

Médecine interne et réanimation — Maladie de Still de l'adulte

Internal medicine and intensive care — Adult onset Still's disease

O. Lambotte

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

La maladie de Still de l'adulte (MSA) se traduit par une triade clinique associant une fièvre élevée hectique, des arthralgies–arthrites et une éruption cutanée évanescence ; et une triade biologique associant une grande hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une hyperferritinémie et souvent une cytolyse hépatique. Mais les manifestations cliniques peuvent être très variées, ce qui rend le diagnostic difficile. La difficulté diagnostique réside en effet dans le fait qu'il n'y a aucun test diagnostique spécifique pour la MSA et que seule la combinaison de critères cliniques et biologiques avec l'exclusion des diagnostics différentiels peut conduire à poser le diagnostic.

L'évolution est le plus souvent favorable, mais le pronostic vital peut être engagé en particulier en cas de syndrome d'activation macrophagique (SAM), d'atteinte hépatique majeure ou de myocardite. Le traitement est mal codifié mais repose sur la corticothérapie en première intention.

Épidémiologie

La MSA a été décrite pour la première fois en 1971 par Bywaters [1] qui a rapporté chez l'adulte jeune un tableau clinique identique à celui des formes systémiques des arthrites juvéniles décrites par Still en 1897. Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence en France de 0,16 cas pour 100 000 habitants [2]. Près de 700 patients ont été décrits [3,4] mais les séries ne dépassent pas quelques dizaines de cas. La MSA débute à l'âge adulte avec deux pics de fréquence

(15–25 ans et 36–46 ans) mais deux tiers des cas sont diagnostiqués avant 40 ans [3]. Elle peut aussi être la résurgence d'une maladie de Still de l'enfance qui se serait éteinte (10 à 15 % des cas). Les formes du sujet âgé sont rares et donc diagnostiquées avec retard.

Physiopathologie

La physiopathologie de la MSA est inconnue. La principale hypothèse avancée est une réponse inflammatoire réactionnelle à une agression qu'il s'agisse d'un stress important ou d'une infection [3,4]. Le fait que de nombreux agents infectieux aient été proposés comme agent causal illustre bien le caractère probablement non spécifique de l'agression infectieuse initiale. Sur un plan mécanistique, une hyperproduction de cytokines proinflammatoires a été bien décrite (TNF α , IL-6, IL-18) ainsi qu'une hyperactivité cytokinique Th1 (production élevée d'INF γ) [3,4]. Un polymorphisme génétique du gène de l'IL-18 a été associé à une susceptibilité accrue à la MSA soulignant le rôle probablement majeur de cette cytokine dans l'initiation de la réponse inflammatoire exagérée [5].

Signes cliniques

Les principales manifestations sont décrites dans le Tableau 1 et revues dans les références [3,4].

Fièvre

Elle est constante, hectique, le plus souvent vespérale avec des pics thermiques précédés de frissons. L'apyrexie matinale est fréquente. La fièvre débute brutalement et peut durer plusieurs semaines, voire des mois avant que le diagnostic ne soit évoqué. Elle s'accompagne rapidement d'un amaigrissement qui peut être majeur. L'enquête infectieuse est

O. Lambotte (✉)
Service de médecine interne et de maladies infectieuses,
CHU de Bicêtre,
78, rue du Général-Leclerc,
F-94275 Le Kremlin-Bicêtre, France
e-mail : olivier.lambotte@bct.aphp.fr

Tableau 1 Signes cliniques et biologiques de la maladie de Still de l'adulte selon [3,4]	
Signe	Fréquence en %
Arthralgies	100
Arthrites ^a	87
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	95
Éruption cutanée	83
Mal de gorge	66
Myalgies	63
Adénopathies	62
Splénomégalie	43
Hépatomégalie	38
Amaigrissement $> 10\%$ poids	48
Pleurésie-Péricardite	20
Douleur abdominale	20
Pneumopathie	14
Atteintes rénales, neurologiques, oculaires	< 10 chacune
VS accélérée	97
Leucocytose $> 10\text{ G/l}/> 15\text{ G/l}$	91/60
Anémie $< 10\text{ g/dl}/\text{plaquettes} > 400\text{ G/l}$	65/57
Albumine $< 35\text{ g/l}$	78
Cytolyse/Hyperferritinémie	66/ > 90

^a dont 77 % de polyarthrite et 23 % d'oligoarthrites

négative, ce qui va conduire à suspecter une maladie systémique ou une hémopathie.

Atteintes articulaires

Elles sont constantes mais peuvent apparaître de manière retardée. Si seulement des arthralgies peuvent être présentes, les arthrites sont les plus fréquentes. Les articulations les plus touchées par ordre de fréquence sont les poignets, les genoux (près de 70 % des cas pour ces deux atteintes), puis les chevilles, les interphalangiennes proximales, les coudes. Toutes les articulations peuvent être touchées. Les atteintes sont symétriques, d'horaires inflammatoires, maximales lors des pics de fièvre. La ponction d'une arthrite montre un liquide inflammatoire non spécifique. Les atteintes articulaires régressent le plus souvent sans séquelles mais peuvent aussi passer à la chronicité avec en particulier des atteintes très caractéristiques des poignets (ankylose carpométacarpienne), mais aussi des lésions destructrices sur les genoux ou les hanches.

Atteinte cutanée

Présente dans 50 à 90 % des cas, elle est très évocatrice car n'existe pas dans les autres maladies systémiques.

Il s'agit d'une éruption faite de macules rosées non prurigineuses, parfois papuleuses, touchant principalement le tronc et les racines des membres. Le diamètre des lésions ne dépasse pas le centimètre. La face et les extrémités de membres sont plus rarement touchées. L'éruption surtout est évanescence, apparaissant lors des pics de fièvre et disparaissant le matin lors de l'apyrexie. Elle peut être confondue avec un rash d'origine virale ou allergique, diagnostics différentiels souvent évoqués au début de la maladie. L'histologie est non spécifique.

Autres manifestations cliniques fréquentes ($> 50\%$)

Les douleurs pharyngées sont fréquentes, probablement liées à une arthrite cricoarythénoïdienne et peuvent égarer le diagnostic vers des causes infectieuses d'angine.

Les myalgies sont fréquemment retrouvées, parfois très invalidantes, prédominant lors des pics fébriles, au niveau des ceintures et du rachis. Les enzymes musculaires sont le plus souvent normales comme l'électromyogramme ou la biopsie musculaire.

Les adénopathies sont présentes dans près de 60 % des cas. Elles sont superficielles, mobiles, parfois sensibles, surtout cervicales mais plusieurs aires peuvent être touchées. Les adénopathies profondes sont beaucoup plus rares et doivent faire éliminer un lymphome. L'histologie montre une hyperplasie folliculaire réactionnelle. Une splénomégalie, souvent modérée, est mise en évidence dans près de 50 % des cas par l'imagerie.

Autres manifestations cliniques plus rares

Des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales ont été décrites. Elles peuvent être associées à des nausées et des vomissements. L'atteinte hépatique est potentiellement l'une des plus graves. Si l'hépatomégalie est modérée et souvent visible seulement à l'imagerie, la cytolysé est très fréquente (voir partie Biologie) et peut être majeure. La biopsie hépatique montre un infiltrat inflammatoire des espaces portes constitué de lymphocytes, de plasmocytes et parfois de polynucléaires. Les lésions hépatocytaires sont en règle générale minimales mais la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et surtout d'aspirine peut aggraver considérablement l'atteinte hépatique conduisant à une nécrose hépatocytaire massive.

L'atteinte cardiaque est le plus souvent une péricardite qui peut être révélatrice de la maladie ou découverte sur une échocardiographie faite de manière systématique dans l'exploration de la fièvre. De la même manière, une pleurésie souvent minime peut exister. Les atteintes myocardiques sont plus rares et plus graves. Dans près de 15 % des cas, des infiltrats interstitiels habituellement labiles ont été décrits.

Une protéinurie transitoire, parfois importante, est possible lors des pics de fièvre. Les atteintes rénales, ophtalmologiques et neurologiques centrales ou périphériques sont exceptionnelles.

Signes biologiques

Aucun n'est spécifique, mais deux sont très évocateurs : l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et l'hyperferritinémie avec une fraction glycosylée abaissée. Ils sont décrits dans le Tableau 1.

Le syndrome inflammatoire est constant, souvent très marqué, reflétant la synthèse accrue d'IL-6. Tous les paramètres de l'inflammation sont augmentés, associés à une anémie inflammatoire et à une thrombocytose réactionnelle. Une hypoalbuminémie apparaît rapidement. L'hyperleucocytose est présente dans plus de 90 % des cas et peut être majeure (37 % de patients avec des leucocytes > 20 G/l dans la série de Pouchot et al. [6]). Une leucopénie est très atypique et doit faire rediscuter le diagnostic. L'apparition d'une pancytopenie dans ce contexte doit faire craindre l'évolution vers un SAM. L'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un critère de gravité, associée alors à une hépatite grave. Une cytolyse est présente dans près de 75 % des cas, plus souvent qu'une cholestase.

