

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2019

Par Josselin BRISSET

Né(e) le 9 avril 1984 à Saint-Etienne

Caractéristiques et intérêts de la TEP-TDM dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Still de l'Adulte : à propos de 35 cas

Thèse dirigée par M. le Professeur Kim LY

Examineurs :

Pr Anne-Laure FAUCHAIS, CHU Dupuytren, Limoges

Pr Kim Heang LY, CHU Dupuytren, Limoges

Pr Jacques MONTEIL, CHU Dupuytren, Limoges

Pr Jean-François FAUCHER, CHU Dupuytren, Limoges

Dr Anne CYPPIERRE, CHU Dupuytren, Limoges

Présidente

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 octobre 2019

Par Josselin BRISSET

Né(e) le 9 avril 1984 à Saint-Etienne

Caractéristiques et intérêts de la TEP-TDM dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Still de l'Adulte : à propos de 35 cas

Thèse dirigée par M. le Professeur Kim LY

Examineurs :

Pr Anne-Laure FAUCHAIS, CHU Dupuytren, Limoges

Pr Kim Heang LY, CHU Dupuytren, Limoges

Pr Jacques MONTEIL, CHU Dupuytren, Limoges

Pr Jean-François FAUCHER, CHU Dupuytren, Limoges

Dr Anne CYPPIERRE, CHU Dupuytren, Limoges

Présidente

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège	(du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
BONNAUD François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DENIS François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2018
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2018
VIROT Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Avoir les traits tirés, c'est mauvais signe. Les avoir tirés à quatre épingles, c'est de bon augure.

Pierre Dac

Remerciements

Aux membres du Jury :

A Madame le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS,

Professeur des universités de Médecine Interne, Praticien hospitalier, Chef de service
Présidente du Jury

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie.

Vous m'avez accueilli en Médecine Interne et éveillé à ses subtilités. Votre compétence et votre rigueur ont été un exemple tout au long de mon internat. Vous avez su me transmettre avec justesse et exigence votre savoir, et je vous en suis reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Kim Heang LY,

Professeur des universités de Médecine Interne, Praticien hospitalier,
Directeur de thèse

Vous m'avez confié ce travail et je vous en remercie.

J'ai eu la chance de travailler régulièrement avec toi et j'ai beaucoup appris à ton contact. Je garde un souvenir marquant de ton enseignement au lit du malade, suscitant les regards admiratifs des étudiants et souvent, des patients eux-mêmes. Ta bienveillance et ton optimisme sont communicatifs. Je te remercie pour ton aide et ton soutien.

A Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL,

Professeur des universités de Médecine Nucléaire, Praticien hospitalier, Chef de service

Vous avez porté un intérêt à cette thèse et me faites l'honneur de la juger : je vous en remercie.

Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Jean-François FAUCHER,

Professeur des universités de Maladies Infectieuses et Tropicales, Praticien hospitalier, Chef de service

Veillez trouver ici toute ma gratitude pour avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil et votre enseignement lors de mon passage en Maladies Infectieuses. Je suis particulièrement honoré de pouvoir y poursuivre mon travail en post-internat, et vous remercie pour la confiance que vous m'accordez.

A Madame le Docteur Anne CYPierre,

Praticien hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse et je vous en remercie.

Quel que soit ton service d'exercice, ton énergie inépuisable, ton esprit bouillonnant, ta gentillesse et ton humanité ont fait de toi un modèle. Je suis impatient de travailler à tes côtés.

Au service de Médecine Interne :

Au Dr Eric Liozon, pour son savoir immense et partagé, pour sa base de données « Horton » tout aussi immense, et pour son humour.

Au Dr Guillaume Gondran pour son travail pédagogique quotidien, précieux quand on débute en médecine interne.

Au Dr Holy Bezanahary, pour son sens clinique aiguisé et sa méticulosité, sources d'inspiration.

Au Dr Sylvain Palat, pour ses enseignements sur l'HTAP et son travail dans la convivialité.

Au Dr Sylvie Nadalon, pour son enseignement de l'endocrinologie et sa bonne humeur.

Aux jeunes docteurs Julie Azaïs et Stéphanie Colombié, et bonne route pour la suite.

Merci à toute l'équipe d'infirmières et d'aides-soignantes. J'ai plaisir à croiser régulièrement quelques piliers : Valérie, Noémie, et Nolga (ma Pastéis de Belém), dont le dynamisme est devenu légendaire.

Merci enfin à Stéphanie, pour ton cours sur les statistiques et le temps passé à en faire pour mes différents sujets d'étude.

Au service de Maladies Infectieuses :

Au Dr Hélène Durox, à ta sérénité en toute situation, et ton sérieux.

Au Dr Sophie Ducroix-Roubertou, à ta gentillesse et ton humanité.

Au Dr Pauline Pinet, à ton sourire, ton humanité, et ta rigueur matérialisée par tes célèbres fiches.

Au Dr Claire Genêt-Villeger, à ton expérience précieuse dans le suivi des patients.

Merci à toute l'équipe paramédicale, que j'ai hâte de retrouver.

Merci au Dr Yvan Jamilloux en Médecine Interne à Lyon, qui m'a ouvert les portes de son service, et contribué directement à ce travail.

Merci à tous les autres docteurs dont j'ai croisé la route, et qui ont contribué à faire de moi un futur médecin.

A mes co-internes, avec qui j'ai tant partagé : Edouard et Magalie, Yannick, Amélie, Nellie, Mathilde, Marie, Baptiste, Xavier, Arthur, Bastien, Kathy, Clémence, Guillaume, Estelle, Romain, Amandine, Toky.

A l'équipe d'internistes, Simon, Claire, Blandine, Maher, Nina, Natella, Florence, Rémy, Marie-Mathilde, Romain, Jean-Guillaume.

A toute l'équipe de bactériologie : Cassandra, Sarah, Mouaffak, Rémy, Robin, François, Emiliy, Mathilde.

Aux autres belles rencontres tout au long de ces années d'internat : Bertrand (c'est promis, je reprends le squash bientôt), et Sammara.

A mes co-internes et amis de Guyane, Kim, Chloé, Jean-Philippe, Anne, Oriane. Ces 6 mois resteront inoubliables.

A notre petit groupe de travail de thèse, Marie-Fleur et Marine, grâce à qui les nombreuses soirées et week-ends au labo ont été bien plus agréables.

A mes amis historiques de Saint-Etienne et d'ailleurs, Arnaud, Pierre, Fabien, Ronan, Rafaël, Thomas, Romain, Julie, Cyrielle, Claire, Anne-Laure, Aurélie, Marine, Lise et Benjamin, Chloé et Thomas, merci pour ces 20 années à partager tant de bons moments. De nos premières virées de lycéens à nos échanges de vêtements et matériels pour enfant, en passant par nos vacances estivales, nous aurons tout connu ensemble. Les innombrables campings et établissements de nuit visités s'en souviennent. Merci à ceux qui se sont mariés pour les enterrements de vie de garçon, mémorables, et pour les retrouvailles quand nous étions répartis aux quatre coins du monde.

A mes beaux-parents, merci d'avoir fait Anne-Line. Merci à Isabelle pour ton aide et ton rôle de Mamisa, que tu remplis à merveille.

A Alexandre, merci pour le début d'enseignement de la guitare, je compte bien reprendre tes cours un jour !

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible, même quand ma vocation sur le tard pour la médecine semblait être un projet fou. Si je suis arrivé jusqu'ici, c'est grâce à vous.

A mon frère Nicolas. Ta volonté de voyage et de découverte de nouveaux horizons m'a toujours épaté, et nous avons pu partager quelques explorations en Guyane. A bientôt sur un autre continent, avec Sevahnee.

A ma grand-mère, merci pour tous ces bons souvenirs lors des vacances d'été à Agen.

A Anne-Line, celle qui m'accompagne depuis si longtemps, celle qui me rend heureux, celle que j'aime. Tu m'as soutenu dans tous mes projets, même lorsqu'ils signifiaient s'éloigner, et je ne t'en remercierai jamais assez. Tu as tout réussi (même à être docteur avant moi), tu es une maman formidable. Je suis si fier de toi.

A Aëlys, ma fille, ton arrivée a rempli ma vie d'un immense bonheur. Merci pour ta joie de vivre, tes rires, ton espièglerie, ta curiosité permanente, et ton amour.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AAN : Anticorps anti-nucléaire
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI : Arthrite juvénile idiopathique
ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
BOM : Biopsie ostéo-médullaire
CAPS : Syndrome périodique associé à la cryopyrine
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
CMV : Cytomégalovirus
CRP : C-réactive protéine
EBV : Epstein Barr virus
FAN : Facteur anti-nucléaire
FDG : fluorodésoxyglucose
FMF : Fièvre méditerranéenne familiale
FPI : Fièvre prolongée inexplicée
FR : Facteur rhumatoïde
FUO : fièvre d'origine indéterminée / « fever of unknown origin »
MAT : Microangiopathie thrombotique
MSA : Maladie de Still de l'Adulte
PET-scan : Scintigraphie au ¹⁸F-Ffluorodésoxyglucose couplée au scanner
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PR : Polyarthrite rhumatoïde
SALH : Syndrome d'activation lymphohistiocytaire
SAM : Syndrome d'activation macrophagique
SUV : Standardized uptake value
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission de positons
TEP-TDM : Scintigraphie au ¹⁸F-Ffluorodésoxyglucose couplée au scanner
TNF : Facteur de nécrose tumorale / « tumor necrosis factor »
TP : Taux de prothrombine
TRAPS : Syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Table des matières

Liste des abréviations.....	20
Introduction	26
I. La Maladie de Still de l'adulte	27
I.1. Introduction	27
I.2. Épidémiologie	27
I.2.1. Épidémiologie descriptive	27
I.2.2. Formes évolutives	27
I.3. Physiopathologie.....	28
I.3.1. Facteurs génétiques prédisposants	29
I.3.2. Facteurs environnementaux et déclenchants.....	29
I.3.3. Une maladie auto-inflammatoire	29
I.3.4. Deux phénotypes cytokiniques ?	30
I.3.5. Conclusion	30
I.4. Caractéristiques cliniques	30
I.4.1. Fièvre	30
I.4.2. Éruption cutanée	31
I.4.3. Atteinte articulaire.....	31
I.4.4. Myalgies	31
I.4.5. Odynophagie	31
I.4.6. Adénopathie et splénomégalie	32
I.4.7. Atteintes cardiovasculaires	32
I.4.8. Atteintes pleuro-pulmonaires	32
I.4.9. Symptômes digestifs	33
I.4.10. Manifestations exceptionnelles	33
I.5. Diagnostic.....	33
I.5.1. Diagnostic clinique.....	33
I.5.2. Diagnostic biologique	33
I.5.3. Diagnostic différentiel	34
I.5.4. Critères de classification.....	37
I.6. Complications	38
I.7. Traitements.....	39
I.7.1. Stratégie thérapeutique	39
I.7.2. Données actualisées sur les thérapeutiques disponibles	40
I.7.2.1. Traitements classiques	40
I.7.2.2. Biothérapies et traitements des MSA réfractaires.....	41
II. La TEP-TDM et son utilité dans la MSA.....	42
II.1. Principes de la TEP-TDM.....	42
II.1.1. Principes de base.....	42
II.1.2. Traceur.....	43
II.1.3. Tomographe	43
II.1.4. Reconstruction des images	44
II.1.5. Correction d'atténuation.....	44
II.1.6. Déroulement.....	45
II.1.7. Standardized Uptake Value (SUV)	45

II.2. Place de la TEP-TDM dans la MSA	46
Contexte.....	46
Particularité du diagnostic différentiel dans la MSA	46
Positionnement de la TEP-TDM dans les recommandations	46
Données disponibles dans la littérature	46
III. Objectifs du travail de thèse	47
Characteristics and clinical value of 18F-FDG PET/CT in the management of Adult onset Still's disease: a 35 cases study	48
IV. Discussion	68
Population de l'étude	68
Caractéristiques de la TEP-TDM dans la MSA.....	68
Intensité de fixation	69
Corrélation avec l'activité de la maladie	69
Diagnostic direct	70
Orientation des biopsies	70
Contexte de prescription de la TEP.....	71
Place de la TEP dans la prise en charge initiale	72
Un outil aidant à prédire l'évolution de la maladie ?	72
Limites de l'études	72
Perspectives	72
Conclusion	74
Références bibliographiques	75
Annexes	82
Serment d'Hippocrate.....	85

Table des illustrations

Figure 1. Représentation des formes évolutives de la MSA (d'après (1)).....	28
Figure 2 : Stratégie thérapeutique de la MSA (d'après (2,6)).....	39
Figure 3 : Désintégration du positon et réaction d'annihilation (d'après (69)).....	42
Figure 4 : Les détecteurs d'un tomographe à émission de positons (d'après (69)).	43
Figure 5 : Photographie d'une TEP couplée à la TDM (71).....	44
Figure 6 : Images TEP-TDM d'un mélanome multimétastatique.	45

Table des tableaux

Tableau 1 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (10,22,35)).....	36
Tableau 2 : Critères de classification de la maladie de Still de l'adulte.....	37
Tableau 3 : Performances des critères de classification de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (35) et (53)).	38

Introduction

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une affection auto-inflammatoire systémique rare. La pathogénie de cette maladie est complexe et reste mal comprise, mais la connaissance de sa physiopathologie fait l'objet depuis plusieurs années d'avancées significatives, ouvrant la voie à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques (1).

Le diagnostic de la MSA, du fait de la rareté de cette pathologie et de l'absence de signes cliniques, radiologiques, et biologiques spécifiques, est souvent difficile et long à établir. Aucune des manifestations (fièvre, arthralgies ou arthrites, éruption cutanée, syndrome inflammatoire biologique avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles) n'étant propre à la maladie, le diagnostic n'est retenu qu'après élimination des diagnostics différentiels, au premier rang desquels figurent les pathologies infectieuses, inflammatoires, et cancéreuses.

La MSA est par ailleurs très hétérogène dans sa présentation clinique, son évolution et sa sévérité.

Dans ce contexte, alors que la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est devenue quasi systématique à la prise en charge initiale, la place de la tomographie par émission de positons (TEP) est mal codifiée et reste à préciser (2), ouvrant la voie à un travail de thèse apportant un éclairage sur le sujet.

La première partie de cette thèse porte sur la maladie de Still de l'Adulte en elle-même, et est présentée selon un plan logique de démarche clinique.

La deuxième partie rappelle les principes de la TEP et fait l'état des lieux des connaissances actuelles sur son utilisation dans la MSA.

Ces deux premières parties constituent une introduction à une étude rétrospective multicentrique, qui s'est appliquée à recenser et à décrire les caractéristiques de la TEP au cours de la prise en charge initiale ou d'une poussée de la maladie de Still de l'adulte, à en déterminer l'intérêt lors du bilan diagnostique, et à explorer les possibilités de dégager un profil évolutif de la maladie en fonction de ses caractéristiques scintigraphiques.

Cette dernière partie est présentée sous forme d'un article en anglais.

I. La Maladie de Still de l'adulte

I.1. Introduction

La maladie de Still de l'adulte est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial, défini cliniquement chez un patient dont la maladie commence après l'âge de 16 ans, par un ensemble évocateur de quatre signes cardinaux : une fièvre marquée, une éruption cutanée évanescence, des arthralgies ou arthrites, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, en l'absence d'une autre maladie générale ou systémique (2).

Décrite pour la première fois chez l'enfant par G. Still en 1897 (3), la maladie de Still est devenue le terme éponyme de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) systémique. En 1971, l'expression "maladie de Still de l'adulte" (MSA) est utilisée pour la première fois par E.G. Bywaters pour décrire une série de patients adultes qui présentaient des caractéristiques semblables à celles des enfants atteints de polyarthrite juvénile idiopathique systémique et qui ne répondaient pas aux critères de la polyarthrite rhumatoïde (PR) classique (4).

Bien que l'AJI et la MSA aient longtemps été considérées comme deux entités distinctes, les données récentes de physiopathologie et l'actualisation des données épidémiologiques convergent plutôt vers une seule et même maladie au sein d'un continuum pathologique (5).

I.2. Epidémiologie

I.2.1. Epidémiologie descriptive

La MSA est une maladie auto-inflammatoire rare débutant, par définition, après l'âge de 16 ans (6,7). Elle est présente dans le monde entier, sans prépondérance ethnique, et touche le plus souvent des adultes jeunes. La MSA débute en effet entre 16 et 35 ans chez environ 70% des patients, bien que des formes tardives au-delà de 80 ans aient été décrites (6,8). L'âge moyen au diagnostic est de 36 ans. L'incidence est estimée entre 0,16 et 0,4 pour 100 000 habitants.

Dans 10 % des cas, il s'agit d'une résurgence à l'âge adulte de la maladie ayant débuté à l'âge pédiatrique.

Longtemps, il a été considéré qu'il existait une prépondérance féminine de la maladie avec un sex-ratio évalué à 7/3, en se basant essentiellement sur des séries rhumatologiques, dans lesquelles la forme articulaire chronique était majoritaire. Les séries actuelles indiquent un sex-ratio nettement plus équilibré avec 45 à 53 % de femmes atteintes (7).

La mortalité attribuable à la maladie est faible : de 0 à 9,8 % selon les séries.

I.2.2. Formes évolutives

Classiquement, trois formes évolutives (**Figure 1**. Représentation des formes évolutives de la MSA (d'après (1))) sont distinguées (1,9,10) :

- Monocyclique (19 à 44% des cas) : elle est caractérisée par l'importance des signes systémiques par rapport aux signes articulaires. Elle évolue d'un seul tenant pendant plusieurs semaines ou mois, en l'absence de traitement. En général, elle ne dépasse pas une année. Par définition, elle ne récidive pas.

- Polycyclique (10 à 41% des cas) : elle comporte au moins deux épisodes systémiques, séparés par des intervalles de rémission d'au moins deux mois. Ces intervalles peuvent toutefois durer plusieurs années, voire dans certains cas plus de dix ans. Les poussées suivantes peuvent avoir tendance à être moins graves et de plus courte durée que l'épisode initial.
- Chronique (35 à 67% des cas), dans laquelle les symptômes articulaires prédominent habituellement. Les signes systémiques sont présents à la phase initiale de la maladie, puis le rhumatisme articulaire évolue pour son propre compte. On peut voir survenir une arthrite destructrice, ou des évolutions ankylosantes comme la carpite fusionnante.

Devant l'évolution des connaissances sur la physiopathologie de la MSA, de nombreux auteurs ont adopté une autre classification qui distingue deux phénotypes évolutifs (**Figure 1**. Représentation des formes évolutives de la MSA (d'après (1))) : une forme systémique incluant les patients avec manifestations systémiques au premier plan (fièvre élevée, éruption cutanée), plus à risque de développer des complications graves telles qu'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou une défaillance multiviscérale, et une forme articulaire regroupant les patients ayant une atteinte articulaire prédominante (1).

