atteinte digestive est constante, mais pas toujours symptomatique; le foie, la thyroïde et les surrénales peuvent rarement être touchés. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des dépôts amyloïdes en anatomopathologie (**figure 2**). Le traitement est d'abord préventif puis consiste à stabiliser l'inflammation de la maladie de base.

Arthrite destructrice

En l'absence de traitement efficace, des lésions articulaires érosives sont présentes chez les trois quarts des patients après 5 ans d'évolution.

Retard de croissance

Il peut être majeur et est lié à l'activité de la maladie systémique et/ou à une corticothérapie générale prolongée.

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

Epidémiologie

L'incidence de la maladie est faible, autour de 0,1/100 000; bien que la majorité des cas surviennent chez les enfants ou l'adulte jeune, il existe d'authentiques cas de maladie de Still chez les sujets âgés.⁹

Pathogénèse

La pathogénie de la maladie de Still de l'adulte n'est à ce jour pas élucidée, mais il existe une réaction inflammatoire importante sans production d'autoanticorps, ce qui fait de cette maladie une forme de syndrome autoinflammatoire avec anomalies de l'immunité innée (activation des macrophages,

fortes élévations de cytokines proinflammatoires: interleukines 1 et 18, possibles anomalies des inflammasomes et des cellules NK); aucune cause génétique ou infectieuse n'a pu être mise en évidence à ce jour.¹⁰

Manifestations cliniques (**figure 1B**)

Les signes cardinaux de la maladie sont: 1) la fièvre, quasi constante, typiquement en pics maximaux le soir durant 1 à 4 semaines, voire plus, et pouvant s'associer à une altération de l'état général; 2) les arthralgies, maximales pendant la fièvre, pouvant être symétriques ou non et toucher toutes les articulations (chez 30% des patients, les arthrites peuvent être érosives, la carpite fusionnante étant assez évocatrice); 3) une éruption érythémato-maculo-papuleuse non prurigineuse de couleur rose saumonée, transitoire et maximale pendant les pics fébriles pouvant s'observer sur les membres ou le tronc (**figure 3**).⁹⁻¹¹

Une odynophagie peut exister au début de la maladie; on peut aussi retrouver une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie, des myalgies, des douleurs abdominales et des douleurs thoraciques de sérite (pleurésie ou péricardite). Les pneumopathies interstitielles et les myocardites sont plus rares. Les signes ophtalmiques, neurologiques et rénaux sont très rares en dehors d'une atteinte rénale secondaire à une amylose AA.⁹⁻¹¹

Critères de classification

Du fait de l'absence de signature biologique ou histologique de cette maladie, plusieurs jeux de critères de classification ont été proposés (**tableau 2**) avec une sensibilité et une spécificité quasi identiques. La maladie de Still reste un diagnostic d'élimination.^{9,12,13}

Principaux signes biologiques

Les éléments les plus spécifiques chez l'adulte sont une hyperleucocytose avec plus de 80% de polynucléaires neutrophiles et une élévation de la ferritinémie sérique avec une diminution de la fraction glycosylée à $\leq 20\%$. On peut aussi observer une anémie inflammatoire, une cytolyse hépatique. Il faut contrôler régulièrement le bilan hépatique et l'hémostase pour rechercher une hépatite fulminante ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le SAM est présent chez environ 20% des adultes. Sur le plan immuno-

FIG 2 Aspect histologique d'amylose à la ponction biopsie rénale

Chez un patient avec antécédent d'arthrite chronique systémique juvénile. A: marquage d'un glomérule par le rouge congo (x100); B: biréfringence vert/jaune en lumière polarisée (x100); C: marquage positif par l'anticorps anti-SAA en immunohistochimie (x100).