L'hyperferritinémie est habituelle au cours d'un syndrome inflammatoire et donc constante lors de la MSA. Le point remarquable est qu'elle est disproportionnée dans le cas de la MSA. Des chiffres parfois supérieurs à 10 000, voire 100 000 ng/ml ont été rapportés. L'intérêt réside dans le dosage de la fraction glycosylée de la ferritine qui augmente normalement de manière proportionnelle avec le taux de ferritine. Dans le cas de la MSA, la fraction glycosylée est effondrée (< 20 %) [7], ce qui en fait un outil diagnostique assez spécifique bien que cette anomalie existe aussi dans les SAM quel qu'en soit la cause [8]. La combinaison d'un taux de ferritine supérieur à cinq fois la normale et d'un pourcentage de ferritine glycosylée inférieure à 20 % a une spécificité de 93 % [7]. La ferritinémie a un intérêt dans le suivi de la maladie car elle se normalise lorsque la poussée est contrôlée [4].

Les examens microbiologiques sont négatifs ainsi que l'enquête immunologique (facteurs antinucléaires présents dans moins de 10 %). Il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 70 % des cas [3,4].

Diagnostic positif et différentiel

En l'absence d'examen spécifique, le diagnostic de la MSA est porté devant la combinaison de signes cliniques

et biologiques et l'exclusion des diagnostics différentiels. La survenue d'une éruption cutanée chez un patient souffrant de polyarthralgies fébriles avec une hyperleucocytose importante et une hyperferritinémie est très en faveur du diagnostic (Tableau 2). Un certain nombre de critères diagnostiques ont été proposés. Actuellement, les plus consensuels sont ceux de Yamaguchi et al. [9] qui ont été publiés avant l'identification de l'importance de l'hyperferritinémie et ceux de Fautrel et al. [10] qui en tiennent compte (Tableau 3). Un seul marqueur a été proposé comme étant spécifique de la MSA : le pourcentage diminué de la fraction glycosylée de la ferritine, mais nous avons montré qu'une ferritine glycosylée basse n'est que le reflet d'une hyperactivation des macrophages [8] et est quasi constante dans le SAM.

Les problèmes diagnostiques se posent surtout avec les infections (foyer bactérien profond) et les néoplasies. Les lymphomes doivent être éliminés. Il faut rechercher en particulier la maladie de Hodgkin qui peut s'accompagner d'une hyperleucocytose majeure et d'un SAM ou un lymphome T particulier, la lymphadénopathie angio-immunoblastique,

Tableau 2 Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte

Maladies infectieuses
Septicémies à pyogènes
Endocardites
Foyers infectieux profonds
Infections virales (EBV, CMV, parvovirus B19, VIH, rubéole, hépatite B...)
Amibiase abcédée
Maladie de Whipple
Maladies néoplasiques
Lymphomes malins non Hodgkiniens dont les lymphomes T tels la lymphadénopathie angio-immunoblastique
Maladie de Hodgkin
Cancers viscéraux fébriles
Syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique en accélération)
Maladies systémiques
Périartérite noueuse
Maladie de Crohn en poussée
Rhumatisme articulaire aigu
Polyarthrite rhumatoïde
Lupus érythémateux disséminé
Autres
Maladies auto-inflammatoires (TRAPS, maladie périodique)
Syndrome de Sweet
Syndrome d'activation macrophagique

TRAPS: syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale ou *TNFR-Associated Periodic Syndrome*.

Tableau 3 Critères diagnostiques pour la maladie de Still de l'adulte

Yamaguchi et al. [9]

Critères majeurs

- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ > 1 semaine
- Arthralgies depuis au moins deux semaines
- Éruption cutanée typique (maculeuse ou maculopapuleuse, fugace, non prurigineuse, rose saumon)
- Leucocytose ≥ 10 G/l avec au moins 80 % de polynucléaires neutrophiles

Critères mineurs

- Douleurs pharyngées
- Adénopathies d'apparition récente et/ou splénomégalie
- Cytolyse et/ou augmentation des LDH spécifique (exclusion cause toxique)
- Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde

Critères d'exclusion

- Infection (attention sepsis et mononucléose infectieuse)
- Néoplasie (attention lymphomes)
- Maladie systémique (attention PAN ou polyarthrite rhumatoïde avec signes extra-articulaires)

Au moins cinq critères sont nécessaires, dont au moins deux majeurs en l'absence des critères d'exclusion

Fautrel et al. [10]

Critères majeurs

- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$
- Arthralgies
- Éruption cutanée fugace
- Pharyngite
- Polynucléose ≥ 80 % de polynucléaires neutrophiles
- Ferritine glycosylée ≤ 20 %

Critères mineurs

- Rash maculopapulaire
- Leucocytose ≥ 10 G/l

Diagnostic retenu si 4 critères majeurs présents ou 3 majeurs et 2 mineurs

qui peut se présenter avec des arthralgies et un rash. Cela implique de biopsier les adénopathies et de pratiquer facilement une biopsie ostéoméduillaire.