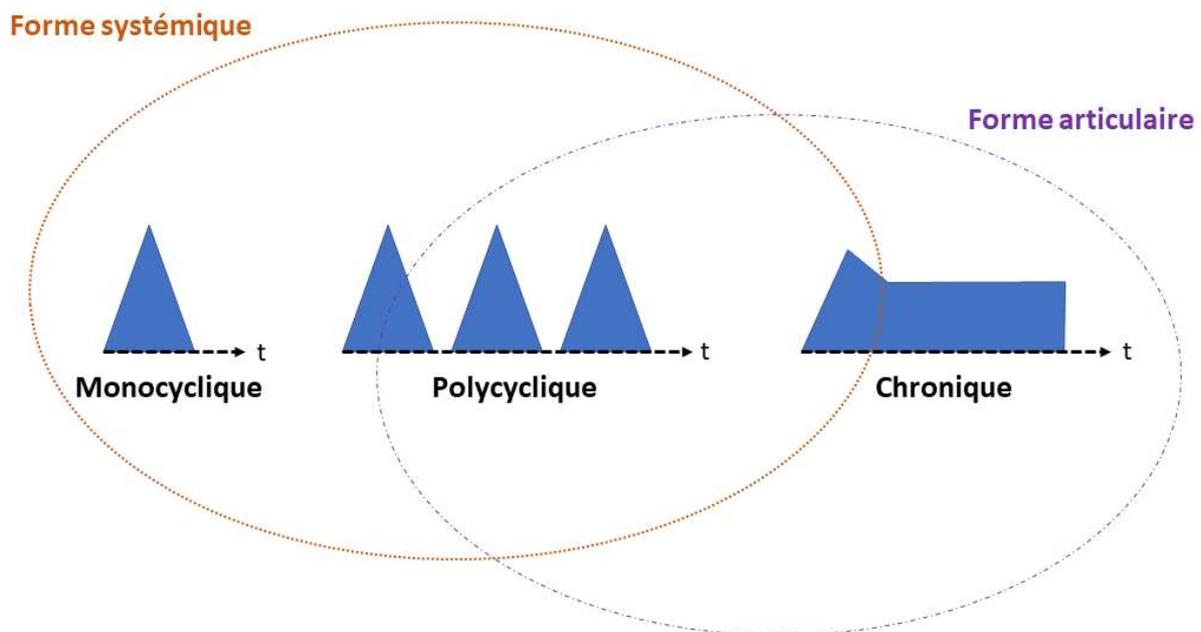


Figure 1. Représentation des formes évolutives de la MSA (d'après (1))

I.3. Physiopathologie

Les mécanismes responsables de la MSA ne sont pas complètement élucidés. Des travaux récents ouvrent cependant des pistes intéressantes sur sa physiopathologie, de mieux en mieux décryptée (7,11).

I.3.1. Facteurs génétiques prédisposants

Plusieurs associations avec les antigènes HLA (*Human Leucocytes Antigen*) ont été rapportées dans la littérature : HLA-Bw35, -B17, -B18 et -B35 pour les antigènes de classe I ; HLA-DQ1, -DR2, -DR4, -DR5 et -DRw6 pour les antigènes de classe II (12–15). Certains polymorphismes génétiques de promoteurs de gènes codant pour l'interleukine (IL)-18, le *macrophage migration inhibitory factor* (MIF) et l'IL-6 ont été par ailleurs associés à la MSA (16–18).

Finalement, ces associations génétiques se sont avérées exceptionnelles ou n'ont pas été confirmées par des études ultérieures, ce qui laisse supposer que la maladie repose plus vraisemblablement sur une prédisposition polygénique (7).

I.3.2. Facteurs environnementaux et déclenchants

Puisque les manifestations systémiques d'une poussée de MSA peuvent évoquer une origine infectieuse, de nombreux travaux se sont attachés à rechercher un agent étiologique microbiologique. Ainsi, de multiples virus (rubéole, rougeole, entérovirus, herpèsvirus dont CMV, EBV et HHV-6, les virus influenzae et para-influenza, le parvovirus B19, l'adénovirus ou les virus des hépatites B et C) et bactéries essentiellement intracellulaires (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella* ou *Borrelia burgdorferi*) ont été isolés chez des patients atteints de MSA (19–21) mais le lien de causalité n'a jamais pu être établi (11,22).

I.3.3. Une maladie auto-inflammatoire

A l'instar de la MSA, les maladies auto-inflammatoires se caractérisent cliniquement par une fièvre récurrente, des éruptions cutanées, des arthrites, des inflammations des séreuses. On observe une activation inappropriée des acteurs de l'immunité innée comme les phagocytes, et une sécrétion intense d'interleukines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-18 (6,23). On ne retrouve pas dans ces maladies d'auto-anticorps spécifiques ou de lymphocytes T autoréactifs (24). Comme pour la MSA, la réponse au blocage de l'IL-1 est souvent spectaculaire (6).

Il est mis en jeu dans la MSA une activation importante des macrophages et des neutrophiles, alors que l'immunité adaptative semble jouer un rôle plus limité (7). Les concentrations sériques des médiateurs de l'activation macrophagique (*macrophage-colony stimulating factor*, interféron-gamma, calprotectine, ICAM-1) sont élevées au cours de la MSA et corrélées à son activité (25–28). Une augmentation des niveaux des marqueurs d'activation des neutrophiles (CD64, CXCL-8 - chimiokine permettant le recrutement et l'activation les neutrophiles) a également été observée (7,11).

Cependant, c'est la voie de l'IL-1 β et des inflammasomes qui est actuellement au centre de la physiopathologie de la MSA. Les inflammasomes sont des complexes multiprotéiques dont l'activation dépend de la reconnaissance de différents stimuli, et aboutit à l'activation de la caspase-1, une caspase pro-inflammatoire qui va cliver, activer et permettre la sécrétion de l'IL-1 β et de l'IL-18 (23). Le rôle majeur de cette voie dans la pathogénie de la MSA, évoqué par plusieurs travaux montrant que les taux d'IL-1 β et d'IL-18 étaient significativement plus

élevés dans différents prélèvements chez les patients atteints de MSA (11,29), a été confirmé par la constatation d'une efficacité exceptionnelle des traitements ciblant l'IL-1 (30–34) .

Suite à la mise en évidence de leur efficacité, certains de ces traitements ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication Maladie de Still (AJI et MSA).

I.3.4. Deux phénotypes cytokiniques ?

Plusieurs auteurs ont récemment proposé de distinguer deux sous-ensembles phénotypiques de la MSA (1,11) : les patients présentant une forme systémique prédominante (mono ou polycyclique) et ceux présentant une forme articulaire prédominante, chronique. Ces phénotypes pourraient résulter du profil cytokinique prédominant, associé à une évolution clinique et une réponse thérapeutique différente. La forme systémique (fièvre élevée, éruption cutanée, atteinte hépatique, hyperferritinémie) serait associée à un profil cytokinique IL-1/IL-18 majoritaire. La forme articulaire chronique serait associée à une moindre activation macrophagique et à un profil cytokinique en faveur de concentrations d'IL-6, d'IL-17 et de TNF-alpha élevées (7). Ces données nécessitent d'être validées par d'autres études aux effectifs plus importants.

I.3.5. Conclusion

La pathogénie de la MSA semble se situer au carrefour entre maladies auto-inflammatoires et activation lympho-histiocytaire, résultant d'une prédisposition multifactorielle. Ainsi, des signaux de danger environnementaux déclencheraient une réponse inflammatoire incontrôlée au sein des cellules de l'immunité innée, aboutissant à la synthèse et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, puis au recrutement des cellules de l'immunité adaptative. Le rôle central de l'immunité innée, la présentation clinique (fièvre, éruption cutanée, arthrites, sérites) et l'efficacité du blocage de la voie de l'IL-1 justifient la reclassification de la MSA parmi les syndromes auto-inflammatoires polygéniques (7).

I.4. Caractéristiques cliniques

I.4.1. Fièvre

La fièvre au cours de la MSA est classiquement dite constante, bien qu'elle soit retrouvée dans 60 à 100% des cas selon les séries (6,9). Il s'agit d'une manifestation majeure des formes monocycliques et polycycliques à la phase initiale. Dans les formes chroniques, bien que présente au début de la maladie, elle a tendance à s'estomper au fil du temps et de l'évolution.

Il s'agit d'une fièvre élevée (39-40°C), habituellement vespérale, avec des pics thermiques parfois précédés de frissons. Cette fièvre est typiquement intermittente, avec une apyrexie matinale. Cependant, la fièvre est parfois seulement rémittente, sans retour complet à l'apyrexie entre les pics fébriles, ou même totalement désarticulée. Cette fièvre s'accompagne fréquemment d'une altération de l'état général avec amaigrissement parfois très important (35).

Une température supérieure à 39,5 °C serait plus fortement associée au profil monocyclique des MSA (9).

I.4.2. Éruption cutanée

Lorsqu'elle est typique, l'éruption cutanée de la MSA se présente sous la forme d'un érythème maculaire rose saumoné, habituellement non prurigineux, évanescent, qui tend à être contemporain de la fièvre et à disparaître pendant les périodes d'apyrexie. Elle touche 60 à 94% des malades (22). L'éruption cutanée touche principalement le tronc et la racine des membres, mais peut aussi toucher la paume des mains, la plante des pieds, voire le visage. On retrouve parfois l'éruption au niveau des zones de pression, et un dermographisme peut être présent. Les signes cutanés sont volontiers majorés par une exposition à la chaleur.

L'histopathologie cutanée montre des résultats non spécifiques, avec généralement un œdème du derme superficiel et moyen et un infiltrat polymorphe diffus ou à prédominance périvasculaire. L'immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines et de complément (10,36).

I.4.3. Atteinte articulaire

Les manifestations articulaires sont très fréquentes (70 à 100%) mais peuvent apparaître de façon retardée (6,10,35). Les articulations les plus souvent touchées, par ordre décroissant, sont les genoux, les poignets, les chevilles, les coudes, les articulations interphalangiennes proximales et les épaules, bien que toutes les articulations puissent être concernées. Les arthralgies sont volontiers majorées au moment des pics fébriles. Dans la majorité des cas il existe de véritables arthrites avec synovite ou épanchement articulaire. Les arthrites sont parfois initialement mobiles mais se fixent rapidement, généralement sous la forme d'une polyarthrite bilatérale et symétrique. L'atteinte des deux poignets, sans atteinte des petites articulations, est fréquente avec possibilité d'une carpite fusionnante bilatérale évocatrice du diagnostic de MSA. Le liquide articulaire est inflammatoire. La biopsie synoviale si elle est pratiquée ne révèle qu'une synovite aiguë et non spécifique. Chez certains patients, la polyarthrite peut se chroniciser et entraîner des destructions articulaires.

I.4.4. Myalgies

Les myalgies sont fréquentes (45%), souvent aggravées par des poussées de fièvre, et peuvent parfois être intenses et invalidantes. Elles prédominent dans les régions proximales des membres et les régions lombaires et cervicales. Il n'y a pas de déficit musculaire. Les concentrations sériques de créatine kinase et d'aldolase, l'électromyogramme et les biopsies musculaires sont généralement normaux (35,37).

I.4.5. Odynophagie

L'odynophagie est un symptôme prodromique fortement évocateur de la MSA. Présente chez 70 % des malades, elle peut faire errer le diagnostic mais annonce généralement une poussée ou une rechute de la maladie (38). L'examen clinique est normal ou ne montre qu'une pharyngite non exsudative. Les prélèvements microbiologiques locaux sont négatifs. L'odynophagie pourrait être en rapport avec une atteinte inflammatoire du cartilage cricoïde (38,39).

I.4.6. Adénopathie et splénomégalie

Présentes chez un peu plus de la moitié des patients, les adénopathies périphériques sont généralement de volume modéré et mobiles par rapport aux plans profonds. Elles sont indolores ou discrètement sensibles. Elles intéressent souvent plusieurs territoires, en premier lieu les chaînes cervicales, mais parfois axillaires ou inguinales (9,10,37). En cas d'atypie (adénopathie franchement hypertrophique, indurée ou prédominant sur une aire ganglionnaire particulière, asymétrie), la biopsie ganglionnaire doit être pratiquée car un tableau évocateur de MSA peut révéler un authentique lymphome malin.

L'aspect histologique est le plus souvent celui d'une hyperplasie réactionnelle non spécifique mais il peut exister une hyperplasie immunoblastique diffuse, paracorticale. Les études immunohistochimiques montrent une prolifération cellulaire mixte, constituée surtout de lymphocytes T et B et d'immunoblastes.

Une splénomégalie, habituellement modérée et souvent seulement mise en évidence par une échographie abdominale, touche environ 40% des malades (9,10).

I.4.7. Atteintes cardiovasculaires

Il s'agit le plus souvent d'une péricardite, parfois révélatrice de la maladie, et survenant chez environ 20% des patients (35,40). La péricardite est associée à un épanchement pleural dans 60 à 80% des cas. Elle est le plus souvent peu symptomatique et d'évolution favorable, mais l'évolution vers une tamponnade est possible (41). Le liquide péricardique est typiquement un exsudat, parfois séro-hématique.

L'atteinte myocardique n'est pas exceptionnelle (7% des cas) et peut là encore être révélatrice. Elle peut être asymptomatique ou se traduire par des troubles du rythme, de la repolarisation ou de la conduction, voire dans les formes les plus graves par une insuffisance cardiaque congestive. L'atteinte du myocarde s'accompagne fréquemment d'une péricardite (42).

Une quinzaine de cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés dans la MSA (40,43).

I.4.8. Atteintes pleuro-pulmonaires

Il s'agit le plus souvent d'un épanchement pleural uni- ou bilatéral, de petite ou moyenne abondance (9,35,37). Le liquide pleural est exsudatif. L'examen anatomopathologique de la plèvre ne montre qu'une inflammation aiguë non spécifique. Une atteinte parenchymateuse pulmonaire est observée chez environ 5 % des patients, le plus souvent sous la forme d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (44). Plus rarement, l'atteinte pulmonaire peut être rapidement sévère évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (40), mettant en jeu le pronostic vital.

I.4.9. Symptômes digestifs

Des douleurs abdominales aspécifiques peuvent survenir ; leur fréquence estimée varie considérablement, de 1 à 48 % (22). Des nausées, une anorexie et une perte de poids peuvent également survenir, souvent en même temps que d'autres signes généraux. Les symptômes abdominaux pourraient être liés à une lymphadénite, ou à une péritonite aseptique.

Une hépatomégalie est trouvée chez un peu plus d'un tiers des patients. Elle est généralement modérée et indolore (9,22).

I.4.10. Manifestations exceptionnelles

De nombreux autres symptômes attribués à la MSA ont été décrits dans la littérature, chez des cas isolés. On trouve ainsi des observations d'atteintes ophtalmologiques à type d'uvéïte, de conjonctivite ou d'épisclérite (10,37,45), et de manifestations neurologiques, à type d'accident ischémique cérébral, de méningite aseptique ou d'encéphalite (10).

Les atteintes rénales semblent exceptionnelles en dehors d'une protéinurie transitoire et modérée pendant les épisodes fébriles. Quelques cas de néphropathie tubulo-interstitielle ou de glomérulonéphrite ont été décrits (10,46).

I.5. Diagnostic

I.5.1. Diagnostic clinique

Il repose sur les signes sus-cités, avec un tableau associant habituellement fièvre, odynophagie, polyarthrite et éruption cutanée. Ces signes ne sont pas spécifiques mais sont intégrés dans les critères de classification détaillés plus loin.

I.5.2. Diagnostic biologique

Il n'y a pas de modification biologique parfaitement spécifique à la MSA, ni de biomarqueur validé pour le diagnostic ou le pronostic de la maladie. Cependant, le dosage des polynucléaires neutrophiles, de la ferritine et de sa fraction glycosylée participent au faisceau d'arguments nécessaire au diagnostic.

Le syndrome inflammatoire est constant et habituellement très marqué. Il s'accompagne d'une anémie, d'une thrombocytose et d'une hypoalbuminémie parfois profonde.

Une franche hyperleucocytose, *a fortiori* avec plus de 80% de PNN, dans un contexte de fièvre sans argument pour une origine infectieuse, doit faire évoquer le diagnostic. Une étude récente suggère que le ratio du nombre de neutrophiles sur le nombre de lymphocytes, au seuil de 3 (soit une valeur moindre que celle des critères de Yamaguchi et de Fautrel) serait un bon moyen de distinguer une infection virale aiguë d'une MSA (35,47). Réciproquement, un pourcentage de PNN inférieur à 60 % aurait de bonnes chances de ne pas être en rapport avec une maladie de Still. Si le myélogramme et la biopsie médullaire sont pratiqués, ils ne montrent qu'une moelle riche et granuleuse (35).

L'hyperferritinémie que l'on peut observer dans la MSA dépasse celle attendue dans un contexte de syndrome inflammatoire et peut donc avoir un intérêt diagnostique. L'hyperferritinémie supérieure à 5 fois la normale ou supérieure à 1000 µg/L est un élément d'orientation sensible mais peu spécifique (Sp : 41–46 %) pour le diagnostic de MSA puisque des infections, des néoplasies ou des maladies de surcharge peuvent engendrer cette anomalie (7,48–50). Ce dosage n'est donc utile au diagnostic que lorsqu'il révèle un taux très élevé. Une valeur seuil de 4000 µg/L a été proposée (50). Les taux supérieurs ou égaux à 10 000 µg/L ne sont pas exceptionnels, mais traduisent parfois une hémophagocytose ou une cytolyse hépatique grave. La ferritinémie est un bon marqueur de l'activité de la maladie (51).

L'effondrement de la ferritine glycosylée témoigne d'un relargage massif de la ferritine par le foie. Fautrel et al. ont montré que la combinaison d'une ferritine supérieure à 1000 µg/l et d'une fraction glycosylée inférieure à 20 % avait une spécificité diagnostique de 93 % pour la MSA (50,52,53). Cependant, l'effondrement de la ferritine glycosylée peut se rencontrer dans d'autres situations pathologiques, notamment au cours du syndrome d'activation lymphohistiocytaire (54).

Les examens immunologiques ne montrent pas de signes d'auto-immunité. La recherche de facteur rhumatoïde est négative. La recherche d'anticorps antinucléaires est négative dans l'immense majorité des cas, bien que les séries montrent une positivité sans spécificité ni caractère pathogène dans 4 à 13% des cas (42). Une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente pendant les poussées.

Des troubles de l'hémostase peuvent être observés. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est possible compliquant souvent une hépatite cytolytique grave ou un syndrome d'activation macrophagique. Des tableaux de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été décrits (40).

I.5.3. Diagnostic différentiel

La maladie de Still de l'adulte est un diagnostic d'élimination. Malgré les progrès concernant la compréhension de la maladie, les délais diagnostiques restent très longs et les examens complémentaires nombreux (35). Tout l'enjeu est d'éliminer les maladies infectieuses, néoplasiques et systémiques pouvant donner un tableau clinique proche de celui de la MSA (**Tableau 1** : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (10,22,35))).