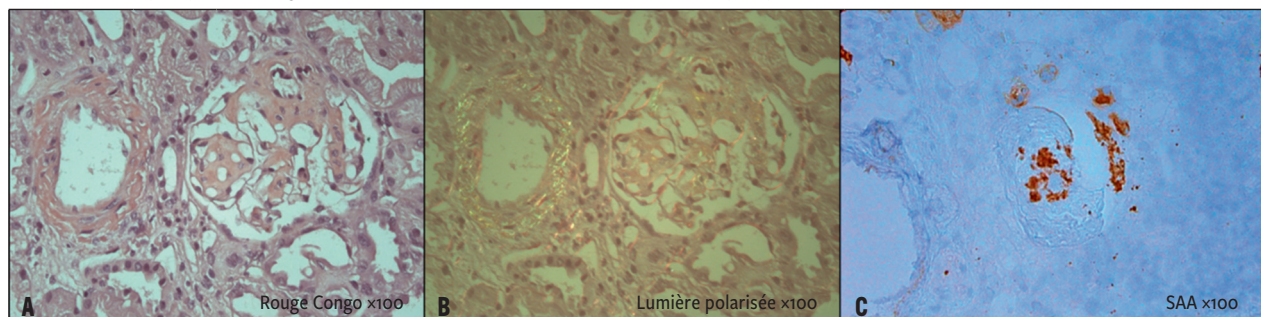


TABLEAU 2

Critères de classification de la maladie de Still de l'adulte

Critères de Yamaguchi

Critères majeurs

- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, évoluant depuis 1 semaine ou plus
- Arthralgies, évoluant depuis 2 semaines ou plus
- Eruption cutanée typique, maculeuse ou maculopapuleuse, non prurigineuse, rose saumon, survenant pendant les pics fébriles
- Leucocytose $>10\,000/\text{mm}^3$ avec plus de 80% de polynucléaires neutrophiles

Critères mineurs

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

Critères d'exclusion

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

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

Critères de Fautrel

Critères majeurs

- Fièvre hectique $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- Arthralgies
- Erythème transitoire
- Pharyngite
- Taux de polynucléaires neutrophiles $> 80\%$
- Pourcentage de ferritine glycosylée $\leq 20\%$

Critères mineurs

- Rash maculopapulaire
- Taux de leucocytes $>10\,000/\text{mm}^3$

Le diagnostic est retenu en présence d'au moins quatre critères majeurs ou de trois critères majeurs associés aux deux critères mineurs

logique, il n'y a pas d'autoanticorps. Il faut toujours éliminer les diagnostics différentiels (tableau 3) par la clinique, des sérologies virales, des hémocultures, et une imagerie thoraco-abdomino-pelvienne.⁹⁻¹¹

Traitement

Les objectifs du traitement sont la rémission clinique et biologique afin de prévenir la survenue d'atteintes articulaires sévères érosives et l'apparition d'une amylose AA. Le traitement symptomatique repose sur les AINS et les antalgiques. Le traitement de fond n'est pas totalement codifié à ce jour. Les corticoïdes sont souvent démarrés initialement à la dose de 1 mg/kg/jour, mais il y a le risque de cortico-dépendance et les complications infectieuses des corticoïdes. Le méthotrexate, administré à des doses similaires à celles utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde, est plus efficace dans les formes articulaires chroniques. Les biothérapies anti-IL-1 et IL-6 ont prouvé leur efficacité dans cette maladie: les inhibiteurs de l'IL-1 semblent devoir être privilégiés en première intention, notamment en cas de forme grave dès le début. Les inhibiteurs de l'IL-6 semblent plus efficaces en cas d'atteinte articulaire prédominante. Il existe chez l'adulte et chez l'enfant des formes réfractaires aux traite-

FIG 3

Eruption évanescence érythématomaculeuse du tronc lors d'une poussée de fièvre

Eruption érythémateuse, maculo-papuleuse, de couleur rose saumonée lors d'un pic fébrile chez une femme atteinte de maladie de Still.



TABLEAU 3

Diagnostics différentiels de la maladie de Still

VIH: virus de l'immunodéficience humaine; CMV:cytomégalo virus; EBV: virus d'Epstein-Barr.

Infections

- Bactériennes: infection systémique à germe banal; endocardite, abcès profond, tuberculose, brucellose, yersiniose, maladie de Whipple
- Virales: hépatites, VIH, CMV, EBV, parvovirus B19

Néoplasies

- Lymphome, leucémie
- Lymphadénopathie angio-immunoblastique
- Cancers solides: rein, côlon, poumon et syndromes paranéoplasiques chez l'adulte, neuroblastome chez l'enfant
- Hémopathies myéloïdes chroniques (syndromes myéloprolifératifs)
- Syndrome de Schnitzler

Maladies de système

- Vascularites, dont la périartérite noueuse et la maladie de Behçet
- Arthrite réactionnelle ou post-streptococcique
- Myopathies inflammatoires
- Connectivites: lupus érythémateux systémique
- Rhumatismes inflammatoires: polyarthrite rhumatoïde séronégative
- Dermatoses inflammatoires neutrophiliques
- Maladies autoinflammatoires génétiques
- Granulomatoses: sarcoidose, syndrome de Blau, maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, pseudolymphome médicamenteux
- Maladie de Castleman multicentrique

ments, avec un risque accru d'amylose AA. Les indications peuvent être discutées auprès des centres de références des maladies rares.⁹⁻¹¹

Evolution, pronostic, grossesse et fertilité

Trois formes évolutives sont possibles chez l'adulte: monocycliques (20-45%), intermittentes (10-40%) ou chroniques (35-70%).^{9,14} Le pronostic vital est lié à la sévérité de certaines des formes systémiques: la majorité des décès est en rapport avec une atteinte hépatique, souvent compliquée d'une CIVD et d'une défaillance multiviscérale; il peut également s'agir d'un SAM ou d'une atteinte pulmonaire de type syndrome de détresse respiratoire aiguë.⁹⁻¹¹ Les complications infectieuses liées à une corticothérapie ou à un traitement immunosuppresseur sont la seconde cause de décès, après les atteintes systémiques graves. Le pronostic fonctionnel est essentiellement articulaire: une atteinte articulaire destructrice extensive existant chez environ 30% des patients.^{9-11,14}