Formes cliniques, évolution et pronostic

Début

Le début de la MSA peut être dissocié et ne se traduire que par une fièvre isolée prolongée sans autre symptôme, ce qui rend le diagnostic évidemment très difficile. La MSA est

donc une des causes de fièvre prolongée d'étiologie indéterminée. La triade classique associant fièvre, arthralgies et rash n'est ainsi présente lors du premier mois que chez 40 % des patients dans la série de Van de Putte et Wouters [11]. Les manifestations articulaires peuvent être au second plan pendant de nombreux mois, et c'est l'interrogatoire orienté qui peut révéler des douleurs pharyngées, une « gêne » articulaire...

Évolution

Aucun élément au départ ne permet de prédire l'évolution de la MSA. On distingue classiquement trois grandes formes évolutives représentant pour chacune un tiers des cas.

- la forme monocyclique. Elle évolue d'un seul tenant et se résume à une seule poussée systémique et articulaire d'une durée médiane de neuf mois [4] ;
- la forme intermittente. La maladie évolue par poussées systémiques et/ou articulaires espacées par des périodes de rémission. Le nombre des poussées, leur sévérité, leurs symptômes, la durée des périodes « libres » sont extrêmement variables ;
- la forme chronique. Il s'agit d'une maladie articulaire sur laquelle viennent se greffer des poussées systémiques. Elle se complique de destructions articulaires.

La MSA ne semble pas avoir d'impact sur la grossesse mais il est préférable que la maladie soit contrôlée avant.

Complications aiguës

Elles sont rares [3,4]. Il faut citer des observations d'hépatite fulminante souvent aggravées par la prise d'AINS, de myocardite (une trentaine, associées à une péricardite), de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [une dizaine d'observations] et de CIVD. Les cas de CIVD compliquaient les hépatites graves ou des SAM. La survenue de SAM au cours de la MSA mérite en effet une mention particulière. La MSA et le lupus sont en effet les deux seules maladies systémiques qui peuvent se compliquer d'un SAM spécifique. Dhote et al. rapportent quatre observations de SAM compliquant une MSA dans un travail rétrospectif collaboratif de description des SAM associés aux maladies systémiques en 2003 [12]. Depuis, 14 observations supplémentaires ont été rapportées dans deux séries françaises [13,14]. Cette complication n'est donc pas si rare et a dû être sous-estimée. Elle doit être évoquée dès que des cytopénies apparaissent et conduire à la réalisation d'un myélogramme. La difficulté est que le SAM a révélé la MSA dans neuf de ces 14 observations. Huit patients avaient une CIVD, cinq un état de choc avec défaillance multiviscérale justifiant un passage en réanimation, deux un SDRA. Par contre, dix avaient

une polyarthralgie fébrile, neuf un rash. Une anémie, une leucopénie et une thrombopénie étaient respectivement présentes chez 13, 12 et 11 patients. Tous avaient une ferritinémie élevée avec une fraction glycosylée abaissée. Un patient seulement est décédé de SDRA. Le traitement de cette complication particulière sera précisé ci-dessous.

Complications tardives

Il s'agit de destructions articulaires qui se voient surtout dans la forme chronique. Elles peuvent conduire à la chirurgie prothétique. Le pronostic à long terme est donc surtout fonctionnel. Les complications articulaires spécifiques se cumulent avec celles de la corticothérapie prolongée. Près de 50 % des patients ont encore un traitement de fond à dix ans.

Traitement

La rareté de la MSA explique qu'aucun essai randomisé n'ait pu être réalisé dans cette maladie. Historiquement, l'aspirine à fortes doses a été utilisée. Les AINS ont été ensuite proposés en première intention mais ne sont efficaces que chez 10 à 20 % des patients [3,4,15]. Ils sont réservés aux formes modérées. Ils posent le problème d'aggravations hépatiques fulminantes et imposent une surveillance rapprochée des transaminases. En pratique, la plupart des patients recevront une corticothérapie par voie générale à un moment ou à un autre de leur maladie. Nous recommandons que la corticothérapie soit prescrite d'emblée dans les formes systémiques, administrée initialement à la dose de 1 mg/kg par jour de prednisone. L'efficacité est généralement spectaculaire. La posologie est maintenue à pleine dose pour quatre à six semaines puis diminuée progressivement. Les taux de réponse sont de 76 à 95 % (séries revues dans [4]). En dessous de 20 mg/j de prednisone, le risque de reprise évolutive devient important justifiant une diminution prudente des doses et une surveillance rapprochée. Une cortico dépendance est particulièrement fréquente dans les formes de MSA chroniques avec atteinte articulaire destructrice.