Les maladies infectieuses posent sans doute les problèmes les plus délicats, le traitement de la MSA pouvant être extrêmement délétère sur une infection occulte. De nombreuses infections virales, bactériennes, ou parasitaires ont été associées à des manifestations inflammatoires systémiques (**Tableau 1** : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (10,22,35))). De ce fait, on s'attachera à exclure une endocardite infectieuse, un foyer infectieux profond, les infections à certaines bactéries à croissance lente (*Mycoplasma*, *Yersinia*, *Borrelia*) et virus classiquement pourvoyeurs de présentations cliniques voisines (EBV, CMV, parvovirus B19, VIH entre autres). Les hémocultures doivent être systématiques et les autres explorations adaptées au contexte et aux situations rencontrées (9,10,35).

En ce qui concerne les pathologies malignes, ce sont les lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens (dont les lymphomes T angio-immunoblastiques) qui constituent les entités les

plus trompeuses, et qu'il faudra éliminer, en particulier en cas d'adénopathies volumineuses, indurées ou asymétriques. Dans ces contextes, les biopsies ganglionnaire et/ou ostéomédullaire sont régulièrement nécessaires. Certaines tumeurs solides peuvent s'accompagner de syndromes paranéoplasiques mimant une MSA. C'est la tomographie thoraco-abdomino-pelvienne ou le TEP-scanner qui permettent de redresser le diagnostic et d'orienter la biopsie la plus pertinente (9,10,35).

Les maladies auto-immunes sont souvent rapidement écartées du fait de la négativité du bilan immunologique, qui comporte au minimum une recherche d'anticorps anti-nucléaires, d'anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptides citrullinés (CCP) (35).

Parmi les maladies inflammatoires, les syndromes auto-inflammatoires monogéniques se présentent fréquemment par une fièvre récurrente associée à un syndrome inflammatoire et à des manifestations cliniques proches de celles de la MSA. Toutefois, ils se distinguent de la MSA par un contexte familial, ethnique, et un âge de début différents (6,10,35). Le syndrome de Schnitzler, qui associe lésions urticariennes et douleurs ostéoarticulaires, pourra être écarté par la découverte d'une gammopathie monoclonale, typiquement à IgM (55).

Infections

- Virales
 - EBV, CMV, VIH, Parvovirus B19, rougeole, rubéole, hépatites virales
- Bactériennes
 - Sepsis à bactéries pyogènes
 - Endocardite infectieuse
 - Infections occultes biliaires, coliques ou urinaires,
 - Tuberculose
 - Brucellose, yersiniose
- Parasitaires
 - Toxoplasmose, parasitoses abcédées

Néoplasies

- Hématologiques
 - Lymphomes Hodgkinien ou non Hodgkinien
 - Lymphome T angio-immunoblastique
 - Maladie de Castelman
 - Syndromes myéloprolifératifs
- Cancers solides
 - Rein, côlon, poumon
 - Syndromes paranéoplasiques

Maladies systémiques

- Syndromes auto-inflammatoires héréditaires
 - Fièvre méditerranéenne familiale, déficit en mévalonate kinase, TRAPS (syndrome périodique associé au récepteur du TNF- α), CAPS (syndrome périodique associé à la cryopyrine)
- Maladies auto-immunes
 - Lupus érythémateux systémique
 - Polymyosite, dermatomyosite
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Vascularites
- Autres
 - Syndrome de Sweet
 - Arthrite post-streptococcique
 - Arthrite réactionnelle
 - Sarcoïdose
 - Syndrome de Schnitzler
 - Maladie de Kikuchi-Fujimoto
 - Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse

Tableau 1 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (10,22,35))

I.5.4. Critères de classification

L'absence de tout signe pathognomonique a abouti à la définition de critères de classification, qui constituent une aide au diagnostic. Les plus largement utilisés sont ceux de Yamaguchi, qui apparaissent comme étant les plus sensibles (93,5 à 96,2%) tout en gardant une excellente spécificité (92,1%) (56). Les critères de Fautrel, plus simples d'utilisation et qui ne comportent pas de critères d'exclusion, peuvent également être utilisés (**Tableau 2** : Critères de classification de la maladie de Still de l'adulte). Une récente étude a validé ces deux ensembles de critères, et a proposé des critères de Yamaguchi modifiés avec un critère majeur supplémentaire, qui permettraient une sensibilité et une spécificité supérieures à 95 % (53) (**Tableau 3** : Performances des critères de classification de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (35) et (53))..

Critères de Yamaguchi	Critères de Fautrel
<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, depuis 1 semaine ou plus - Arthralgies depuis 2 semaines ou plus - Rash cutané typique : maculo-papuleux, non prurigineux, rose saumon, concomitant des pics fébriles - Hyperleucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$ 	<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pics fébriles $\geq 39^{\circ}\text{C}$ - Arthralgies ou arthrites - Erythème transitoire ou fugace - Pharyngite - Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$ - Fraction glycosylée de la ferritine sérique (ferritine glycosylée) $\leq 20\%$
<p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharyngite ou mal de gorge - Lymphadénopathie ou splénomégalie - Perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases) - Absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires 	<p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rash typique - Hyperleucocytose $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$
<p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'infection, notamment sepsis profond et infection liée à l'EBV - Absence de néoplasie, notamment de lymphome - Absence de maladie inflammatoire, notamment de périartérite noueuse 	<p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun
<p>Diagnostic positif : au moins 5 critères dont 2 critères majeurs et pas de critère d'exclusion</p>	<p>Diagnostic positif : 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs</p>

Tableau 2 : Critères de classification de la maladie de Still de l'adulte

Critères	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude (%)
Fautrel	87.0	97.8	88.7	97.5	96.1
Yamaguchi	96.3	98.2	94.6	99.3	98.5
Yamaguchi + Ferritinémie > N	100	97.1	87.1	100	97.6
Yamaguchi + Ferritine glycosylée < 20%	98.2	98.6	93.0	99.6	98.5

Tableau 3 : Performances des critères de classification de la maladie de Still de l'adulte (adapté de (35) et (53)).

I.6. Complications

Environ un tiers des patients présentent des complications liées à la MSA (9).

La plus fréquente est le syndrome d'activation macrophagique, ou syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH), qui concerne 12 à 15 % des MSA. La présence de cytopénies, et notamment d'une neutropénie ou d'une thrombopénie, paradoxales dans le contexte, doivent alerter le clinicien. Il en va de même pour l'hypofibrinémie. A l'instar des SAM non liés à la MSA, l'hypertriglycémie est évocatrice du diagnostic. Un myélogramme montrant des images d'hémophagocytose est l'examen-clé, mais ces images ne sont pas toujours présentes. Le H-score peut aider au diagnostic (**Annexe 1**). Le taux de mortalité est compris entre 10 et 20% (57). Le traitement fait appel à la corticothérapie forte dose (bolus intraveineux de 15 mg/kg de prednisone), et au recours rapide aux biothérapies ciblant l'IL-1 en cas de réponse inadéquate. En cas de SALH sévère avec défaillance d'organe, un traitement par étoposide peut être proposé conjointement à la corticothérapie et à l'initiation de la biothérapie (35,40).

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est possible, venant souvent compliquer une hépatite cytolytique grave ou un SAM (40). Son incidence est comprise entre 1 et 5% au cours de la MSA, avec un taux de mortalité de 16% selon une étude récente (40,58). Sa prise en charge, en plus des mesures habituelles dans ce contexte, repose elle aussi sur la corticothérapie forte dose associée à une utilisation précoce des biothérapies anti-IL1, anti-IL6 ou à la ciclosporine A (40).

Un tableau de microangiopathie thrombotique (MAT) est possible, quoiqu'exceptionnel puisque moins de 30 cas ont été décrits dans la littérature. Dans la plupart des cas, la MAT est associée à une poussée la maladie de Still, et résolutive avec le traitement de cette dernière (40).

Si l'atteinte hépatique est fréquente dans la MSA et le plus souvent modérée, il existe un risque de survenue d'hépatite cytolytique majeure. Celle-ci complique souvent un traitement par AINS, ou peut être liée à un syndrome d'activation macrophagique, mais peut parfois survenir spontanément (40). Les cas d'hépatites fulminantes restent exceptionnels, mais grevés d'une mortalité élevée.

L'amylose AA, complication classique à long terme des syndromes auto-inflammatoires mal contrôlés, est inhabituelle dans la MSA (22).

Enfin, lorsque la MSA se déclare au cours d'une grossesse, elle peut être responsable d'accouchements prématurés (59).

I.7. Traitements

I.7.1. Stratégie thérapeutique

Le traitement de la MSA, en raison de sa rareté, ne repose pas sur des essais prospectifs randomisés de bonne puissance et reste largement empirique.

Dans ce contexte, la stratégie thérapeutique de la MSA a été récemment redéfinie par un groupe d'experts français (2). Celle-ci est résumée dans la **Figure 2** : Stratégie thérapeutique de la MSA (d'après (2,6)).

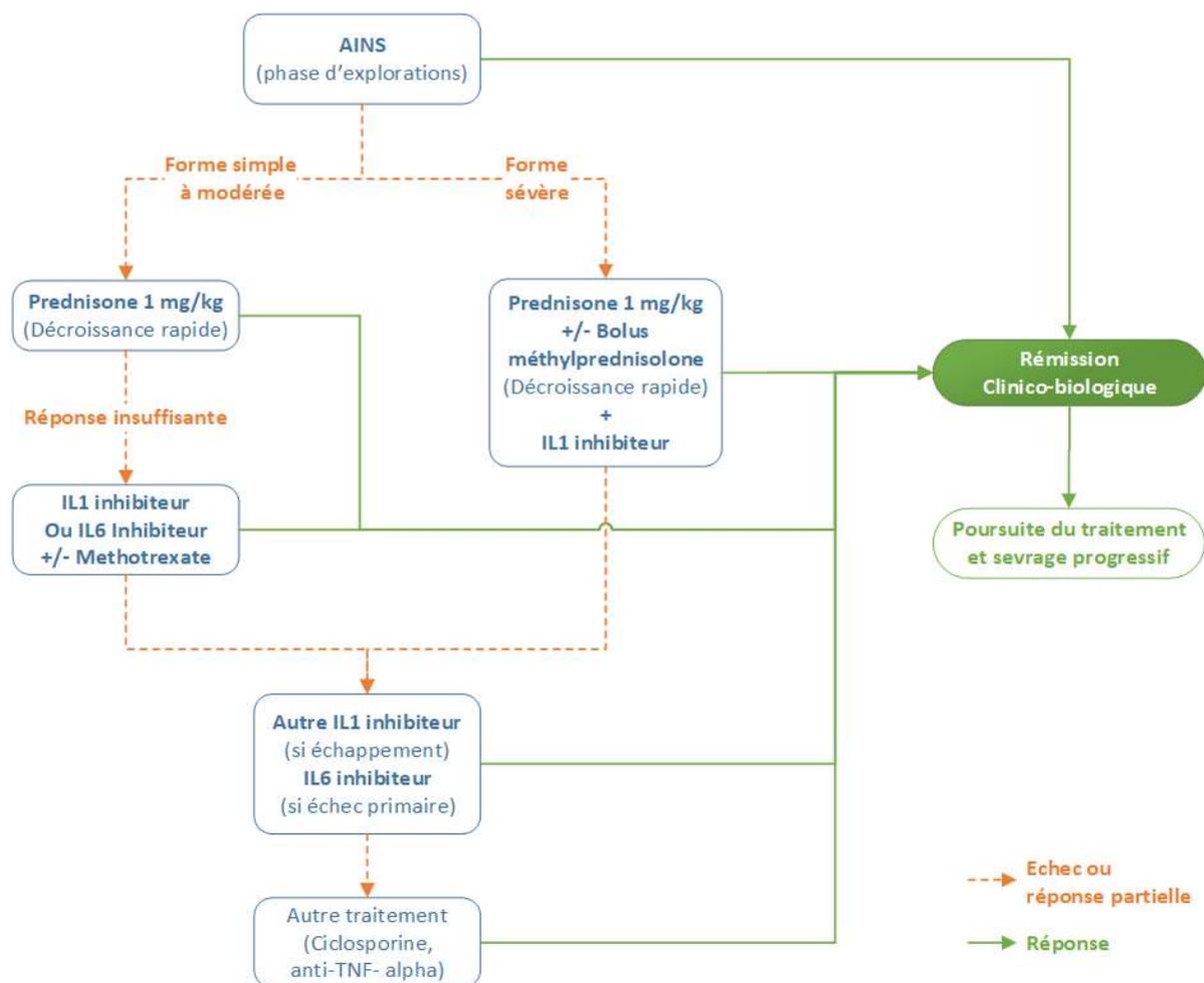


Figure 2 : Stratégie thérapeutique de la MSA (d'après (2,6))

Les principales règles thérapeutiques sont les suivantes (2) :

- La corticothérapie à forte dose reste le traitement de première intention, avec l'utilisation initiale de la voie IV en cas d'atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM. Une décroissance relativement rapide, avec un objectif de dose de 0,1 mg/kg/j à 6 semaines et d'arrêt à 3 mois, est nécessaire compte-tenu des effets indésirables de ce traitement. L'impossibilité d'atteindre ces objectifs doit être considéré comme une réponse inadéquate et un traitement de fond doit être discuté.
- Dans les formes systémiques, l'utilisation d'une biothérapie anti-IL1 ou anti-IL6 est justifiée du fait d'une efficacité supérieure au méthotrexate. Un traitement ciblant l'IL1 et la voie de l'inflammasome semble plus spécifique de la pathogénie de la MSA, et doit donc être privilégié. Ces biothérapies peuvent être utilisées en monothérapie.
- Le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou paucisymptomatiques.
- Les biothérapies anti-TNF α ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux inhibiteurs de l'IL1 et de l'IL6. Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques.

1.7.2. Données actualisées sur les thérapeutiques disponibles

1.7.2.1. Traitements classiques

La corticothérapie est le traitement de première ligne de la MSA. Lorsqu'elle est initiée à une dose supérieure à 0,8 mg/kg/jour, elle permet dans 65 % des cas d'obtenir une rémission (60,61). Elle est administrée par voie orale sans dépasser 1 mg/kg d'équivalent prednisone. La voie intraveineuse à la dose de 15 mg/kg (sans dépasser 1g/jour) de méthylprednisolone durant 1 à 3 jours peut être utilisée en cas d'atteinte viscérale grave, de CIVD ou de SAM, avec un relai oral par prednisone 1 mg/kg/j. Cette dose est maintenue jusqu'à normalisation des marqueurs inflammatoires, puis une décroissance progressive et régulière est initiée, avec pour objectif d'atteindre la dose de 0,1 mg/kg par jour à six semaines et l'arrêt complet à trois mois. En l'absence d'atteinte de ces objectifs, il faut considérer la réponse comme inadéquate, et introduire un traitement de fond (2).

Contrairement à la forme pédiatrique de la maladie, où ils peuvent avoir une efficacité importante et prolongée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont peu efficaces en traitement de première ligne de la MSA (22,60). Ils peuvent cependant être utiles à l'étape diagnostique ou dans les formes rhumatologiques de la maladie. Tous les AINS ont une efficacité globalement similaire, à l'exception de l'indométacine dont le pouvoir anti-inflammatoire semble légèrement supérieur aux autres AINS (7). L'aspirine à forte dose (3 à 4 g/j) n'a plus de place dans la prise en charge de la MSA, son rapport bénéfice/risque étant moins favorable que celui des autres AINS.

Le méthotrexate a longtemps été considéré comme l'immunosuppresseur de première intention dans la MSA, en cas de MSA réfractaire, ou en tant que traitement d'épargne cortisonique (62). Son efficacité semble meilleure dans les formes avec atteinte articulaire prédominante ou chronique. Il est utilisé dans la MSA sur le schéma posologique de la

polyarthrite rhumatoïde (PR), soit 0,2 à 0,3 mg/kg/semaine. Il peut être associé aux biothérapies ciblant l'IL-1 et l'IL-6 (2,6).

1.7.2.2. Biothérapies et traitements des MSA réfractaires

Les inhibiteurs de l'IL-1 sont principalement utilisés dans les maladies liées à une hyperactivation de la voie de l'inflammasome. Deux molécules sont disponibles : l'antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1 (IL-1-Ra, anakinra), administré à la dose de 100 mg/jour en sous-cutané, et un anticorps monoclonal anti-IL-1 (canakinumab) administré à la dose de 150 mg/mois en sous-cutané. Les inhibiteurs de l'IL-1 ont démontré leur efficacité pour l'induction de la rémission (50 à 100 %) et l'épargne cortisonique dans plusieurs études ouvertes (30–34). Cette efficacité est souvent rapportée comme spectaculaire, et pourrait avoir des vertus de test diagnostique (6). Les inhibiteurs de l'IL-1 peuvent être introduits chez les patients ayant une réponse insuffisante à la corticothérapie ou une corticodépendance, mais également chez les patients naïfs de corticoïdes, de façon concomitante à la corticothérapie ou éventuellement seuls. Ils peuvent par ailleurs être associés au méthotrexate. La tolérance est globalement bonne. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au point d'injection avec l'anakinra, et le risque infectieux comme avec les autres biothérapies immunomodulatrices (62).

Le tocilizumab, anticorps monoclonal anti-IL-6 développé initialement pour la polyarthrite rhumatoïde, a montré rapidement son efficacité dans la MSA, tant dans l'obtention de la rémission clinique (76 %) que pour l'épargne cortisonique (63,64). Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg par mois, ou par voie sous-cutanée à la dose de 162 mg par semaine. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. Le tocilizumab a un effet suspensif moins prononcé, et pourrait être plus intéressant que les anti-IL-1 dans le traitement des formes à prédominance articulaire (7,65). La tolérance de ce médicament est également bonne. Le risque infectieux est augmenté, comme avec les autres biothérapies. Il est à retenir une majoration du risque de perforation digestive, souvent paucisymptomatique (66).

Les anti-TNF α ont quant à eux été évalués dans la MSA rapidement après leur mise sur le marché. Malgré une efficacité montrée notamment dans la forme articulaire chronique (67), on observe plus de phénomènes d'échappement qu'avec les anti-IL1 ou anti-IL6. Ils gardent une place, selon certains auteurs, dans cette forme de la maladie (62).

La ciclosporine A a été proposée avant l'ère des biothérapies dans les formes systémiques prédominantes avec une efficacité intéressante. Sa mauvaise tolérance réserve cependant son utilisation aux situations complexes, notamment le SAM réfractaire.

Enfin, parmi les thérapeutiques en développement, les biothérapies anti-IL18 paraissent les plus prometteuses, compte-tenu du rôle essentiel que semble jouer l'IL-18 dans la physiopathologie de la MSA. L'IL18 binding-protein, ou Tadekinig alpha, a fait l'objet d'un essai clinique de phase 2 dans la MSA, avec des premiers résultats encourageants (50% de répondeurs à 3 semaines) (68).

II. La TEP-TDM et son utilité dans la MSA

II.1. Principes de la TEP-TDM

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de caractériser l'activité métabolique d'un organisme grâce à un produit radioactif émetteur de positons, injecté préalablement.