La maladie de Still ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité des femmes, le déroulement des grossesses et le développement du fœtus; inversement, la grossesse ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie; certaines patientes ont eu des grossesses sous biothérapie de type anti-interleukine 1 (anakinra), sans complication fœtale majeure.^{9-11,15}

Amylose AA (figure 2)

Dans les formes chroniques et très inflammatoires, le développement d'une amylose inflammatoire est possible. L'amélioration des modes de prise en charge par biothérapie semble avoir réduit l'apparition et l'aggravation de l'amylose AA dans les pays développés.

TABEAU 4		Caractéristiques communes et différences entre la maladie de Still à début pédiatrique et la forme adulte	
Caractéristiques	Forme pédiatrique	Forme adulte	
Epidémiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Touche autant les garçons que les filles • Incidence supérieure (x10) • Atteinte saisonnière prépondérante 	Touche les femmes dans 70% des cas	
Pathogenèse	Imparfaitement connue à ce jour		
Manifestations cliniques	Eruption érythématomaculeuse rosée, arthrite, hépatosplénomégalie, sérites		
	Odynophagie rare	Odynophagie fréquente (70%)	
Paramètres biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles >10 000/mm³ • élévation des protéines de l'inflammation (CRP) • Absence d'autoanticorps 		
Evolution	Evolution en 3 modalités de fréquence similaire: monocyclique, polycyclique, chronique		
Complications	<ul style="list-style-type: none"> • Amylose plus fréquente • Retard de croissance 	Association 1,5 fois plus fréquente à un syndrome d'activation macrophagique (10-20% des cas)	
	Carpite dans 30 à 50% des cas Arthrite destructrice dans environ 1/3 des cas		
Traitement	Efficacité similaire des traitements <ul style="list-style-type: none"> • corticoïdes (50-60%) • anti-interleukine 1 (anakinra) (50-100%) • anti-interleukine 6 (tocilizumab) (70-85%) • anti-TNF (25-30%) 		

Le **tableau 4** résume les principales caractéristiques de la maladie de Still de l'adulte ainsi que de la forme pédiatrique.

CONCLUSION

Ces deux facettes de la maladie de Still partagent de nombreuses caractéristiques cliniques et thérapeutiques similaires; quelques différences sont signalées dans le **tableau 4**. Le futur permettra peut-être de trouver une cause à cette maladie notamment génétique et de soigner les patients afin qu'ils ne développent pas ou plus de séquelles articulaires ou d'amylose AA.

Conflit d'intérêts: Sophie Georgin Lavialle est consultante occasionnelle pour Novartis et SOBI; elle a été invitée à des congrès par SOBI.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

■ Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Medline des articles publiés en anglais ou en français depuis 1990. Les trois mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient «systemic-onset juvenile idiopathic arthritis», «Still's disease» and «adult-onset Still's disease». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces trois termes, comprenant les mots-clés suivants: «pathogenesis», «epidemiologie», «clinical presentation», «treatment» and «complications».

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'association des quatre signes cardinaux: fièvre hectique > 39°C, arthralgies ou arthrites, éruption cutanée, hyperleucocytose avec neutrophilie, doit faire évoquer une maladie de Still chez un enfant ou un adulte après avoir éliminé une infection, une maladie auto-immune et une néoplasie
- L'objectif du traitement est la résolution des signes cliniques et du syndrome inflammatoire; il peut comporter des corticoïdes, mais de plus en plus des biothérapies anti-interleukines 1 et/ou 6
- L'évolution vers une forme mono/polycyclique ou chronique étant imprévisible, il faut suivre très régulièrement les patients aux plans clinique et biologique après la résolution de la première poussée

1 * Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-78.
 2 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. *The Journal of experimental medicine* 2005;201:1479-86.
 3 Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res* 2015;61:53-62.
 4 Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur J Immunol* 2016;46:2068-77.
 5 Holzinger D, Frosch M, Kastrop A, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:974-80.
 6 * Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum* 2013;65:2499-512.

- 7 Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam* 2012;2012:271569.
- 8 * Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-9.
- 9 * Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:773-92.
- 10 Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708-22.
- 11 Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Ogden NS. Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? *Nat Clin Pract Rheumat* 2007;3:328-35.
- 12 Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumat* 2001;28:322-9.
- 13 Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:194-200.
- 14 Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Seve P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:33-43.
- 15 Placais L, Mekinian A, Bornes M, et al. Adult's onset Still disease occurring during pregnancy: Case-report and literature review. *Sem ArthritisRheum* 2017, epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument