



Journal home page: <http://www.journalijar.com>

INTERNATIONAL JOURNAL  
OF INNOVATIVE AND APPLIED RESEARCH

## RESEARCH ARTICLE

### STILL'S DISEASE AND PREGNANCY: ABOUT A CASE AND REVIEW OF LITERATURE.

Dr. S. Mouffak, Dr. S. Berrada, Pr. M. Hassani, Pr. J. Kouach And Pr. D. Moussaoui.

Hopital militaire d'instruction mohamed v rabat-maroc.

#### Manuscript Info

#### Manuscript History

Received: 11 June 2018  
Final Accepted: 13 July 2018  
Published: August 2018

#### Keywords:

auto inflammatory disease, pregnancy, clinical triad, cytokines.

Adult Still's disease (ASD) is a auto inflammatory disease so-

#### Abstract

called polygenic. ASD is a rare pathology known as benign, its diagnosis remains a diagnosis of elimination based on the set of polymorphic clinical signs (fever, rash and or arthralgia), with 2 forms, systemic and articular. Thus, in the absence of a specific diagnostic marker, the ASD remains a diagnosis of elimination.

The interaction between ASD and pregnancy is poorly known, the literature is still poor given its rarity, the number of published observations does not exceed thirty, so its discovery during pregnancy can may compromise the outcome of pregnancy, rarely a life-threatening of the mother. disease flares can occur during ASD in the 2nd trimester and in the postpartum. Corticosteroid therapy is the first-line treatment of ASD, probably more effective in systemic forms of the disease.

We recall here this pathology through the case of a patient who during 10 years of evolution of MSA, in its corticoid dependent systemic form, had carried out 3 pregnancies without resonance or dysgravidia.

**\*Corresponding Author:- S. Mouffak.**

#### Introduction:-

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une maladie rare avec une incidence de 0,16-0,4/100 000 habitants [1,2]. L'âge médian au diagnostic varie de 27 à 36 ans. Les femmes ne semblent pas plus à risque de développer cette maladie, le sex-ratio est équilibré [3,4].

La pathogénie de la MSA semble donc se situer au carrefour entre maladies auto inflammatoires dites polygéniques, avec une prédisposition multifactorielle, sa complication la plus sévère étant le syndrome d'activation lymphohistiocytaire qui rend la MSA, une pathologie intéressante à étudier lors de la grossesse vu sa physio pathogénie, avec un rôle pivot de l'immunité cellulaire, ainsi que le blocage de plusieurs voie de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-18, ces perturbations vont s'interférer avec le profil Th1/Th2 maternel pour déclencher des poussées de cette maladie au cours de la grossesse.

#### Observation:-

Il s'agit d'une patiente de 36 ans, troisième geste troisième pare, fille d'un père diabétique et d'une mère hypertendue, suivie pendant dix ans (à l'âge de 26ans) pour une maladie de Still de l'adulte, sous hémiscusatine d'hydrocortisone 30mg/j avec son traitement adjuvant, allergique à la pénicilline, opérée pour adénectomie dans le cadre étiologique de sa maladie. Pour ses antécédents obstétricaux, elle a accouché par voie basse deux enfants vivants avec un bon développement psychomoteur, sans poussée ni au cours de ses 2 grossesses ni en post-partum.

Sa troisième grossesse actuelle est suivie dans notre formation à partir du 1<sup>er</sup> trimestre par plusieurs consultations prénatales et échographies et un bilan prénatal normal. La patiente est restée stable sur le plan de sa maladie sans épisode infectieux urinaires ou gynécologiques, la même dose de 30 mg/jr d'hydrocortisone a été

maintenue avec un bilan hépatique, glycémique, phosphocalcique, rénal et hématologique et trimestriel normal. A 39SA, la patiente a consulté pour prise en charge de son accouchement en dehors du travail.

L'examen clinique a trouvé une patiente en bon état général, stable sur le plan hémodynamique, apyrétique. A l'examen obstétrical, la hauteur utérine = 33cm, les BCF perçus et réguliers, pas de contractions utérines, un bishop défavorable.

Le rythme cardiaque fœtal (RCF) initial était oscillant et réactif avec un rythme de base à 130bpm.

L'échographie obstétricale d'admission a trouvé une grossesse monofoetale évolutive, en présentation céphalique, l'estimation du poids fœtal était à 3800g, le liquide amniotique en oligamnios avec une grande citerne à 2cm, le placenta fundique de grade II-III de Granum, le doppler ombilical normal.

A la biologie, l'hémogramme, le bilan hépatique, la fonction rénale et la CRP sont normaux.