La TEP peut être couplée à la tomodensitométrie (TDM) : il s'agit alors d'une TEP-TDM, permettant une analyse à la fois morphologique et fonctionnelle (69).

II.1.1. Principes de base

La TEP repose sur le principe de la scintigraphie, qui consiste à injecter un traceur dont on connaît les propriétés biologiques, marqué par un atome radioactif émettant des positons.

Ces positons vont s'annihiler dès leur rencontre avec un électron, la réaction produisant deux photons gamma (Figure 3). Toute désintégration d'un positon se caractérise par l'émission de deux photons gamma de 511 keV dans des directions opposées. Cette propriété est intrinsèquement utilisée par les TEP pour déterminer la projection du lieu d'annihilation, au moyen de deux détecteurs indépendants qui mesurent simultanément deux photons de 511 keV (Figure 4). L'électronique de détection est donc fondée sur deux critères : une fenêtre temporelle, et une fenêtre en énergie (69,70).

Après correction et reconstruction, il est ainsi possible d'obtenir une image représentant en couleur les zones de concentration du traceur.

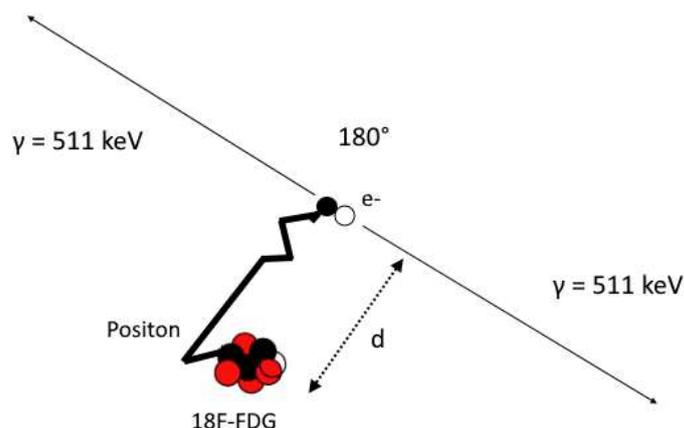


Figure 3 : Désintégration du positon et réaction d'annihilation (d'après (69)).

Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres (d) dans les tissus, durant lesquels il perd toute son énergie cinétique. Il interagit alors avec un électron (e^-) du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV, émis dans des directions opposées.



Figure 4 : Les détecteurs d'un tomographe à émission de positons (d'après (69)).

La formation de l'image résulte de la détection des deux photons de 511 keV émis lors de la réaction d'annihilation. Pour y parvenir, des détecteurs élémentaires sont répartis en anneau autour du patient. Le circuit électronique accepte la coïncidence si les deux événements arrivent dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 10 ns, et si les deux photons ont une énergie voisine de 511 keV. La dernière étape est constituée par la reconstruction des données, permettant d'obtenir l'image de la distribution radioactive au sein du patient.

II.1.2. Traceur

Un traceur est constitué d'un vecteur moléculaire et d'un isotope radioactif qui permet de localiser la distribution de la molécule au sein de l'organisme (69). Il est le plus souvent injecté par voie veineuse.

Le traceur le plus utilisé est le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG). Une molécule de glucose est marquée au fluor 18 : une liaison OH est remplacée par une liaison au Fluor 18. Sa demie vie est d'environ 120 minutes (69,70)

II.1.3. Tomographe

La TEP comprend un système de détection, une table mobile et un système informatique (**Figure 1**).

L'acquisition peut être réalisée pour la TEP et la TDM dans le même temps, dans le cas d'une TEP-TDM.



Figure 5 : Photographie d'une TEP couplée à la TDM (71)

Le système de détection se compose de 3 éléments : les collimateurs, qui filtrent les rayonnements en ne gardant que ceux provenant du patient, le scintillateur, qui permet la conversion des particules de 511 keV en lumière, et le photomultiplicateur, qui transforme le signal lumineux en signal électrique pour analyse par l'informatique.

II.1.4. Reconstruction des images

On obtient après reconstruction des signaux des images reflétant la consommation de glucose dans l'organisme, à l'exemple de ce qui est visible sur la **Figure 6**.

II.1.5. Correction d'atténuation

Une partie importante des photons de 511 keV est atténuée par les tissus du patient. L'atténuation est un phénomène qui varie en fonction de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés, ainsi que de l'énergie des photons. Les images obtenues en TEP, en l'absence de correction de ce phénomène, sous-évaluent les fixations profondes. Une correction doit donc être mise en œuvre pour restituer une image représentative de la distribution du traceur, à l'aide de mesures de transmission (69).

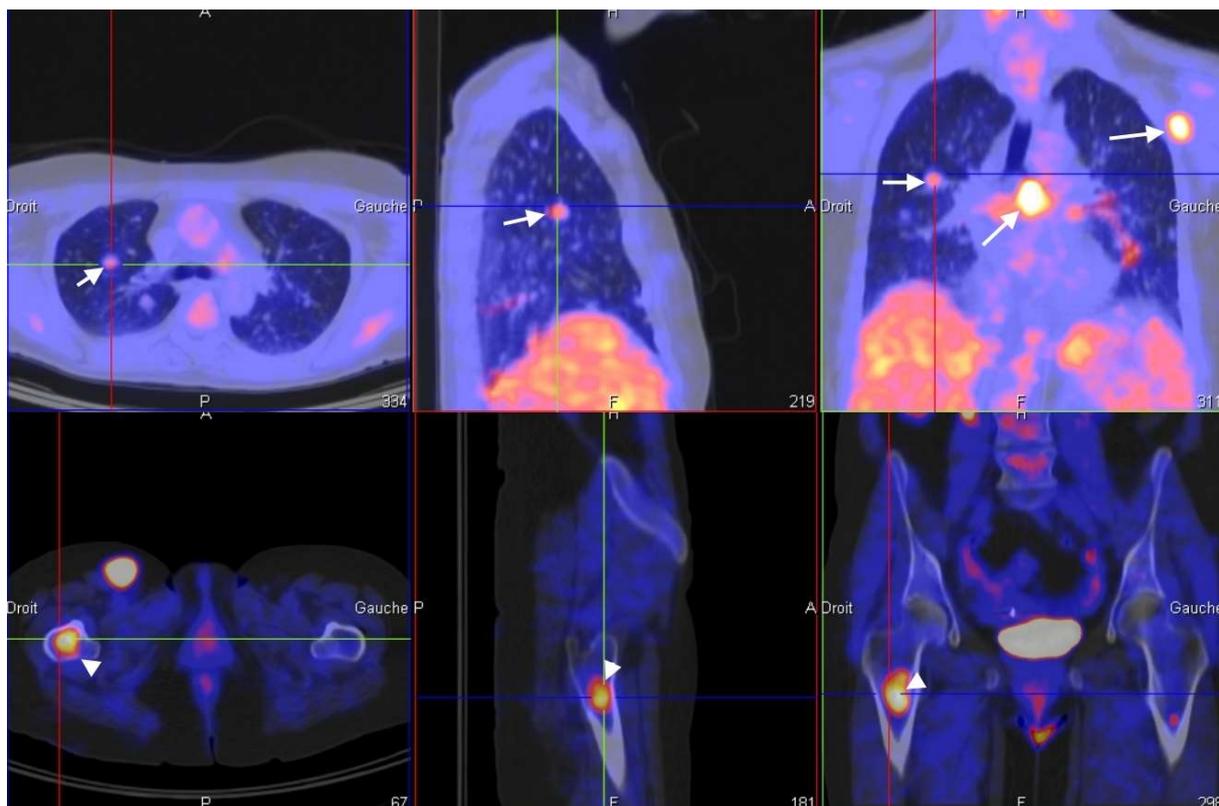


Figure 6 : Images TEP-TDM d'un mélanome multimétastatique. Atteinte osseuse (pointes de flèche), nodulaire pulmonaire, axillaire, sous-carénaire (flèches), hépatique et splénique.

II.1.6. Déroulement

Une préparation correcte du patient est indispensable, tout comme la conformité au protocole de réalisation.

Le patient doit être à jeun depuis 4 à 6 heures. La glycémie doit être contrôlée, et si possible < 1,8 g/l. Le patient doit rester au repos complet au moins 30 minutes avant l'injection et jusqu'à la fin de l'acquisition, pour éviter la fixation intramusculaire du ¹⁸F-FDG (69,72).

Un délai de 60 à 90 minutes entre l'injection et le début de l'acquisition est généralement respecté. Ce délai résulte d'un compromis entre le temps nécessaire pour atteindre le plateau de fixation pour les lésions tumorales, et la décroissance du traceur (69).

II.1.7. Standardized Uptake Value (SUV)

En pratique clinique, la concentration radioactive est exprimée au moyen de la *standardized uptake value* (SUV), qui traduit une normalisation selon l'activité injectée et la morphologie du patient. Elle est calculée de la manière suivante :

$$\text{SUV} = \frac{\text{Concentration tissulaire (MBq/ml)}}{\frac{\text{Activité injectée (MBq)}}{\text{Poids du patient (kg)}}}$$

II.2. Place de la TEP-TDM dans la MSA

Contexte

La question de l'utilité de la TEP-TDM dans la MSA se pose notamment pour les 2 raisons suivantes :

1. Alors que la TEP-TDM est largement utilisée dans la prise en charge initiale et le suivi de nombreuses pathologies en oncologie et en hématologie, elle fait l'objet d'un intérêt croissant dans les maladies inflammatoires (73,74).
2. Par sa capacité à mettre en évidence des anomalies dans les maladies inflammatoires, infectieuses, néoplasiques, tout en restant non-invasive, la TEP-TDM a su trouver une indication dans la prise en charge initiale des fièvres prolongées inexpliquées et syndromes inflammatoires nus. Dans ce contexte, la MSA est un diagnostic fréquent (75), aboutissant à mettre à disposition un nombre croissant de données de TEP-TDM dans cette maladie.

Particularité du diagnostic différentiel dans la MSA

Les recommandations françaises (2) tout comme les critères de Yamaguchi (56) insistent sur l'importance de l'exclusion des diagnostics différentiels. Cependant, la démarche pour écarter ces diagnostics n'est pas parfaitement codifiée. Le scanner thoraco-abdominopelvien est toutefois positionné en France en première intention, principalement dans l'objectif de rechercher des arguments pour une pathologie maligne ou un foyer infectieux profond (2).

Dans les toutes récentes recommandations japonaises, ce volet de la prise en charge de la maladie n'est pas traité (76).

Positionnement de la TEP-TDM dans les recommandations

Les recommandations restent très floues dans leurs propositions d'utilisation de la TEP-TDM dans la MSA.

Ainsi, le protocole national de diagnostic et de soins français, paru en 2017, propose de pratiquer une TEP-TDM au bilan diagnostique en seconde intention, « si doute sur un cancer profond ou une vascularite » (2).

Données disponibles dans la littérature

Peu d'auteurs se sont attachés à décrire les caractéristiques de la TEP-TDM dans la MSA.

La première série sur le sujet, de Yamashita *et al.*, date de 2013 et incluait 7 patients. Depuis, seules 3 autres séries ont été publiées, toutes en Asie : Dong *et al.* (2015, 26 patients), An *et al.* (2017, 13 patients) et Jiang *et al.* (2017, 32 patients).

Leurs données seront comparées aux nôtres dans la discussion.

III. Objectifs du travail de thèse

A la lumière des chapitres précédents, il apparait le constat suivant : les données de la TEP-TDM dans la maladie de Still de l'adulte sont très peu décrites dans la littérature, et l'apport de cet examen dans la prise en charge initiale et la gestion de la maladie reste inconnu.

Notre étude, par le recueil multicentrique d'observations françaises obtenues dans des services experts dans prise en charge de la MSA, a eu pour objectif d'apporter un éclairage sur les questions suivantes :

1. Quelles sont les caractéristiques de la TEP-TDM dans une MSA active, sur une série de taille significative ?
2. Y a-t-il une corrélation entre les données de la TEP et l'activité de la maladie ?
3. Quelle aide au diagnostic apporte la TEP dans la maladie de Still de l'adulte ? Faut-il demander cet examen précocement ?
4. La TEP peut-elle aider à prédire un profil évolutif de la MSA ?

Characteristics and clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the management of Adult onset Still's disease: a 35 cases study

Josselin Brisset¹, Yvan Jamilloux², Guillaume Lades³, Martin Killian⁴, Mathieu Gerfaud-Valentin², Anne Lemaire⁵, Tomasz Chroboczek⁶, Eric Liozon¹, Guillaume Gondran¹, Jacques Monteil³, Kim Heang Ly¹

- 1 Service de Médecine Interne, CHU Dupuytren, Limoges
- 2 Service de Médecine Interne, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon
- 3 Service de Médecine Nucléaire, CHU Dupuytren, Limoges
- 4 Service de Médecine Interne, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne
- 5 Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Alpes-Léman, Contamine-sur-Arve
- 6 Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Alpes-Léman, Contamine-sur-Arve

Introduction

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic multigenic auto-inflammatory disorder, whose pathogenesis remains poorly understood [1,2]. It is characterized by high spiking fever with evanescent skin rash, arthralgia or arthritis, sore throat, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, neutrophilic leukocytosis, hyperferritinemia with very low glycosylated ferritin (<20%), and abnormal liver function tests [3]. AOSD is very heterogeneous in its clinical presentation, severity and outcomes [3,4]. The clinical course of the disease may have 1 of 3 patterns: a monocyclic systemic course, an intermittent or polycyclic systemic course, and a chronic articular course [5].

The diagnosis of AOSD, due to the low prevalence of this pathology and the absence of specific clinical, radiological or biological signs, is often difficult and time-consuming. AOSD diagnosis is confirmed only after exclusion of differential diagnoses: infectious, inflammatory and malignant diseases [6]. Ruling out these differential diagnoses remains one of the most difficult challenge [7].

While a chest, abdominal and pelvis computed tomography (CT) is almost systematically performed in the initial assessment of AOSD, the place of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (¹⁸F-FDG PET/CT) remains to be determined [6]. Therefore, when AOSD is suspected – often in a context of fever of unknown origin (FUO) – it seems that ¹⁸F-FDG PET/CT is a tool increasingly used by the clinicians. The distribution of this exam year after year (see **Figure S1** in Supplementary data) in our cohort supports this tendency. However, few articles have been published about the characteristics and the usefulness of ¹⁸F-FDG PET/CT in AOSD, and only two of them included more than 20 patients. The most recent studies were conducted mainly without clinical physician point of view.

The aim of this study was to describe the characteristics of ¹⁸F-FDG PET/CT in AOSD patients during a flare, to identify the contribution of this exam to the differential diagnosis, and to look for possible predictive factors of disease outcomes.

Patients and Methods

Patients

This multicenter retrospective study included patients from 4 centers: University Hospital Center of Limoges, Hospices Civils de Lyon, University Hospital Center of Saint-Etienne, and Alpes Léman Hospital Center (Contamine-sur-Arve).

Patients diagnosed with an AOSD between 2005 and 2019 were identified through a review of the Medical Information Department database. Patients were included if they fulfilled the Yamaguchi [8] or Fautrel [7] criteria, and had undergone a ¹⁸F-FDG PET/CT at the initial diagnostic assessment or during a disease flare. The exclusion criteria were an insufficient medical record data, and an onset of the disease before 16 years old.

Data

All data were collected using a standardized form. The collected data included: 1) clinical features; 2) imaging features with detailed description of the ¹⁸F-FDG PET/CT; 3) laboratory parameters measured at the time of the disease flare, as close as possible to the ¹⁸F-FDG PET/CT performance; 4) clinical course and treatments.

Laboratory tests, including routine blood test, C-reactive protein (CRP), serum ferritin, rheumatoid factor, antinuclear antibodies, were performed for all patients. To exclude malignant disease, some patients also underwent bone marrow or lymph node biopsy: the anatomopathological result was reported.

Each patient was assessed for the systemic score proposed by Pouchot *et al.* [9] for AOSD activity assessment. This score assigns 1 point to each of the following manifestations: fever, typical rash, pleuritis, pneumonia, pericarditis, hepatomegaly or abnormal liver function tests, splenomegaly, lymphadenopathy, leukocytosis > 15,000/mm³, sore throat, myalgia, and abdominal pain (range: 0 - 12). A modified systemic score adding the variable Ferritin > 4000 ng/ml was also performed [10].

Three clinical courses were considered: monocyclic, defined as a single episode that faded out and was followed by good health after 1 year or more of follow-up; polycyclic, defined as a complete remission followed by 1 or more exacerbations; and chronic, defined as a persistently active disease, generally with polyarthralgia [5,9,11].

The different treatment lines and their modalities were collected, with the associated clinical response.

Controlled disease was defined as clinically asymptomatic AOSD with no biologic inflammatory syndrome [5]. Corticosteroid dependence was defined as an AOSD recurrence despite a maintenance dose > 15 mg/day [5,12]. Corticosteroid resistance was defined as an insufficient response to steroids, requiring introduction of a corticoid-sparing agent.

¹⁸F-FDG PET/CT imaging and interpretation

Different PET/CT instruments were used in the 4 investigation centers. However, all centers followed the same imaging process: before ¹⁸F-FDG injection, the included patients fasted for at least 4 hours and their blood glucoses level was checked to ensure it was less than 180 mg/dL; scans were performed 1 hour after ¹⁸F-FDG injection (mean injection time: 72.1 ± 14,0

minutes). Whole body CT and PET covered a region from the base of the skull to the mid-thigh. PET data were reconstructed by iterative methods and fused into PET/CT slices for evaluation. PET scans were evaluated by a nuclear medicine physician according to each center standard practice.

¹⁸F-FDG uptake at characteristic sites (cervical, axillary, mediastinal, abdominopelvic, and inguinal lymph nodes, bone marrow, spleen) and all other hypermetabolic sites were reported with 2 data: 1) TEP Result: a dichotomic variable which indicates if the ¹⁸F-FDG uptake was considered normal or abnormal by the nuclear medicine physician; 2) Maximum standardized uptake value (SUVmax), calculated as maximum activity concentration in the site based on injected dose and body weight. In case of multiple lymphadenopathy in a site, the highest SUVmax was selected.

Statistical Analysis

All analyses were conducted using R software (version 3.2.2).

For descriptive analysis, quantitative variables were represented as mean \pm standard deviation (SD), and qualitative variables as percentages. The description has been done considering the 3 evolution groups (monocyclic, polycyclic, chronic).

Comparisons between groups for qualitative variables were conducted using the Pearson's χ^2 test if the application conditions were met, or an exact Fisher test if not.

Inter-group comparisons for quantitative variables were conducted using a Student's t-test for variables following a normal distribution, and a Wilcoxon or Kruskal-Wallis test for variables not normally distributed.

To search for predictive factors for a monocyclic evolution with logistic regression analyses, chronic course and polycyclic course have been combined in a single group. Univariate analyses were performed between these 2 new groups. Variables with a p-value less than 0.25 were included in a multivariate logistic model. The quantitative variables that verified the linearity hypothesis of the Logit were integrated without modification, otherwise they were converted into a qualitative variable. The initial multivariate model was simplified by a stepwise backward elimination method, so that the final model included only variables significantly associated with the monocyclic evolution variable. The robustness of the model was evaluated using Pearson residuals and deviance residuals.

A p-value < 0.05 was considered significant.

Ethics board approval

All data concerning the patients were retrospectively collected. This study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices and Declaration of Helsinki principles. In accordance with French law, formal approval from an ethics committee was not required for this type of retrospective study.

Results

Clinical and laboratory features

A total of 35 patients (20 women and 15 men), with a median age of 44 years (range: 17-72) were identified and included in the present study. They were admitted to the hospital with fever of unknown origin (FUO) for 33 patients (94,3%) and for a flare of a previously known AOSD for 2 patients (5,7%). For the latter, the reason for the PET/CT request was a doubt about the diagnosis after a flare with systemic signs.

The patients were all followed up in an internal medicine department or in a rheumatology department.

Table 4 shows patients characteristics and laboratory data.

The clinical course was monocyclic in 13 patients, polycyclic in 11 patients, and chronic in 8 patients. Three patients could not be categorized due to a lack of evolution data, or a too short follow-up at the time of inclusion. The patients with polycyclic course were younger than the others, with a mean age of 34.0 ± 11.9 years ($p=0.031$).

The main clinical manifestations were fever (100%), joint involvement (arthralgia or arthritis: 91.4%), skin rash (85.7%), odynophagia or pharyngitis (75%), and myalgia (62.9%).

Biological data showed hyperleukocytosis (77.1%), elevated serum ferritin (mean: 8635.6 ng/ml, range: 98-92200), and glycosylated fraction of ferritin $< 20\%$ in 21 cases out of 27 tested (78%).

There was no statistically significant clinical or biological difference between the 3 groups, except for hepatomegaly, which was more frequent in the polycyclic group ($p=0.004$).

Table 4 : Patients characteristics and laboratory data

	All patients N=35	Monocyclic N=13/32 [‡]	Polycyclic N=11/32 [‡]	Chronic N=8/32 [‡]	p-value
	Number (%) or Mean ± SD				
Female	20 (57.1)	10 (76.9)	6 (54.5)	4 (50.0)	NS
Male	15 (42.9)	3 (23.1)	5 (45.5)	4 (50.0)	NS
Age (yr), mean ± SD	46.2 ± 16.5	52.5 ± 16.1	34.0 ± 11.9	50.1 ± 17.3	0.031
Delay to diagnostic (mo), mean [range]	4.5 [1-34]	4.5 [1-34]	3 [1-14]	7.5 [1-18]	0.035
<i>Clinical features</i>					
Fever	35 (100)	13 (100)	11 (100)	8 (100)	NS
Fever ≥ 39 °C*	28/32 (87.5)	11 (84.6)	9 (81.8)	7 (87.5)	NS
Arthralgia/arthritis	32 (91.4)	12 (92.3)	11 (100.0)	8 (100.0)	NS
Rash	30 (85.7)	11 (84.6)	9 (81.8)	7 (87.5)	NS
Sore throat/pharyngitis*	24/32 (75.0)	12 (92.3)	7 (63.6)	5 (62.5)	NS
Myalgia	22 (62.9)	6 (46.2)	7 (63.6)	6 (75.0)	NS
Clinical lymphadenopathy	12 (34.3)	5 (38.5)	4 (36.4)	3 (37.5)	NS
Clinical hepatomegaly	6 (17.1)	0 (0)	5 (45.5)	0 (0)	0.004
Clinical splenomegaly*	5 (15.6)	1 (7.7)	4 (36.4)	0 (0)	NS
<i>Laboratory findings</i>					
White blood cells > 10 G/l*	27 (77.1)	9 (69.2)	10 (90.9)	7 (87.5)	NS
Polymorphonuclear cells ≥ 80%	19/28 (67.9)	6/11 (54.5)	9/10 (90)	4/7 (57.1)	NS
CRP (mg/l), mean [range]	137.8 [17.4-417]	131.3 [25-373]	155.4 [17.4-417]	129.1 [20-391]	NS
Ferritin (ng/ml), mean [range]	8635 [98-92200]	14710 [98-92200]	5859 [108-22800]	1507 [107-2800]	NS
Glycosylated ferritin ≤ 20%*	21/27 (78)	9/11 (81.8)	7/8 (87.5)	5 (63)	NS
Negative for rheumatoid factor	35 (100)	13 (100)	11 (100)	8 (100)	NS
Antinuclear antibodies = 1/160*	5/33 (15.2)	2 (16.7)	1/10 (10.0)	1 (12.5)	NS
Antinuclear antibodies > 1/160*	0/33 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Systemic Score, mean ± SD	5.2 ± 1.4	5.1 ± 1.4	5.6 ± 1.7	4.9 ± 0.8	NS

Number (percentage) unless stated otherwise

* Number positive/Number tested (percentage)

[‡] Number positive/Number tested – 3 patients could not be classified due to a lack of evolution data

CRP: C-reactive protein

Systemic score (range: 1-12) proposed by Pouchot et al. [9] assigns 1 point for each of the following manifestations: fever, typical rash, pleuritis, pneumonia, pericarditis, hepatomegaly or abnormal liver function tests, splenomegaly, lymphadenopathy, leukocytosis > 15000/mm³, sore throat, myalgia, and abdominal pain.

¹⁸F-FDG PET/CT characteristics

As presented in **Table 5**, the presence of increased ¹⁸F-FDG uptake was noted in 33 patients (94.3%). The PET/CT showed homogeneous and intense accumulation of ¹⁸F-FDG in the bone marrow (74.3%) and the spleen (48.6%).

Most of the patients (74.3%) had lymph node ¹⁸F-FDG accumulation. This accumulation involved more often the supra-diaphragmatic lymph nodes (71.4%) than the infra-diaphragmatic lymph nodes (48.6%). For 16 patients (45,7%), the ¹⁸F-FDG accumulation was seen in the lymph nodes on both sides of the diaphragm. For 6 patients (17,1%), an asymmetric distribution of lymphadenopathy was mentioned by the nuclear physician.

Only 3 patients had ¹⁸F-FDG accumulation in the joints. The joints involved were the shoulders, hips, and sternoclavicular joints.

An example of AOSD patient ¹⁸F-FDG PET/CT is presented in **Figure 7**.

Table 5 : ¹⁸F-FDG-PET/CT characteristics in 35 AOSD patients

Abnormal PET/CT	33/35 (94.3%)			
Abnormal ¹⁸F-FDG uptake site	Number (%)	SUV available	SUVmax, mean ± SD	SUVmax, range
Bone marrow	26/35 (74.3)	9	6.3 ± 1.9	3.9 – 9.0
Spleen	17/35 (48.6)	13	4.2 ± 1.5	2.6 – 7.0
Lymph node				
All sites	26/35 (74.3)	24	7.7 ± 3.9	3.3 – 18.9
Supra-diaphragmatic	25/35 (71.4)	23	7.0 ± 3.7	2.7 – 16.3
Cervical	16/35 (45.7)	12	7.4 ± 3.3	2.8 – 13.5
Axillary	15/35 (42.9)	13	6.8 ± 4.5	1.6 – 16.3
Mediastinal	23/35 (65.7)	19	5.7 ± 2.2	2.6 – 10.7
Infra-diaphragmatic	17/35 (48.6)	15	7.0 ± 4.4	2.8 – 18.9
Abdominal & pelvic	16/35 (45.7)	14	6.6 ± 4.0	2.8 – 18.9
Inguinal	7/35 (20.0)	4	6.7 ± 5.2	2.4 – 14.0
Other area				
Joint	3/35 (8.6)	2	6.5 ± 4.7	3.1 – 9.8
Lung	4/35 (11.4)	1	4.5	
Muscle	2/35 (5.7)	1	3.0	
Reported in one-case only: pleura, pericardium, thyroid cartilage, tonsils, stomach, colon				

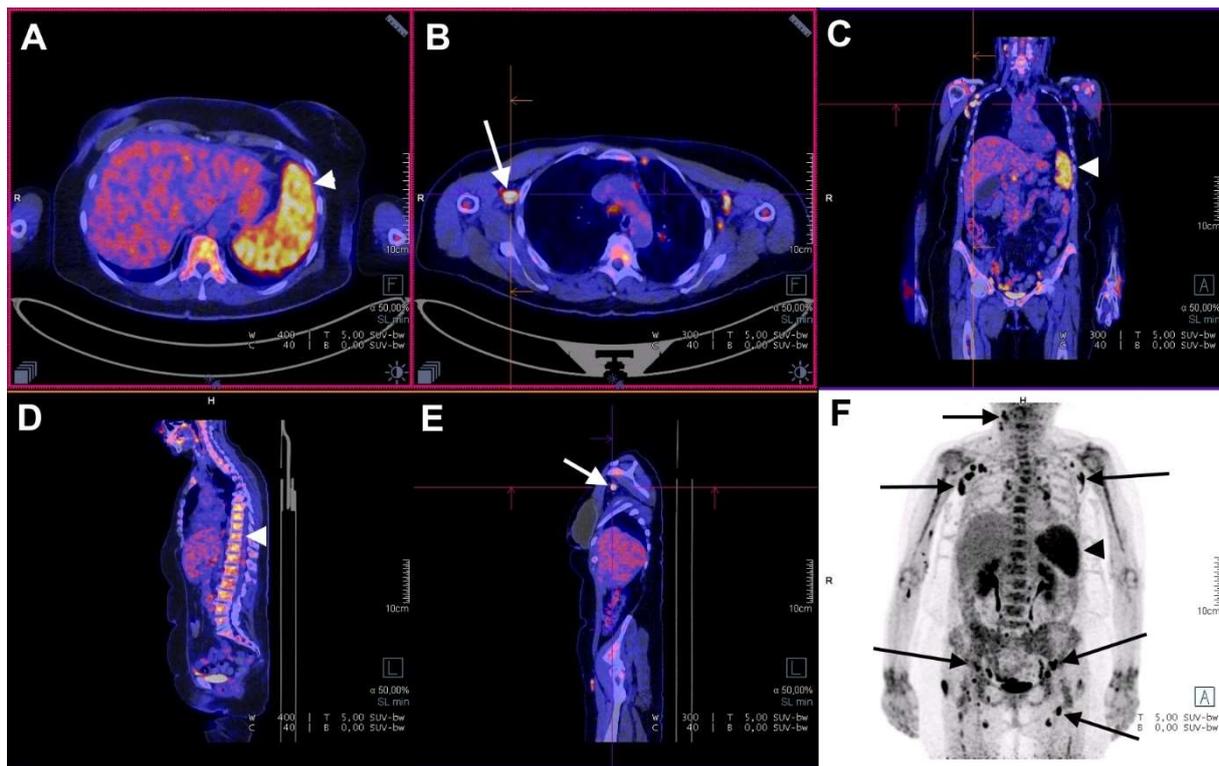


Figure 7: ^{18}F -FDG-PET/CT in a monocyclic course AOSD. A 63-year-old woman presented with a fever up to $39,6^{\circ}\text{C}$, asthenia, polyarthralgia, sore throat, and skin rash. Arrowheads show ^{18}F -FDG accumulation in the spleen (A, C, F; SUV_{max} : 7,0) and in the bone marrow (D; SUV_{max} : 5,4). Arrows show ^{18}F -FDG accumulation in multiple lymph nodes (F; SUV_{max} : 12,0). The lymph node with the highest SUV_{max} (B, E) was biopsied, and the histology showed a reactive hyperplasia without any sign of malignancy. The patient improved without corticosteroids. At 3 months, there was no sign of disease activity, and no lymphadenopathy was seen on the whole-body CT scan.

Correlation of ^{18}F -FDG uptake with disease activity

Abnormal lymph nodes PET/CT result was significantly correlated with a higher systemic score, a higher ferritin value, and a higher modified systemic score (**Table 6b**). Abnormal bone marrow result was correlated to higher ferritin and CRP.

When searching for the correlations between quantitative PET measures and disease activity markers, spleen SUV_{max} was significantly correlated with the modified systemic score value and the ferritin value (**Table 6a**). When comparing SUV_{max} value divided by liver SUV_{max} – liver being used as a reference – almost all correlation coefficients increased, and the bone marrow ^{18}F -FDG uptake was correlated with ferritin and CRP values. In the same way, lymph nodes ^{18}F -FDG uptake was then correlated to the modified systemic score.

Table 6a: Correlation between ¹⁸F-FDG uptake and clinical/biological disease activity

¹⁸ F-FDG uptake	Systemic score		Systemic score + Ferritin > 4000		Ferritin		CRP		White blood cells	
	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value
Spleen SUVmax	0.440	0.128	0.566	0.049 ^{\$}	0.688	0.017 ^{\$}	0.236	0.413	0.001	0.996
Spleen/Liver ratio*	0.431	0.135	0.534	0.064	0.765	0.003 ^{\$}	0.532	0.039 ^{\$}	0.396	0.125
Bone marrow SUVmax	0.287	0.416	0.425	0.229	0.575	0.104	0.467	0.187	-0.133	0.706
Bone marrow/Liver ratio*	0.584	0.065	0.616	0.052	0.553	0.046 ^{\$}	0.745	0.007 ^{\$}	0.324	0.243
Lymph nodes SUVmax	0.017	0.939	0.109	0.618	0.101	0.629	-0.246	0.238	-0.109	0.600
Lymph nodes/Liver ratio*	0.446	0.108	0.593	0.032 ^{\$}	0.437	0.115	0.120	0.666	-0.077	0.782

The data were assessed using a Spearman correlation test. \$ Statistically significant.

* SUVmax divided by the liver SUVmax

ρ : Spearman's rank correlation coefficient; ¹⁸F-FDG : ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose; CRP : C-reactive protein

Systemic score (range: 1-12) proposed by Pouchot et al. [9] assigns 1 point for each of the following manifestations : fever, typical rash, pleuritis, pneumonia, pericarditis, hepatomegaly or abnormal liver function tests, splenomegaly, lymphadenopathy, leukocytosis > 15000/mm³, sore throat, myalgia, and abdominal pain.

Table 3b: ¹⁸F-FDG uptake results compared with clinical and biological disease activity

¹⁸ F-FDG uptake result [¥]	p-value				
	Systemic score	Systemic score + Ferritin > 4000	Ferritin	CRP	White blood cells
Spleen result [¥]	0.122	0.057	0.080	0.269	0.597
Bone marrow result [¥]	0.249	0.201	0.004 ^{\$}	0.040 ^{\$}	0.706
Lymph nodes result [¥]	0.007 ^{\$}	0.005 ^{\$}	0.021 ^{\$}	0.955	0.678

The data were assessed using a Mann-Whitney test. \$ Statistically significant.

¥ Result is a dichotomic variable which indicates if the area's ¹⁸F-FDG uptake was considered normal or abnormal by the nuclear medicine physician.

Clinical management and guidance for biopsy:

When ¹⁸F-FDG PET/CT was performed in a context of evaluation of FUO, a chest, abdominal and pelvic CT scan was already performed for 28 of 33 patients. The Yamaguchi criteria were met in 23 of 29 evaluable cases at this time.

As reported in **Table 7**, PET/CT was followed by lymph node biopsy in 11 patients. Among them, 4 had no lymphadenopathy reported on the whole-body CT-scan. Bone marrow biopsy was performed in 13 patients.

For 7 patients, the nuclear medicine specialist mentioned the hypothesis of lymphoma. Among them, 3 had a bone marrow biopsy and 5 had a lymph node biopsy (bone marrow or lymph node: 5 patients)

The histopathologic examination showed no argument for malignant pathology for all patients who underwent lymph node and/or bone marrow biopsy. All lymph nodes were described as reactive lymphadenitis, most of the time with follicular lymphoid hyperplasia (**Figure S2** in Supplementary data).

The bone marrow was described as rich, inflammatory, with a reactive appearance. In one case, images of hemophagocytosis were seen.

Table 7 : Post ¹⁸F-FDG PET/CT biopsy

	N=35*	SUV _{max} [§]
Lymph node biopsy	11 (31.4)	9.7 ± 4.6
Lymph node biopsy <u>while no lymphadenopathy in CT-TAP</u>	4 (11.4)	7.4 ± 3.9
Bone marrow biopsy	13 (37.1)	5.4 [¶]
Lymph node <u>or</u> bone marrow biopsy	20 (57.1)	n/a

* Number (percentage); § Mean ± Standard Deviation; ¶ 2 values available

CT-TAP: Computed tomography of the thorax, abdomen and pelvis

Treatment, response to treatment, evolution

Corticosteroid treatment was required for 25 patients. Among these patients, corticosteroid dependence was observed in 1/9 in monocyclic group, 4/9 in polycyclic group, 7/7 in chronic group, with a statistically significant difference ($p = 0.002$) as expected between these different evolution course. Corticosteroid resistance was observed in 1/9 patients, 2/9 patients, 2/7 patients, respectively.

A biotherapy targeting IL1 was used for 10 patients (2 in monocyclic group, 5 in polycyclic group and 3 in chronic group), always in combination with corticosteroids, with complete remission of the flare in 7 cases.

Except for corticosteroid dependence, there was no significant difference in the above-mentioned treatments between the 3 groups.

^{18}F -FDG PET/CT data were not statistically associated with evolution course, corticosteroid dependence, or corticosteroid resistance, in univariate analyses.

Predictive factors of evolution:

Logistic regression analyses were performed to determine factors associated with monocyclic evolution, compared with non-monocyclic evolution group (polycyclic and chronic course).

At equal age, cervical lymph node hypermetabolism in ^{18}F -FDG PET/CT was significantly associated with monocyclic evolution (OR 0.92, CI 95% [0.8-1.0], p-value 0.024).

By selecting an age cut-off of 60 years, the logistic regression model showed that patients with age ≥ 60 years and abnormal cervical lymph nodes ^{18}F -FDG PET results were the most likely to have a monocyclic evolution of their disease (**Table 8** and **Figure 8** : Receiver Operating Characteristic curve). An age < 60 years and no abnormality in the cervical lymph nodes ^{18}F -FDG PET was therefore statistically associated with the higher risk of non-monocyclic evolution.

Table 8 : Logistic regression analyses to determine factors associated with monocyclic evolution

	β	OR	CI 95%	p-value
Age ≥ 60 years	-2.9	0.05	[0.002-0.384]	0.0129
Abnormal cervical lymph nodes ^{18}F -FDG PET result	-2.5	0.08	[0.004-0.595]	0.0329

The model had a sensibility of 84.2% and a specificity of 61.5%; area under the curve (AUC) = 0.83.
OR: Odds ratio. CI: confidence interval.

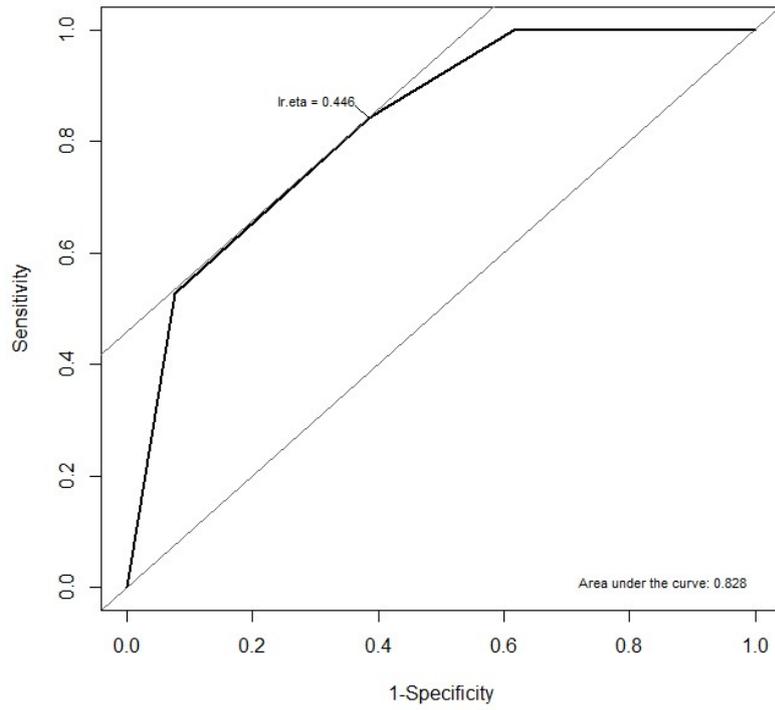


Figure 8 : Receiver Operating Characteristic curve

Discussion

We conducted the present study to analyze the characteristics of PET/CT during a flare-up of AOSD, its correlations with disease activity, to discuss its contribution to the exclusion of differential diagnoses, and finally to try to identify predictive factors of disease outcomes.

Included population

With the inclusion of 35 patients who had PET/CT during an active AOSD, this study was, to our knowledge, the largest on this topic.

The clinical and biological characteristics of our patients were similar to those found in the main series on AOSD [5,7,9,13–18]. Slight female predominance, constant fever, arthromyalgia, skin and sore throat were found in most patients. While most studies reported an age at diagnosis below 40 years, in our study the age appeared to be higher, with a mean of 46 years (median: 44 years). Was there more PET/CT for older patients, justified by a higher risk of malignant disease? However, the cohort of AOSD patients described by Ruscitti *et al.* [18] – the most recently studied – reported a very similar age at diagnosis, without any selection on the tests performed.

Characteristics of PET/CT in AOSD

PET/CT showed in 75% of our patients a homogeneous and diffuse bone marrow hypermetabolism, confirming data from the main published studies, in which the bone marrow intensely fixed the marker in 80 to 100% of cases [19–22].

The exam showed at least one hypermetabolic lymph node site with the same frequency, in accordance with the published data, which reported them in 67 to 84% of cases [19–22]. Hypermetabolic lymph nodes were preferentially supra-diaphragmatic in our study. This characteristic had already been noted in the study by Jiang *et al.* [22]. Lymph nodes hypermetabolism generally appeared symmetrical, but exceptions were possible. In one of our cases, the clearly asymmetrical character was underlined by the nuclear medicine specialist. AOSD was diagnosed after results of lymph node biopsy and exclusion of a malignant disease, followed by a favorable outcome with corticosteroid therapy.

Homogeneous and diffuse accumulation of ¹⁸F-FDG in the spleen was the third most frequently reported characteristic: as in the study of An *et al.* [21], it was shown in half of our patients. Other studies reported this result in more than 80% of cases [19,20,22].

Notably, while arthralgia or arthritis was reported in more than 90% of patients, joints FDG accumulation was an exception in our study. This finding was in perfect agreement with the study of Jiang *et al.* [22], in which only 3% of patients have joints' hypermetabolism. These results suggest that despite the clinical involvement, joints' FDG uptake is not a characteristic of an AOSD PET/CT. However, in the study of Dong *et al.* [20], joints' FDG uptakes were much more frequent (54%).

In the same way, while sore throat was a common symptom, it was associated with pharyngeal hypermetabolism only in one case.

These descriptive data did not seem to reveal a specific profile of AOSD compared to other diseases with similar PET/CT, such as lymphoma.

¹⁸F-FDG uptake intensity

As reported by Yamashita *et al.* [19], the ¹⁸F-FDG uptakes observed in AOSD were in range of intensity that may be compatible with both benign and malignant disease.

In our study, SUVmax reached 7.0 in the spleen, 9.0 in the bone marrow and 18.9 in the lymph nodes, which were comparable to those of malignant diseases such as lymphomas [23].

Yamashita *et al.* compared their data with PET/CT of inflammatory rheumatism diseases: FDG accumulation levels in bone marrow and spleen were higher in AOSD than in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis [19].

Correlation with disease activity

In a study with 13 patients, An *et al.* [21] showed a good correlation between bone marrow, splenic and lymph node FDG uptake, and clinical disease activity assessed by the systemic score of Pouchot *et al.* [9]. A recent study showed that this score could predict disease severity [18], and it has been improved by Rau *et al.* [24] by adding ferritin level, a known biomarker of disease activity [10]. Correlations were shown in the same study with biomarkers of inflammation. On the other hand, Dong *et al.* [20] looked for correlations with biological data without being able to highlight them.

Our study showed correlations between SUVmax of the spleen, bone marrow and lymph nodes and the modified systemic score. Correlations appeared to be strengthened when values were reported for liver SUV, probably by excluding technical bias. Our study probably didn't have the power to show a stronger correlation.

These correlations suggest that PET/CT can be used to monitor the disease. Yamashita *et al.* [19] and Choe *et al.* [25] showed that clinical improvement was associated with a decrease in FDG uptake for all the tested cases.

Direct diagnosis

As we have just shown, FDG uptakes did not have specific characteristics in their layout. SUVmax of patients with AOSD could reach levels of malignant diseases, and the PET/CT could mimic lymphoma.

In a recent prospective study on the value of PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) or inflammation of unknown origin (IUO) [26], AOSD (defined by Yamaguchi criteria plus biological parameters) appeared to be the first cause of FUO (15.3%). In the same study, PET/CT was classified as non-helpful for the diagnosis when an AOSD was diagnosed while images showed FDG accumulation in the bone marrow and lymph nodes, due to their non-specific characteristics.

Thus, while PET/CT has proved its diagnostic value in other inflammatory diseases, by highlighting specific disorders (aortitis in giant cell arteritis [27], para-aortic tissue hypermetabolism in IgG4-related disease [28]), it could not help for the positive diagnosis of AOSD.

Biopsy guidance

PET/CT guided a lymph node or bone marrow biopsy in most cases in our study. For the 11 lymph node biopsies (31.4% of patients), it helped to choose the best site, i.e. the most hypermetabolic among those reachable. Biopsied lymph nodes had a higher SUVmax than

those of non-biopsied patients (9.7 ± 4.5 vs. 6.0 ± 2.1 ; $p = 0.03$). This data can be interpreted either as a factor influencing the biopsy decision, or as an element of a more suggestive picture of hematologic disease.

Among the lymph node biopsies, 4 (36%) were in a site not mentioned as a lymphadenopathy in whole-body CT scan. It was yet chosen because of the highest FDG accumulation. This argues for PET/CT as the preferred exam when choosing a lymph node target.

The biopsy's histology allowed to rule out the malignant diseases and to finalize the diagnosis of AOSD. It usually concluded that there was a reactive inflammatory bone marrow and/or reactive lymph node hyperplasia (**Figure S2** in supplementary data).

These data raise several questions: are more biopsies done after PET/CT? Are these biopsies – which improve the diagnosis by excluding hematological diseases – reasonable? Are there more diagnostic mistakes when PET is not used? Only a large prospective study could answer to these questions.

PET/CT could sometimes avoid unnecessary biopsy [20,22]. In this way, 2 of our patients, despite hypermetabolic lymphadenopathies above and below the diaphragm, were not biopsied. The clinical and biological data were very suggestive of AOSD, and FDG uptakes were almost symmetrical, resulting in this logical decision of the clinician.

Background of PET/CT prescription

Our study pointed out that even though Yamaguchi's criteria [8] were met before the PET/CT request in the vast majority of evaluable cases (*i.e.* available laboratory data and whole-body CT-scan performed), the clinician did not consider them sufficient to establish the diagnosis. This is a defining feature of AOSD, whose positive diagnosis is based on being convinced of having excluded differential diagnoses.

This exclusion is never easy. Furthermore, there are forms of paraneoplastic AOSD. Liozon *et al.* recalled us a case of a patient with a clinical presentation very suggestive of AOSD. Despite an initial response to corticosteroid, the AOSD-like syndrome appeared to be a metastatic melanoma [29].

Difficulty in making the diagnosis of AOSD was also shown in the diagnostic delay: about 4.5 months in our study, as reported in a recent series of patients with AOSD [30]. To shorten the delay to diagnosis with PET/CT, it would be necessary to have a faster access to this tool: in our study this exam was prescribed mainly as a second line.

Before the diagnosis, the clinical presentation was a FUO. Several studies have shown that PET/CT improves the diagnosis rate of FUO [26,31,32]. A recent study by Schönau *et al.* [26] showed that age over 50 years and CRP level over 30 mg/L were predictive factors for a diagnostic help of PET/CT, suggesting that these groups are most likely to benefit of this exam. Thus, in a situation where AOSD is only one hypothesis among others, the value of PET/CT is logically those of a FUO diagnostic strategy. It could be associated with a significant reduction in the diagnostic delay, especially when performed early, on targeted patients [26].

Value of PET/CT in initial management

All the above data suggest that, when AOSD becomes a credible diagnostic hypothesis, the role of PET/CT can be summarized as follows:

- It does not provide direct utility for positive diagnosis, given its non-specific characteristics.
- Its diagnostic usefulness is in the exclusion of differential diagnoses: by making the diagnostic hypothesis of a solid tumor highly improbable, and combined with the clinical-biological data, it often reduces the believable diagnostic hypothesis to AOSD or lymphoma.
- In the latter case, if there is any doubt, a biopsy could be performed to allow the exclusion of hematologic disease.

A help to predict the disease outcomes?

Our study showed that abnormal PET in the cervical lymph nodes and age > 60 years were predictive factors for monocyclic evolution. Conversely, age < 60 years and normal cervical PET appeared to be associated with a more complicated, recurrent (polycyclic) or progressing to a chronic clinical course.

The cervical lymph nodes were also the site with the most intense tracer accumulation.

These results are to be confirmed by larger studies.

Study's limitations

The retrospective nature of our study resulted in missing data. These concerned follow-up in a few cases, and more often PET/CT data: quantitative measurements of hypermetabolism were not always available, particularly for bone marrow, where SUVmax was not reported for most cases because of its uselessness in clinical practice.

The measurement of liver SUVmax, as a reference to which to report other SUVmax, was not available for all patients. However, SUV is influenced by different factors: scanner, scatter and attenuation correction, reconstruction algorithm. Standardizing the SUV to a reference area such as the liver would avoid most technical biases [33], and facilitate inter-centre comparisons.

There may have been a selection bias by conditional inclusion in PET/CT, although the clinical and biological characteristics of the patients appeared comparable to those of the AOSD studies.

Insights

Larger-prospective studies comparing patients with and without early PET/CT are needed to reach conclusions about the utility of PET/CT to reduce the diagnostic delay, and the number of investigations required to exclude differential diagnoses.

Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas appear to be the main differential diagnoses of AOSD, and the fear of not having ruled them out leads to a lot of bone marrow and lymph nodes biopsies. Therefore, it would seem relevant to compare our study with lymphoma PET/CT series, to highlight the differences if any, or their absence.

Finally, with targeted biotherapies with spectacular efficacy in AOSD [34–36], when a diagnosis of lymphoma is not clearly excluded, PET/CT may be a tool to evaluate response to treatment. Thus, a comparative PET/CT may be useful, when no biopsy has been performed, to confirm a diagnosis of AOSD by evaluating the response to anti-IL1 in addition to the clinical and biological assessment.

In conclusion, we have described the largest study of PET/CT in AOSD patients. The PET/CT of an active AOSD patient was almost always (94.3%) abnormal, with bone marrow, splenic, and/or lymph nodes hypermetabolism. The ^{18}F -FDG uptake layout was non-specific, and its level could mimic a malignant disease. The intensity of bone marrow, splenic and lymph nodes FDG uptake appeared to be correlated with disease activity, suggesting its interest in disease and treatment response monitoring. While arthralgia or arthritis are part of the cardinal signs of AOSD and were present in a large majority of our patients (91.4%), ^{18}F -FDG uptake in joints was an exception. Despite the use of classification criteria for diagnosis, the exclusion of differential diagnoses remains a challenge for the clinician.

The clinical value of PET/CT in AOSD is not in direct diagnosis but in the help to exclude differential diagnoses, by searching for their scintigraphic features and guiding biopsy. PET/CT guided a lymph node or bone marrow biopsy in most of our patients. PET/CT may have a value in predicting the disease's outcomes. Other studies are needed to confirm these results.

Highlights

- ^{18}F -FDG PET/CT of an active AOSD was most often abnormal, with bone marrow, spleen, and/or lymph nodes ^{18}F -FDG accumulation.
- The spatial distribution of ^{18}F -FDG uptake was non-specific, and its intensity could be similar to a malignant disease.
- The intensity of bone marrow, spleen and lymph node hypermetabolism appeared to be correlated with disease activity.
- Despite arthralgia or arthritis in most patients, joints were rarely the site of an accumulation of ^{18}F -FDG.
- The clinical value of PET/CT is not in direct diagnosis, but in helping to exclude differential diagnoses, by searching for their scintigraphic features and guiding biopsy.
- PET/CT may be useful to predict the clinical course of the disease.

References

- [1] Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708–22. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.058.
- [2] Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Sève P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res* 2015;61:53–62. doi:10.1007/s12026-014-8561-9.
- [3] Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:773–92. doi:10.1016/j.berh.2008.08.006.
- [4] Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:603–18. doi:10.1038/s41584-018-0081-x.
- [5] 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. doi:10.1097/MD.0000000000000021.
- [6] Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. [Pathophysiology, subtypes, and treatments of adult-onset Still's disease: An update]. *Rev Med Interne* 2015;36:319–27. doi:10.1016/j.revmed.2014.10.365.
- [7] 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. doi:10.1097/00005792-200205000-00003.
- [8] 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.
- [9] Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet 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.
- [10] 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.
- [11] Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186–94. doi:10.1002/art.1780300209.
- [12] Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61:1055–65.
- [13] 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. doi:10.1007/s10067-005-0138-5.
- [14] Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. Adult-onset still's disease. *International Journal of Clinical Practice* 2009;63:1050–5. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01393.x.
- [15] Kong X, 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. doi:10.1007/s10067-010-1516-1.

- [16] Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The Evolution of Adult-Onset Still Disease: An Observational and Comparative Study in a Cohort of 76 Italian Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2011;41:279–85. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.12.006.
- [17] Chen P-D, Yu S-L, Chen S, Weng X-H. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol* 2012;31:175–81. doi:10.1007/s10067-011-1798-y.
- [18] Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med* 2016;14. doi:10.1186/s12916-016-0738-8.
- [19] Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, et al. Clinical value of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: A seven-case series and review of the literature. *Modern Rheumatology* 2014;24:645–50. doi:10.3109/14397595.2013.850998.
- [20] Dong M-J, Wang C, Zhao K, Wang G-L, Sun M-L, Liu Z-F, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. *Clinical Rheumatology* 2015;34:2047–56. doi:10.1007/s10067-015-2901-6.
- [21] An Y-S, Suh C-H, Jung J-Y, Cho H, Kim H-A. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of disease activity of adult-onset Still's disease. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2017;32:1082–9. doi:10.3904/kjim.2015.322.
- [22] Jiang L, Xiu Y, Gu T, Dong C, Wu B, Shi H. Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with 18F-FDG PET/CT. *Molecular Medicine Reports* 2017;16:3680–6. doi:10.3892/mmr.2017.7022.
- [23] Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Champion L, Cambefort P, Moreau A, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1813–21. doi:10.1007/s00259-009-1183-0.
- [24] Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical Manifestations but not Cytokine Profiles Differentiate Adult-onset Still's Disease and Sepsis. *The Journal of Rheumatology* 2010;37:2369–76. doi:10.3899/jrheum.100247.
- [25] Choe J-Y, Chung DS, Park S-H, Kwon H-H, Kim S-K. Clinical significance of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography in patients with adult-onset Still's disease: report of two cases and review of literatures. *Rheumatology International* 2010;30:1673–6. doi:10.1007/s00296-009-1137-7.
- [26] Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:70–7. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211687.
- [27] de Boysson H, Dumont A, Liozon E, Lambert M, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-cell arteritis: concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2274–9. doi:10.1007/s00259-017-3774-5.

- [28]Takahashi H, Yamashita H, Morooka M, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H, et al. The utility of FDG-PET/CT and other imaging techniques in the evaluation of IgG4-related disease. *Joint Bone Spine* 2014;81:331–6. doi:10.1016/j.jbspin.2014.01.010.
- [29]Liozon E, Ly KH, Vidal-Cathala E, Fauchais A-L. [Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review]. *Rev Med Interne* 2014;35:60–4. doi:10.1016/j.revmed.2013.02.014.
- [30]Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:280–9. doi:10.1097/MD.000000000000112.
- [31]Buch-Olsen KM, Andersen RV, Hess S, Braad P-E, Schifter S. 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin: clinical value. *Nucl Med Commun* 2014;35:955–60. doi:10.1097/MNM.000000000000146.
- [32]Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1727–33. doi:10.1007/s10096-011-1440-6.
- [33]Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:97–110. doi:10.1007/s00259-017-3690-8.
- [34]Gerfaud-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 Médecine Interne* 2015;36:319–27. doi:10.1016/j.revmed.2014.10.365.
- [35]Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:351–65. doi:10.1080/1744666X.2018.1465821.
- [36]Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:33–43. doi:10.2147/TCRM.S64951.