Si la maladie reste évolutive malgré la corticothérapie, des traitements de deuxième ligne doivent être utilisés. Leur efficacité est en moyenne de 40 à 60 %, conduisant parfois à en tester successivement plusieurs [4,15]. L'expérience la plus importante est celle avec le méthotrexate qui est particulièrement efficace dans les formes articulaires chroniques. Le taux de réponse est de l'ordre de 70 à 80 %, avec une posologie de 15 mg hebdomadaire en moyenne [4,15]. L'efficacité ne sera pas visible avant un à deux mois, et ce traitement a surtout un intérêt d'épargne cortisonique. Les anti-TNF ont également été utilisés dans des MSA réfractaires (surtout articulaires et le plus souvent

résistantes au méthotrexate) dans des études ouvertes mais les données sont plus limitées. Ramos-Casals et al. ont colligé en 2008 l'ensemble des maladies systémiques traitées par biothérapies en dehors des AMM des molécules [16]. Dans la MSA, 49 patients avaient reçus de l'infliximab, 35 de l'éta nercept avec des taux de réponse de 85 à 90 % mais les réponses complètes étaient plus fréquentes chez les patients traités par infliximab. Deux autres molécules semblent utiles dans des formes graves résistantes aux corticoïdes et justifiant un traitement agissant plus vite que le méthotrexate. Il s'agit de la ciclosporine qui, combinée à de fortes doses de corticoïdes, a permis de contrôler des MSA graves mettant en jeu le pronostic vital [15] et un inhibiteur du récepteur de l'interleukine-1 (Anakinra) qui agit également rapidement (voie sous-cutanée hebdomadaire) [4,15,17]. Les autres immunosuppresseurs sont utilisés exceptionnellement.

Concernant la prise en charge des SAM compliquant une MSA, la corticothérapie est la règle (bolus de méthylprednisolone suivie de prednisone à 1 mg/kg par jour). L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) est recommandée par certaines équipes [4]. Des IVIg ont été prescrites, en plus de la corticothérapie, chez neuf des 14 patients des deux séries françaises récentes [13,14], mais l'absence d'étude contrôlée ne permet pas d'affirmer leur intérêt. Nous avons par ailleurs montré que l'utilisation des IVIg dans les SAM compliquant un lupus n'avait pas d'effet ou un effet très transitoire [18]. De manière intéressante, Hot et al. [14] ne retrouvent pas d'efficacité des IVIg chez deux de leurs patients et une efficacité transitoire chez deux autres. Les anti-TNF doivent être évités dans cette situation, une observation mettant en cause l'éta nercept comme facteur déclenchant un SAM [14]. Le méthotrexate semble par contre devoir être rapidement introduit car aucun des patients ayant eu un SAM et une MSA n'ont été mis en rémission prolongée par des stéroïdes seuls, ce qui témoigne de la gravité de ces formes.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Bywaters EGL (1971) Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 30:121–33
2. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al (1995) Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 54:587–90
3. Pouchot J, Kahn MF, Vinceneux P (2000) Maladie de Still de l'adulte. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC (eds) *Maladies et syndromes systémiques*. Chap 11, Médecine Sciences Flammarion, pp 449–68

4. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L (2006) Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 65:564–72
5. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, et al (2002) Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun* 3:394–9
6. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al (1991) Adult Still's disease : manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:118–36
7. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al (2001) Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 28:322–9
8. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, et al (2008) Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum* 58:1521–7
9. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al (1992) Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19:424–30
10. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al (2002) Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still's disease. *Medicine (Baltimore)* 81:194–200
11. Van de Putte LBA, Wouters J (1991) Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 5:263–75
12. Dhote R, Simon J, Papo T, et al (2003) Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease : report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 49:633–9
13. Arlet JB, Le Thi Huong D, Marinho A, et al (2006) Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 65:1596–601
14. Hot A, Toh ML, Coppéré B, et al (2010) Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)* 89:37–46
15. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al (2010) Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 62:2530–5
16. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al (2008) A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)* 87:345–64
17. Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A, et al (2005) Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 52:1794–803
18. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al (2006) Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 85:169–82