Devant l'oligoamnios, la décision a été de réaliser un test de tolérance des contractions utérines à l'ocytocine après avoir reçu un bolus de prednisolone 100mg, le test est revenu négatif sous la vitesse de 7,2ml/h. une maturation cervicale a été réalisé par 50mg de misoprostol intravaginal, 6h après, le RCF avait objectivé une tachycardie à 170bpm suivie de décélérations variables arrivant à 80 bpm non améliorées sous mesures de réanimation in utero, la patiente contractait faiblement à 2CU/10min et le col était toujours long postérieur admettant la pulpe du doigt, d'où l'indication de réaliser une extraction fœtale par voie haute d'urgence pour une souffrance fœtale aigüe sur un bishop défavorable. La césarienne a permis l'extraction céphalique d'un nouveau-né de sexe masculin, Apgar 10/10, pesant 3500g, avec un liquide méconial. Les suites de couches ont été simples pour la mère et le nouveau-né, la patiente a été bien sensibilisé sur le risque de poussée à type de pic fébrile ou de syndrome infectieux

### **Discussion:-**

La maladie de Still de l'adulte [5] est une maladie rare de diagnostic difficile et de cause imprécise. SON immunopathogénèse semble se situer au carrefour entre les inflammosomopathies et les syndromes d'activation lymphohistiocytaire (SALH), manifestation la plus sévère de la maladie. On identifie deux phénotypes distincts :

1) une forme systémique de symptomatologie initiale souvent bruyante exposant aux complications sévères dont la principale est le syndrome d'activation lymphohistiocytaire et pour laquelle le blocage de la voie de l'interleukine-1 par l'anakinra semble efficace,

2) une forme articulaire chronique plus indolente mais pouvant engager le pronostic fonctionnel en cas d'arthropathie destructrice et pour laquelle le blocage de la voie de l'interleukine-6 semble plus efficace.

Pour les facteurs déclenchants, trois situations pourraient décompenser une préactivation pathologique ou un défaut de régulation des effecteurs principaux de l'immunité cellulaire sont les infections virales, bactéries intracellulaires, et les néoplasies [6].

### **Clinique:-**

La triade clinique évocatrice de la MSA est peu spécifique : elle associe une fièvre, une éruption cutanée et des arthralgies inflammatoires chez un sujet qui, par définition, a plus de 16 ans.

1. La fièvre, présente chez 60 à 100% des patients au diagnostic, évolue classiquement par pics quotidiens vespéraux contemporains du rash cutané et des arthralgies [7,8].
2. Les arthralgies sont présentes chez 60 à 100% des malades, elles concernent principalement les genoux, les chevilles et les poignets.
3. Une éruption cutanée retrouvée chez 60 à 80% des patients, évocatrice quand elle prend la forme classique d'un érythème maculaire rose saumoné, évanescent et contemporain des pics fébriles localisé au tronc et à la racine des membres mais dont la présentation peut être très variable [9].

Les autres manifestations non rares de la MSA sont les suivantes : adénopathies (50%), splénomégalie (40%), hépatomégalie (30%), myalgies (45%), pleurésie (20%), péricardite (15%), amaigrissement (30%), et douleurs abdominales (20%). [10].

**Paraclinique:-**

Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont constamment élevés :

- ✓ L'hyperleucocytose comprenant >80% de PNN est présente dans 80% des cas des MSA ; elle est utile pour évoquer ce diagnostic dans un contexte de fièvre d'origine indéterminée [11].
- ✓ Le bilan enzymatique hépatique est perturbé dans environ 2/3 des cas, le plus souvent sous forme d'une élévation des transaminases.
- ✓ L'hyperferritinémie >5 fois la normale ou >1 000 µg/L est un élément d'orientation sensible mais peu spécifique pour le diagnostic de MSA puisque des infections, des néoplasies ou des maladies de surcharge peuvent engendrer cette anomalie [12,13]. Cependant, la ferritinémie est un bon marqueur de l'activité de la maladie [14,15].

Les examens histologiques sont parfois indispensables au diagnostic différentiel de la MSA, mais qui manquent de spécificité, comme : la biopsie ganglionnaire[16], le myélogramme et la biopsie médullaire mettent souvent en évidence une inflammation réactionnelle non spécifique ou des signes d'hémophagocytose [17,18,19,20], et enfin la biopsie cutanée qui révèle un infiltrat neutrophilique linéaire entre les fibres de collagène du derme[21].

Les examens morphologiques courants (radiographies articulaires, scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien) sont utiles au diagnostic différentiel. Le TEP-scanner examen pourrait néanmoins être utile au suivi de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement selon une cohorte française montrait essentiellement un hypermétabolisme ganglionnaire et glandulaire [10].

Ainsi, en l'absence de marqueur diagnostique spécifique, la MSA demeure un diagnostic d'élimination qui peut être aidé par les critères de classification proposés par Yamaguchi et al. Ou Fautrel et al.[36,37].

**L'EVOLUTION DE LA MALADIE:-**

La MSA reste une maladie dont l'évolution est généralement favorable avec un taux de mortalité spécifique variant de 0 à 3% en Europe et Amérique du Nord [3,4].

La complication la plus fréquente de la MSA est le SALH (12-15% des MSA) dont le pronostic semble meilleur qu'au cours du lupus ou des hémopathies malignes, et l'évolution plus souvent favorable sous corticothérapie ou immunoglobulines intraveineuses (IGIV) [22,23].

D'autres complications pouvant engager le pronostic vital : myocardites (<10%), tamponnades, défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée, microangiopathie thrombotique, ou hépatite fulminante [10, 24,25]

**MSA et grossesse:**

Le retentissement de la grossesse[26] sur les rhumatismes inflammatoires est variable, elle influence favorablement la polyarthrite rhumatoïde et entraîne souvent une poussée au cours d'un lupus érythémateux systémique [27]. En ce qui concerne la MSA, la littérature est très disparate:

Une étude cas-témoins innocente la grossesse comme facteur déclenchant de la maladie [28]. Dans une revue de la littérature, Mok et al. rapportaient 22 grossesses survenues chez 17 femmes [29]. Les poussées ont été observées au cours de 19 grossesses, essentiellement au cours du cinquième et sixième mois et en post-partum.

Ces poussées se sont manifestées essentiellement par une symptomatologie fébrile et/ou articulaire et/ou cutanée.

Récemment, Yamamoto et al. Signalaient que parmi 25 grossesses survenues chez 19 femmes, 9 avaient coïncidé avec l'apparition de la maladie [30]. Au moins, une poussée a été observée au cours de 22 grossesses.

Les complications gravidiques qui ont été rapportées sont à type:

-Diabète gestationnel.

-De pré-éclampsie

-Enfin, lorsque la MSA se déclare au cours d'une grossesse, elle peut être responsable d'accouchements prématurés [31], d'avortement, de retard de croissance intra-utérin et de mort néonatale.

Certains auteurs ont pu expliquer l'impact de la grossesse qui semble avoir des effets délétères sur la MSA favorisant les poussées tout en faisant des dosages de plusieurs cytokines:

- Lorsque la MSA est active [32]. L'élévation des cytokines à type d'IL-6 et d'IL-18 pendant la grossesse pourrait être potentialisée
  - L'IL-6 par son action pyrogène et dans la transcription de la ferritine joue un rôle important.
  - L'IL-18 est aussi un indicateur d'activité de la MSA. Le taux de cette cytokine augmente pendant la grossesse et protège la femme contre les infections [39].
- Yamamoto et al. ont retrouvé un taux d'IL-18 élevé et d'IL-12 effondré chez leur patiente, enceinte à 21 semaines d'aménorrhée, lorsqu'elle a eu une poussée de MSA [38]. Certaines modifications de la sécrétion des cytokines et en particulier l'IL-18 et l'IL-12 pourraient favoriser une poussée de la maladie au cours de la grossesse. Cette sécrétion cytokinique pourrait modifier le profil Th1/Th2 maternel.

D'autres phénomènes inconnus sont probablement en jeu. La décision de débiter une grossesse doit être bien étudiée, il est donc nécessaire de préparer les femmes à cette éventualité afin d'éviter une grossesse en phase d'activité de la maladie.

#### **Traitement:**

La corticothérapie est le traitement de première ligne de la MSA. Probablement plus efficace dans les formes systémiques de la maladie et si elle est initiée à une dose  $\geq 0,8$  mg/kg/jour, elle permet dans 65% des cas d'obtenir une rémission [33,34,35].

La dexaméthasone et la répartition de la corticothérapie en 2 prises a été proposée pour les patients initialement non répondeurs. En cas de complication grave, elle peut être administrée par bolus intraveineux.

L'efficacité clinique est souvent rapide (quelques jours) mais il est habituel de maintenir la dose d'attaque 4 à 6 semaines avant d'envisager une décroissance progressive.

La balance bénéfique / risque des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en traitement de première ligne des MSA n'est pas favorable [10]. Ils peuvent cependant être utiles à l'étape diagnostique ou dans les formes rhumatologiques indolentes isolées de la maladie, l'indométacine à 150 à 200 mg par jour est alors la molécule de référence.