Supplementary data

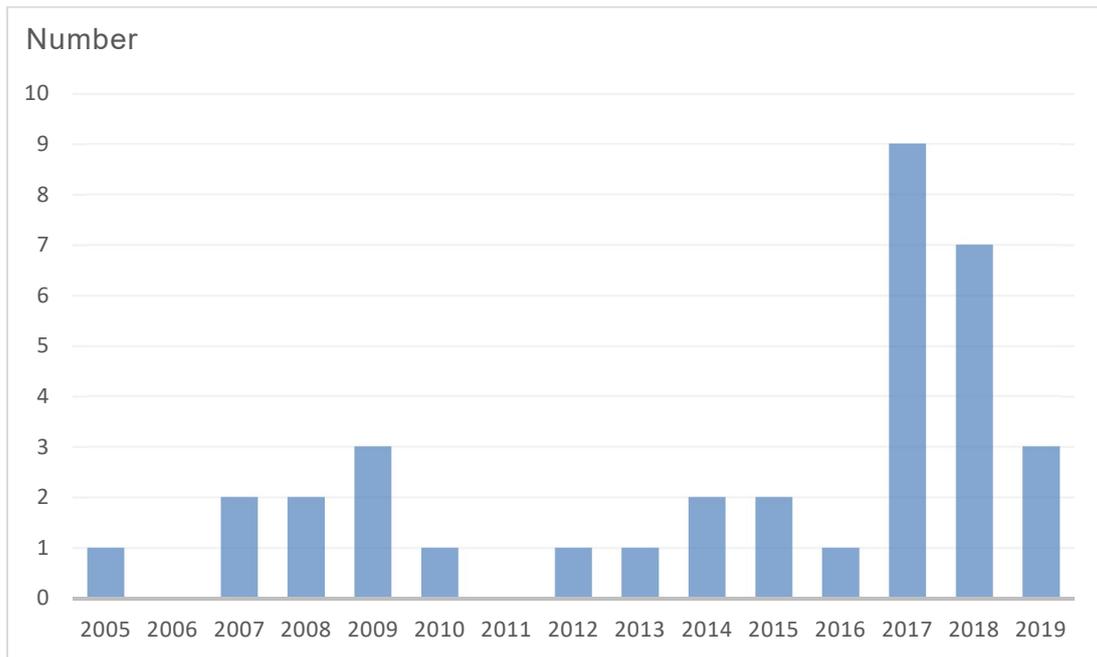


Figure S1 : Year of ^{18}F -FDG PET/CT in our cohort.

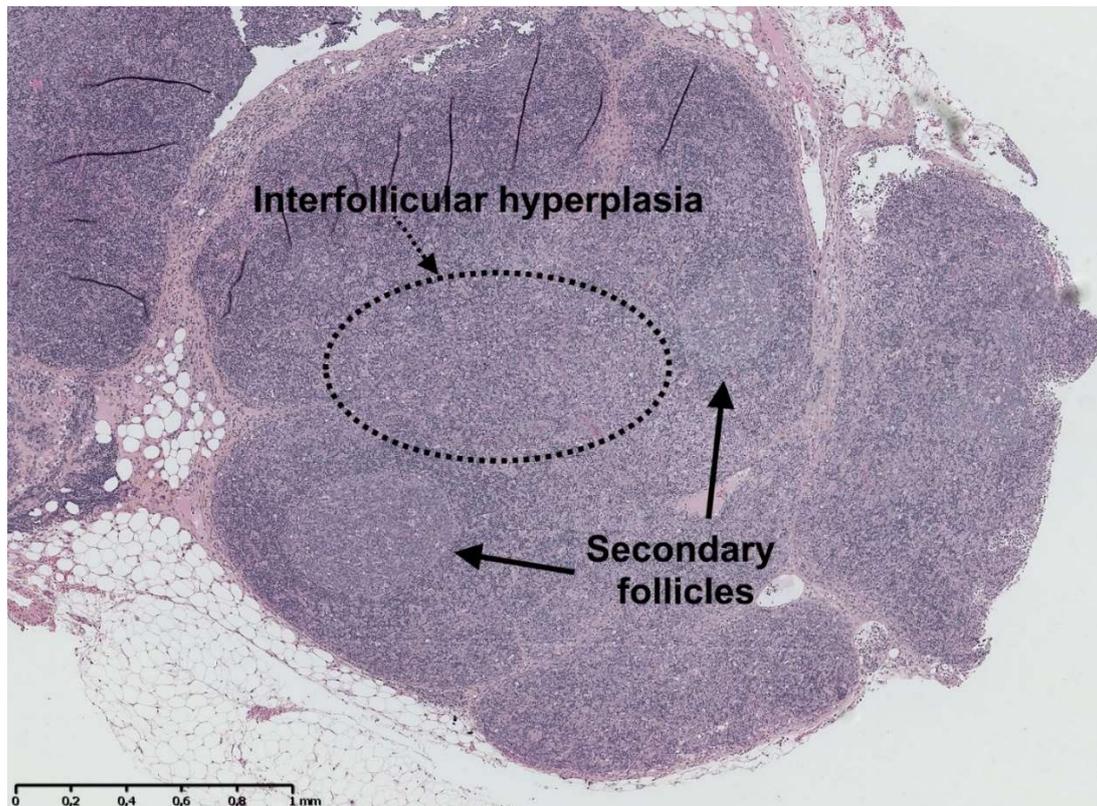


Figure S2 : ^{18}F -FDG PET/CT guided lymphadenopathy biopsy.

Typical non-specific histology found in AOSD mimicking lymphoma: paracortical hyperplasia with immunoblastic reaction. No argument for malignant pathology.

IV. Discussion

La maladie de Still de l'adulte est une affection auto-inflammatoire systémique rare dont la pathogénie reste mal comprise. Aucune des manifestations cliniques, radiologiques, ou biologiques n'étant spécifique de la maladie, le diagnostic n'est retenu qu'après élimination des diagnostics différentiels : les pathologies infectieuses, inflammatoires, et cancéreuses (35). Alors que la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est devenue quasi systématique à la prise en charge initiale, la place de la tomographie par émission de positons au ¹⁸F-Fluorodéoxyglucose couplée à la TDM (TEP-TDM) reste à préciser (2). A ce jour, les caractéristiques de la TEP-TDM dans le cadre de la MSA sont mal connues : en dehors des rapports de cas, le nombre d'études publiées sur le sujet est inférieur à 5, avec pour la plupart des effectifs de petite taille.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, visant à éclaircir les caractéristiques de la TEP-TDM au cours d'une MSA en poussée, à mettre en évidence ses corrélations avec l'activité de la maladie, à discuter son apport dans l'élimination des diagnostics différentiels, et enfin à tenter d'en retirer des facteurs prédictifs d'évolution.

Population de l'étude

Avec l'inclusion de 35 patients ayant eu une TEP-TDM au cours d'une MSA en poussée, il s'agit à notre connaissance de la série la plus importante sur le sujet.

Les caractéristiques cliniques et biologiques de nos patients étaient similaires à celles retrouvées dans les principales séries de la littérature sur la MSA, résumées sous forme de tableau dans l'**Annexe 2**. On retrouvait ainsi une légère prédominance féminine, une fièvre constante, des arthromyalgies, ainsi qu'une atteinte cutanée et pharyngée chez la majorité des patients. L'âge au diagnostic semblait toutefois supérieur à la moyenne des séries publiées, avec un âge moyen de 46 ans (médiane : 44 ans), là où la plupart des études rapportent un âge inférieur à 40 ans. On peut donc légitimement se poser la question d'une sur-prescription de la PET-TDM pour les patients les plus âgés, pouvant être justifiée par un risque supérieur de pathologie maligne. Cependant, la cohorte de patients atteints de MSA décrite par Ruscitti et al. (77) – la plus récemment étudiée – fait état d'un âge au diagnostic tout à fait similaire, sans sélection sur les examens effectués.

Caractéristiques de la TEP-TDM dans la MSA

Une TEP-TDM de MSA mettait le plus souvent en évidence – chez les $\frac{3}{4}$ des patients – un hypermétabolisme ostéo-médullaire homogène et diffus, confirmant les données des principales séries publiées sur le sujet, dans lesquelles la moelle osseuse fixe intensément le marqueur dans 80 à 100% des cas (78–81).

L'examen mettait en évidence de façon tout aussi fréquente au moins un territoire ganglionnaire hypermétabolique, en accord avec la littérature qui les rapporte dans 67 à 84% des cas (78–81). Les adénopathies hypermétaboliques étaient préférentiellement sus-

diaphragmatiques dans notre série. Ce caractère avait déjà été remarqué dans l'étude de Jiang *et al* (81). L'hypermétabolisme ganglionnaire semblait généralement symétrique, mais des exceptions à cette règle étaient possibles. Dans un de nos cas, le caractère nettement asymétrique était souligné par le médecin nucléariste. La MSA avait alors été retenue après biopsie ganglionnaire et exclusion d'une pathologie maligne, suivie d'une évolution favorable sous corticothérapie.

La fixation homogène et diffuse du ¹⁸F-FDG au niveau de la rate était la troisième caractéristique la plus fréquemment rapportée dans les TEP-TDM de MSA : comme dans l'étude de An *et al.* (80), elle concernait environ la moitié de nos patients. D'autres études la rapporte dans plus de 80% des cas (78,79,81).

Remarquablement, alors que les arthralgies ou arthrites étaient rapportées pour plus de 90% des patients, les articulations fixaient le marqueur de façon exceptionnelle dans notre étude. Ce constat est en parfait accord avec l'étude de Jiang *et al* (81), dans laquelle seuls 3% des patients ont un hypermétabolisme articulaire. Ces résultats laissent penser qu'en dépit de l'atteinte clinique, l'hypermétabolisme articulaire n'est pas une caractéristique d'une TEP-TDM de MSA. Ces données sont cependant à pondérer par l'étude de Dong *et al.* (79), dans laquelle la fixation articulaire était bien plus fréquente, à hauteur de 54%.

De façon similaire, alors que la pharyngite était une atteinte fréquente, elle n'était associée à un hypermétabolisme pharyngé que dans un unique cas.

Ces données descriptives ne semblaient pas dégager de profil spécifique de la MSA par rapport à d'autres pathologies dont les TEP-TDM sont comparables, au premier rang desquelles figurent les lymphopathies.

Intensité de fixation

Comme le rapportent Yamashita *et al.* (78), les hypermétabolismes observés dans la MSA évoluent dans des plages d'intensité pouvant être compatibles avec des pathologies bénignes comme avec des pathologies néoplasiques.

Dans notre étude, les SUVmax atteignaient jusqu'à 7,0 dans la rate, 9,0 dans la moelle osseuse et 18,9 dans les ganglions, les rendant régulièrement comparables à celles de pathologies malignes telles que les lymphomes (82).

Yamashita *et al.* ont comparés leurs données avec des TEP-TDM de rhumatismes inflammatoires : les niveaux d'accumulations de FDG dans la moelle osseuse et la rate étaient plus importants dans la MSA que dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies (78).

Corrélation avec l'activité de la maladie

Dans une série récente de 13 patients An *et al.* (80) ont montré une bonne corrélation entre les hyperfixations ostéomédullaires, spléniques et ganglionnaires de la TEP, et l'activité clinique de la maladie évaluée par le score systémique de Pouchot *et al.* (37). Ce score a fait l'objet d'un regain d'intérêt récent dans la prédiction de la sévérité de la maladie (77), et a été amélioré par Rau *et al.* (83) par l'adjonction de la ferritinémie, elle-même marqueur d'activité de la maladie (50). Des corrélations ont été montrées dans la même étude avec les marqueurs

biologiques de l'inflammation. A l'inverse, Dong *et al.* (79) ont recherché des corrélations avec les données biologiques sans pouvoir en mettre en évidence.

Notre étude montrait des corrélations entre les SUVmax de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions, et le score systémique modifié. Les corrélations semblaient renforcées lorsqu'on rapportait les valeurs à la SUV du foie, probablement en s'affranchissant de biais techniques. L'étude manque probablement de puissance pour mettre en évidence une corrélation plus forte.

Ces corrélations laissent entrevoir des possibilités de suivi de la maladie par la TEP-TDM. Yamashita *et al.* (78) et Choe *et al.* (84) ont montré qu'une amélioration clinique était associée à une diminution des hyperfixations post-traitement pour respectivement les 3 et 2 cas testés.

Diagnostic direct

Comme nous venons de le montrer, les fixations de la TEP-TDM n'ont pas de caractéristiques spécifiques dans leur distribution spatiale. Les SUVmax peuvent par ailleurs atteindre des valeurs évoquant des pathologies malignes, et l'ensemble mimer une lymphopathie.

Dans une étude prospective récente sur l'intérêt de la TEP-TDM pour identifier la cause d'une fièvre prolongée inexplicquée ou d'un syndrome inflammatoire nu (75), la maladie de Still de l'adulte (définie par les critères de Yamaguchi plus des critères biologiques) apparaissait comme la première cause de fièvre prolongée inexplicquée (15,3%). Dans cette même étude, la TEP était jugée non-contributive au diagnostic lorsqu'une MSA était retenue alors que les images montraient des hyperfixations au niveau de la moelle osseuse et des ganglions, en raison de leur caractère aspécifique.

Ainsi, alors que la TEP-TDM a fait preuve de son intérêt diagnostique dans d'autres pathologies inflammatoires, en mettant en évidence des atteintes évocatrices (aortite dans l'artérite à cellules géantes (73), hypermétabolisme tissulaire para-aortique dans la maladie associée aux IgG4 (74)), son intérêt ne paraît pas résider dans le diagnostic positif dans le cadre de la MSA.

Orientation des biopsies

La TEP-TDM guidait une biopsie ganglionnaire ou ostéo-médullaire dans la majorité des cas de notre série. Concernant les 11 biopsies ganglionnaires (31.4% des patients), elle permettait de sélectionner le meilleur site, c'est-à-dire le plus hypermétabolique parmi ceux accessibles. Les ganglions biopsiés avaient une SUVmax plus élevée que ceux des patients non biopsiés ($9,7 \pm 4,5$ vs $6,0 \pm 2,1$; $p = 0,03$). Cette donnée peut être interprétée soit comme un facteur influençant la décision de biopsie, soit comme le reflet d'un tableau global plus évocateur d'une hémopathie.

Parmi les biopsies ganglionnaires, 4 (36%) concernaient un site non mentionné comme une adénopathie au scanner TAP, et pourtant choisi pour son caractère plus hypermétabolique que les autres. Ceci argumente en faveur de la TEP-TDM comme examen de choix lorsqu'il s'agit de sélectionner une cible ganglionnaire.

L'anatomopathologie des biopsies permettait d'écartier l'hypothèse maligne, en concluant le plus souvent à une moelle inflammatoire et/ou une hyperplasie ganglionnaire réactionnelle (Figure S2), et de retenir le diagnostic de MSA.

Ces données soulèvent plusieurs questions : demande-t-on plus de biopsies après une TEP-TDM ? Ces biopsies, qui en écartant les hémopathies consolident le diagnostic de MSA, sont-elles légitimes ? Y a-t-il plus d'erreurs diagnostiques lorsqu'on se passe de la TEP ? Seule une étude prospective de grande taille permettrait d'y répondre.

La TEP-TDM permet parfois, à l'inverse, d'éviter une biopsie inutile (79,81). C'était le cas pour deux de nos patients qui, malgré des adénopathies hypermétaboliques sus et sous diaphragmatique, n'ont pas été biopsiés. Le contexte clinique et biologique était très évocateur de MSA, et les fixations de FDG relativement symétriques, aboutissant à cette attitude logique du clinicien rompu à la prise en charge de la maladie.

Contexte de prescription de la TEP

Notre étude souligne qu'alors même que les critères de Yamaguchi (56) étaient remplis avant la demande de TEP dans la grande majorité des cas évaluables (données biologiques disponibles et scanner TAP réalisé), ils ne suffisaient pas au clinicien pour retenir le diagnostic. C'est là toute la particularité de la MSA, dont le diagnostic positif repose sur la force de conviction d'avoir exclu les diagnostics différentiels.

Cette exclusion n'est jamais aisée, d'autant plus qu'il existe des formes de pseudo-MSA paranéoplasique. Liozon *et al.* en rappellent l'existence à travers le cas d'une patiente présentant un tableau clinique tout à fait évocateur de MSA, répondant au traitement, mais révélant au final un mélanome multimétastatique (85).

Les difficultés à retenir le diagnostic se traduisaient également par un délai diagnostique élevé, d'environ 4,5 mois, similaire à celui d'une série récente de patients atteints de MSA (42). Pour espérer une accélération du diagnostic, il faudrait observer l'effet de la TEP pratiquée de façon précoce, ce qui n'était pas le cas dans notre série où elle était prescrite essentiellement en seconde intention.

Avant d'aboutir au diagnostic, le tableau clinique était celui d'une fièvre prolongée inexpiquée (FPI). Plusieurs études ont montré que la TEP-TDM améliorait le taux de diagnostic (75,86,87). Les travaux récents de Schönau *et al.* (75) montrent qu'un âge supérieur à 50 ans et une CRP supérieure à 30 mg/L semblent être des facteurs prédictifs d'une contribution diagnostique de la TEP-TDM, suggérant que ces groupes sont les plus à même d'en tirer bénéfice. Ainsi, dans un contexte où la MSA n'est encore qu'une hypothèse parmi d'autres, la place de la TEP rejoint logiquement celle de la stratégie diagnostique d'une FPI. Elle pourrait être associée à une réduction notable du délai diagnostique, notamment lorsqu'elle est pratiquée de façon précoce sur des profils ciblés (75).

Place de la TEP dans la prise en charge initiale

A la lumière des données précédentes, lorsque la MSA devient une hypothèse crédible, le rôle de la TEP-TDM peut être résumé de la façon suivante :

- Elle n'apporte pas d'aide directe au diagnostic positif, étant donné ses caractéristiques aspécifiques.
- Son apport diagnostique intervient dans l'élimination des diagnostics différentiels : en rendant hautement improbable l'hypothèse d'une tumeur solide, et combinée au tableau clinico-biologique, elle réduit souvent les hypothèses à deux possibles : MSA ou lymphopathie.
- Dans ce dernier cas, s'il existe un doute, une biopsie est souvent proposée, et appuie l'exclusion de l'hémopathie.

Un outil aidant à prédire l'évolution de la maladie ?

Notre étude montrait qu'une PET-TDM anormale au niveau des ganglions cervicaux et un âge ≥ 60 ans étaient des facteurs prédictifs d'une évolution monocyclique. A l'inverse, un âge < 60 ans et une TEP cervicale normale semblaient associés à une évolution plus compliquée, récidivante (polycyclique) ou progressant vers une forme chronique.

Les ganglions cervicaux étaient le site où l'on trouvait les hyperfixations de traceur les plus intenses, ce qui pourrait expliquer le fait que l'association statistique ne concerne que cette aire.

Ces résultats sont à confirmer par des études de plus forte puissance.

Limites de l'études

Le caractère rétrospectif de l'étude a induit des données manquantes. Celles-ci concernaient le suivi dans quelques cas, et plus régulièrement les données de la TEP : les mesures quantitatives des hypermétabolismes n'étaient pas toujours disponibles, en particulier en ce qui concerne la moelle osseuse, dont la SUVmax était non-renseignée pour la majorité des dossiers car peu informative en pratique clinique.

La mesure de la SUVmax du foie, en tant que référence à laquelle rapporter les SUV mesurées, n'était pas disponible pour tous les patients. Or, la SUV est influencée par différents facteurs : le scanner utilisé, les algorithmes de correction et de reconstruction. Normaliser les SUV des hyperfixations à une région de référence comme le foie permettrait de s'affranchir de la plupart des biais techniques (88), et faciliter les comparaisons inter-centres.

Il a pu exister un biais de sélection par l'inclusion conditionnée à la TEP-TDM, bien que les caractéristiques clinico-biologiques des patients semblaient comparables à celles des séries de MSA.