Même si l'on dispose de quelques données sur l'hydroxychloroquine et la ciclosporine, le traitement d'épargne cortisonique le plus couramment utilisé est le méthotrexate. Dans l'ordre chronologique, les agents bloquant le TNF- $\alpha$ , l'anakinra, et l'anti-IL-6(tocilizumab) ont été administrés aux patients atteints de MSA, le plus souvent réfractaire aux traitements de première ligne et à un anti-TNF- $\alpha$  pour les deux derniers.

#### **Conclusion:-**

La MSA est une maladie auto-inflammatoire multigénique, rare et de bon pronostic. Sa pathogénie la situe au carrefour nosologique entre inflammosomopathies et activation lymphohistiocytaire. Deux phénotypes de cette pathologie peuvent être distingués : une forme systémique et une forme articulaire chronique dont le traitement est celui d'un rhumatisme inflammatoire classique.

Malgré une meilleure connaissance de la MSA, le diagnostic reste encore, le plus souvent, un diagnostic d'élimination. L'évolution de la maladie est imprévisible.

La grossesse semble aggraver la maladie. Il est raisonnable devant ce risque de poussée de recommander une rémission avant de débiter une grossesse.

#### **Références:-**

1. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Pennec YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54:587-90.
2. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2006;35:48-51.

3. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:91-9.
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-36.
5. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still de l'adulte, M. Gerfaud-Valentin, P. Sève, A. Hot, C. Broussolle, Y. Jamilloux, DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.revmed.2014.10.365>, *La Revue de médecine interne* 2014
6. Michot JM, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Rev Med Interne* 2013;34:85-93.
7. Crispín JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:331-7.
8. Robine A, Hot A, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: Evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med* 2014;DOI:10.1016/j.lpm.2014.02.026.
9. Cozzi A, Papagrigroraki A, Biasi D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 2014;DOI:0.1007/s10067-014-2614-2.
10. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708-22.
11. Crispín JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:331-7.
12. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987;1:562-3.
13. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.
14. Zeng T, Zou YQ, Wu MF, Yang CD. Clinical features and prognosis of adult-onset still's disease: 61 cases from China. *J Rheumatol* 2009;36:1026-31.
15. Lee SW, Park YB, Song JS, Lee SK. The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2009;36:156-162.
16. Zhao DB, Dai SM, Liu XP, Xu H. Interstitial inflammation in visceral organs is a pathologic feature of adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2011;31:923-7.
17. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simşek I, Beyan E, Ertenli I, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:639-44.
19. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:91-9.
20. Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Girard-Madoux MH, Mausservey C, 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)* 2010;89:37-46.
21. 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
22. Cozzi A, Papagrigroraki A, Biasi D, Colato C, Girolomoni G. Cutaneous manifestations of adult-onset Still's disease: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 2014;DOI:0.1007/s10067-014-2614-2.
23. Arlet J-B, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.
24. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre M-H, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-9.
25. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 2014;in press.
26. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2014;33:305-14.
27. Maladie de Still de l'adulte au cours d'une grossesse, Sonia Hammami, Amel Barhoumi, Chaouki Loussaief, Sylvia Mahjoub, Mohamed Chakroun, Hôpital universitaire de Monastir, service de médecine interne, Monastir, Tunisie, *Lettres à la rédaction*, tome 42 > n°1 > janvier 2013, (114-116)
28. Huong DLT, Wechsler B. Maladies systémiques pendant la grossesse. *Rev Rhum* 2005;72:744-9.

29. Sampalis JS, MedsgerTAJr, Fries JF, Yeadon C, Sene´cal JL, Myhal D et al. Risk factors for adult Still’s disease. *J Rheumatol*1996;23:2049-54.
30. Mok MY, Lo Y, Leung PY, Lau CS. Pregnancy outcome in patients with adult onset Still’s disease. *J Rheumatol*2004;31:2307-9
31. Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Shimizu Y et al. Adult-onset Still’s disease in pregnancy. *Mod Rheumatol* 2011. doi: 10.1007/s10165-011-0490-z.
32. Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult-onset Still’s disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 2014;34:867-71.
34. Kayem G, Batteux F. Immunologie de la grossesse. *Presse Med* 2008; 37:1612-9
35. Kong XD, Xu D, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical features and prognosis in adult-onset Still’s disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol*2010;29:1015-9.
36. Franchini S, Dagna L, Salvo F, Aiello P, Baldissera E, Sabbadini MG. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still’s disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2530-5.
37. Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still’s disease. *Clin Exp Rheumatol*2014;32:28-33
38. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still’s disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
39. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:194-200.
40. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still’s disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1398-404.
41. Joung CI, Lee HS, Lee SW, Kim CG, Song YH, Jun JB, et al. Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still’s disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:489-92.