Perspectives

Des études plus larges, prospectives, comparant des patients avec et sans TEP-TDM pratiquée de façon précoce, apparaissent nécessaires pour tirer des conclusions quant à la

possibilité de réduire le délai diagnostique et le nombre d'examens complémentaires nécessaires à l'exclusion des diagnostics différentiels.

Alors que les lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens semblent les diagnostics différentiels les plus à même de mimer une MSA, et que la crainte de ne pas les avoir écartés aboutisse à nombre de biopsies ostéo-médullaires et ganglionnaires, il apparaîtrait pertinent de comparer notre série avec des séries de TEP de lymphome, pour mettre en évidence les différences s'il y en a, ou au contraire en confirmer l'absence.

Enfin, à l'ère des biothérapies à l'efficacité souvent spectaculaire dans la MSA (7,40,62), lorsqu'un diagnostic de lymphopathie n'est pas clairement écarté, la question de la TEP-TDM comme outil de surveillance de la réponse au traitement est posée. Ainsi on pourrait imaginer, notamment lorsque le clinicien s'est passé de biopsie, confirmer un diagnostic de MSA par une évaluation de la réponse aux anti-IL1 incluant, en plus du bilan clinico-biologique, une TEP-TDM comparative.

Conclusion

Nous avons décrit la plus grande série de TEP-TDM chez des patients atteints de MSA.

La TEP-TDM d'une MSA active était quasi-constamment (94,3%) anormale, avec un hypermétabolisme ostéo-médullaire, splénique, et/ou ganglionnaire.

La distribution spatiale des hypermétabolismes était aspécifique, et leur intensité atteignait régulièrement celle de pathologies malignes.

L'intensité de l'hypermétabolisme ostéo-médullaire, splénique et ganglionnaire semblait corrélée à l'activité de la maladie, laissant supposer un intérêt dans le suivi de la maladie et la réponse aux traitements.

Alors que les arthralgies ou arthrites font partie des signes cardinaux de la MSA et étaient présents chez une large majorité de nos patients (91,4%), les articulations n'étaient qu'exceptionnellement hypermétaboliques à la TEP au ¹⁸F-FDG.

Malgré l'aide de critères de classification pour le diagnostic, l'élimination des diagnostics différentiels de la MSA reste un défi pour le clinicien. L'intérêt clinique de la TEP-TDM dans la MSA ne réside pas dans le diagnostic direct mais dans l'aide à l'élimination des diagnostics différentiels, par la recherche de leur signature scintigraphique et par l'orientation des biopsies. La TEP-TDM guidait une biopsie ganglionnaire ou ostéo-médullaire dans la majorité des cas de notre série.

La TEP pourrait avoir un intérêt dans la prédiction du profil évolutif de la maladie. Des études plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Références bibliographiques

1. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine*. mai 2018;85(3):285-93.
2. Fautrel B. Protocole national de diagnostic et de soins de la maladie de Still de l'adulte et de la forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évolué jusqu'à l'âge adulte. [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_still_de_ladulte_vfinale_2.pdf
3. Still GF. On a Form of Chronic Joint Disease in Children. *Med Chir Trans*. 1897;80:47-60.9.
4. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. mars 1971;30(2):121-33.
5. Jamilloux Y, Georgin-Lavialle S, Sève P, Belot A, Fautrel B. [It is time to reconcile systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease]. *Rev Med Interne*. 17 juin 2019;
6. Jamilloux Y. Maladie de Still de l'adulte [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1296769/maladie-de-still-de-l-adulte>
7. Gerfaud-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 Médecine Interne*. 1 mai 2015;36(5):319-27.
8. Uson J, Peña JM, del Arco A, Barbado FJ, Vazquez JJ. Still's disease in a 72-year-old man. *J Rheumatol*. sept 1993;20(9):1608-9.
9. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-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)*. 4 mars 2014;93(2):91-9.
10. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. oct 2008;22(5):773-92.
11. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Sève P. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*. févr 2015;61(1-2):53-62.
12. Terkeltaub R, Esdaile JM, Décary F, Harth M, Lister J, Lapointe N. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. *Arthritis Rheum*. déc 1981;24(12):1469-72.
13. Wouters JMGW, Reekers P, Putte LBA van de. Adult-onset still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis & Rheumatism*. 1986;29(3):415-8.
14. 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)*. déc 2001;40(12):1398-404.
15. 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*. août 2003;21(4):489-92.
16. Chen D-Y, Chen Y-M, Chen H-H, Hsieh C-W, Lin C-C, Lan J-L. Functional Association of Interleukin 18 Gene -607 (C/A) Promoter Polymorphisms with Disease Course in Chinese

Patients with Adult-onset Still's Disease. *The Journal of Rheumatology*. 1 oct 2009;36(10):2284-9.

17. Wang F-F, Huang X-F, Shen N, Leng L, Bucala R, Chen S-L, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. *Arthritis Research & Therapy*. 17 oct 2013;15(3):R65.
18. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1 oct 1998;102(7):1369-76.
19. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis*. sept 1988;47(9):764-7.
20. Escudero FJ, Len O, Falcó V, de Sevilla TF, Sellas A. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. juin 2000;59(6):493.
21. Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2001;32(6):E105-106.
22. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. juill 2014;13(7):708-22.
23. Jamilloux Y, Bourdonnay E, Gerfaud-Valentin M, Py BF, Lefeuvre L, Barba T, et al. [Interleukin-1, inflammasome and autoinflammatory diseases]. *Rev Med Interne*. avr 2018;39(4):233-9.
24. Jamilloux Y, Belot A, Magnotti F, Benezech S, Gerfaud-Valentin M, Bourdonnay E, et al. Geoepidemiology and Immunologic Features of Autoinflammatory Diseases: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. juin 2018;54(3):454-79.
25. Zou Y-Q, Lu L-J, Li S-J, Zeng T, Wang X-D, Bao C-D, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem*. mai 2008;41(7-8):519-24.
26. Jung S-Y, Park Y-B, Ha Y-J, Lee K-H, Lee S-K. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. mai 2010;37(5):1029-34.
27. Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol*. févr 1998;25(2):396-8.
28. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1 mai 1999;38(5):477-8.
29. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2 mai 2005;201(9):1479-86.
30. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. juin 2005;52(6):1794-803.

31. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. mai 2013;65(5):822-6.
32. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis*. mars 2008;67(3):302-8.
33. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther*. 17 juin 2011;13(3):R91.
34. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeft A, Rabinovich CE, van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. févr 2011;63(2):545-55.
35. Mitrovic S, Fautrel B. Still ou Pseudo-Still : difficultés et pièges du diagnostic de maladie de Still de l'adulte. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 sept 2018;85(4):259-66.
36. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, Ryan PF, Inman RD, Bowley NB, et al. Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum*. juin 1982;25(6):647-54.
37. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 1991;70(2):118-36.
38. 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*. mars 1997;24(3):592-7.
39. Chen D-Y, Lan HH-C, Hsieh T-Y, Chen H-H, Lan J-L. Crico-thyroid perichondritis leading to sore throat in patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. sept 2007;66(9):1264-6.
40. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(5):351-65.
41. Drouot MH, Hachulla E, Flipo RM, Hatron PY, Houvenagel E, Gosset D, et al. [Cardiac complication of adult-onset Still's disease: from pericarditis to tamponade, sometimes a manifestation of the disease]. *Rev Med Interne*. 1993;14(10):1017.
42. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. oct 2014;93(17):280-9.
43. Guilleminault L, Laurent S, Foucher A, Poubeau P, Paganin F. Pulmonary arterial hypertension in adult onset Still's disease: a case report of a severe complication. *BMC Pulm Med [Internet]*. 10 mai 2016 [cité 22 août 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862120/>
44. Gerfaud-Valentin M, Cottin V, Jamilloux Y, Hot A, Gaillard-Coadon A, Durieu I, et al. Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: A STROBE-compliant case

series and literature review. *Medicine* [Internet]. juill 2016 [cité 22 août 2019];95(30). Disponible sur: insights.ovid.com

45. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol*. août 1990;17(8):1058-63.
46. Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum*. août 1987;17(1):39-57.
47. Seo J-Y, Suh C-H, Jung J-Y, Kim A-R, Yang JW, Kim H-A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine* (Baltimore). juill 2017;96(29):e7546.
48. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *The Lancet*. 7 mars 1987;329(8532):562-3.
49. Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? *Joint Bone Spine*. 1 juin 2002;69(4):355-7.
50. 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*. févr 2001;28(2):322-9.
51. Lee S-W, Park Y-B, Song J-S, Lee S-K. The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. janv 2009;36(1):156-62.
52. 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). mai 2002;81(3):194-200.
53. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georgin-Lavialle S, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):578-85.
54. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O. Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(5):1521-7.
55. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: a Review. *Curr Rheumatol Rep*. 17 juill 2017;19(8):46.
56. 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*. mars 1992;19(3):424-30.
57. Arlet J-B, Le THD, 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*. déc 2006;65(12):1596-601.

58. Sakata N, Shimizu S, Hirano F, Fushimi K. Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int.* oct 2016;36(10):1399-405.
59. 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.* juin 2014;34(6):867-71.
60. 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 & Rheumatism.* 2010;62(8):2530-5.
61. Kim YJ, Koo BS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2014;32(1):28-33.
62. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:33-43.
63. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 22 mars 2008;371(9617):998-1006.
64. Ortiz-Sanjuán 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 & Rheumatology (Hoboken, NJ).* juin 2014;66(6):1659-65.
65. Pouchot J, Arlet J-B. Biological treatment in adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2012;26(4):477-87.
66. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2016;68(11):2612-7.
67. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* févr 2005;64(2):262-6.
68. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):840-7.
69. de Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard J-F. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC - Radiologie.* 1 févr 2004;1(1):2-35.
70. Garcia EV. Physical attributes, limitations, and future potential for PET and SPECT. *J Nucl Cardiol.* févr 2012;19 Suppl 1:S19-29.
71. Brudersohn. English: Combined apparatus for positron emission tomography (PET) and X-ray computer tomography (CT), Siemens Biograph [Internet]. 2012 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PET-CT_Siemens_Biograph01.jpg

72. Bonardel G, Lecoules S, Mantzarides M, Carmoi T, Gontier É, Blade J-S, et al. Tomographie par émission de positons en médecine interne. *La Presse Médicale*. 1 mars 2008;37(3, Part 2):460-9.
73. de Boysson H, Dumont A, Liozon E, Lambert M, Boutemy J, Maigné G, et al. Giant-cell arteritis: concordance study between aortic CT angiography and FDG-PET/CT in detection of large-vessel involvement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2017;44(13):2274-9.
74. Takahashi H, Yamashita H, Morooka M, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H, et al. The utility of FDG-PET/CT and other imaging techniques in the evaluation of IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. juill 2014;81(4):331-6.
75. Schönau V, Vogel K, Engebrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis*. janv 2018;77(1):70-7.
76. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. sept 2018;28(5):736-57.
77. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med [Internet]*. 1 déc 2016 [cité 4 sept 2019];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131497/>
78. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, et al. Clinical value of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: A seven-case series and review of the literature. *Modern Rheumatology*. juill 2014;24(4):645-50.
79. Dong M-J, Wang C, Zhao K, Wang G-L, Sun M-L, Liu Z-F, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. *Clinical Rheumatology*. déc 2015;34(12):2047-56.
80. An Y-S, Suh C-H, Jung J-Y, Cho H, Kim H-A. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of disease activity of adult-onset Still's disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 1 nov 2017;32(6):1082-9.
81. Jiang L, Xiu Y, Gu T, Dong C, Wu B, Shi H. Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with 18F-FDG PET/CT. *Molecular Medicine Reports*. mars 2017;16(3):3680-6.
82. Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Champion L, Cambefort P, Moreau A, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2009;36(11):1813-21.
83. Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical Manifestations but not Cytokine Profiles Differentiate Adult-onset Still's Disease and Sepsis. *The Journal of Rheumatology*. 1 nov 2010;37(11):2369-76.
84. Choe J-Y, Chung DS, Park S-H, Kwon H-H, Kim S-K. Clinical significance of 18F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography in patients with adult-onset Still's disease: report of two cases and review of literatures. *Rheumatology International*. nov 2010;30(12):1673-6.

85. Liozon E, Ly KH, Vidal-Cathala E, Fauchais A-L. [Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review]. *Rev Med Interne*. janv 2014;35(1):60-4.
86. Buch-Olsen KM, Andersen RV, Hess S, Braad P-E, Schifter S. 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin: clinical value. *Nucl Med Commun*. sept 2014;35(9):955-60.
87. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2012;31(8):1727-33.
88. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):97-110.
89. 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*. sept 2006;25(5):639-44.
90. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, et al. Adult-onset still's disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(7):1050-5.
91. Kong X, 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*. 1 sept 2010;29(9):1015-9.
92. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The Evolution of Adult-Onset Still Disease: An Observational and Comparative Study in a Cohort of 76 Italian Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 oct 2011;41(2):279-85.
93. Chen P-D, Yu S-L, Chen S, Weng X-H. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol*. 1 janv 2012;31(1):175-81.

Annexes

Annexe 1. H-score : Evaluation de la probabilité d'hémophagocytose lymphohistiocytaire réactionnelle	83
Annexe 2. Comparaison de la population à celles des principales séries de MSA (adapté de (22)).....	84

Annexe 1. H-score : Evaluation de la probabilité d'hémophagocytose lymphohistiocytaire réactionnelle

Known underlying immunodepression	Yes/No
Maximal Temperature (°C)	< 38,4 / 38,4–39,4 / > 39,4
Hepatomegaly	Yes/No
Splenomegaly	Yes/No
Lower Hemoglobin level	≤ 9,2 g/dl / > 9,2 g/dl
Lower Leucocytes count	≤ 5000/mm ³ / > 5000/mm ³
Lower Platelets count	≤ 110 000/mm ³ / > 110 000/mm ³
Higher Ferritin level (ng/ml)	< 2000 / 2000–6000 / > 6000
Higher Triglyceride level (mmol/l)	< 1,5 / 1,5–4 / > 4
Lower Fibrinogen level (g/l)	≤ 2,5 / > 2,5
Higher SGOT/ASAT level (UI/L)	< 30 / ≥ 30
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	Yes/No
HScore	
Probability of having HS (%)	

Le score est calculé grâce à une page internet dédiée : <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Score issu de « Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore) » par L Fardet, L Galicier, O Lambotte et col. Arthritis & Rheumatology. 2014

Annexe 2. Comparaison de la population à celles des principales séries de MSA (adapté de (22))

	Pouchot (37) 1991	Fautrel (52) 2002	Pay (89) 2005	Cagatay (90) 2007	Kong (91) 2010	Colina (92) 2011	Chen (93) 2012	Gerfaud- Valentin (9) 2014	Ruscitti (77) 2016	Brisset 2019
Nombre	62	72	95	84	104	76	61	57	100	35
Hommes	34(55)		45(47)	25 (30)		32(42)	29 (48)	27(47)	34 (34)	15 (43)
Femmes	28(45)		50(53)	59 (70)		44(68)	32 (52)	30(53)	66 (66)	20 (57)
Age (années)										
Moyenne		35,2			32,5 [16–64]	36[11–70]			45	46
Médiane [min-max]			27[16–82]					36[16–75]		44 [17-72]
Délai diagnostique (mois)										
Moyenne						21 mois				4,5 [1-34]
Médiane [min-max]			3 [0,5–84]					4 [0–312]		
Fièvre	62(100)	61 (85)	94(99)	80 (95)	104 (100)	76(100)	61 (100)	54(95)	100 (100)	35 (100)
Rash	54(87)	51 (71)	78(82)	50 (60)	98 (94)	44(58)	48 (79)	44(77)	78 (78)	30 (86)
Arthralgies/artrites	62(100)	64 (89)	95 (100)	81 (96)	93 (90)	55(72)	49 (80)	54(95)	86 (86)	32 (91)
Odynophagie/pharyngite	57(92)	38 (53)	63(66)	55 (66)	81 (78)	28(37)	51 (84)	30(53)	64 (64)	24/32 (75)
Myalgies	52(84)		66(70)	11 (13)		8 (13)	22 (36)	25(44)	57 (57)	22 (63)
Adénopathies	46(74)	32 (45)	35(37)	28 (33)	69 (66)	29(38)	32 (52)	34(60)	57 (57)	12 (34)
Splénomégalie	34(55)		40(42)	24 (29)	HSMG 46 (44)	22(29)	39 (64)	17(30)	79 (79)	5 (16)
Hépatomégalie	27(44)		43(45)	32 (38)			13 (21)	12(21)		6 (17)
Profil évolutif										
Monocyclique			20(21)	28 (33)		20(26)		17(30)	29 (29)	13/32 (41)
Polycyclique			16(17)	28 (33)		23(30)		25(44)	22 (22)	11/32 (34)
Chronique			39(41)	23 (27)		33(43)		15(26)	33 (33)	8/32 (25)
Globules blancs ≥10 G/l	58(94)	64 (89)		69 (82)	102 (98)	69(91)	49 (80)	39/54 (72)		27 (77)
PNN ≥80%	55(89)	50 (69)	60(79)	35 (56)			36 (59)	39/50 (78)		19/28 (68)
Hyperferritinémie (>500 µg/L)		50 (69)	81(89)	80 (95)	75 (72)	68(89)	17/18 (94)	39/51 (76)		27 (77)
Ferritine glycosylée ≤20%		52 (72)						28/37 (76)		21/27 (78)
Facteur rhumatoïde négatif	58(94)	71 (99)			99 (95)	72(95)	57 (93)	49/49 (100)		35 (100)
ACAN négatifs	55(89)	66 (92)			104(100)	69(91)	55 (90)	48/52 (92)		28/33 (85)

Valeurs exprimées en nombre (pourcentages), médiane [min-max], ou positifs/testés

ACAN : Anticorps antinucléaires ; HSMG : hépatosplénomégalie

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Caractéristiques et intérêts de la TEP-TDM dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Still de l'Adulte : à propos de 35 cas

Introduction

Alors que le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte (MSA) implique l'exclusion des diagnostics différentiels, les caractéristiques et la place de la tomographie par émission de positons au 18F-Fluorodéoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM) dans la prise en charge de la MSA restent mal connues.

Méthodes

Etude rétrospective incluant des patients de 4 centres, remplissant les critères de Yamaguchi ou de Fautrel, ayant eu une TEP-TDM au cours d'une MSA active. L'étude a considéré 3 profils évolutifs : monocyclique, polycyclique, chronique.

Résultats

Trente-cinq patients ont été inclus. Au moment de la TEP-TDM, les critères de Yamaguchi étaient remplis dans 23 cas sur 29 évaluables. La TEP-TDM montrait un hypermétabolisme ostéomédullaire (74,3%), ganglionnaire (74,3%), splénique (48,6%). Seuls 3 patients avaient un hypermétabolisme articulaire. Les intensités de fixation étaient proches de pathologies malignes. La TEP-TDM guidait une biopsie ganglionnaire ou ostéomédullaire chez 20 patients (57,1%). L'intensité de l'hypermétabolisme ostéo-médullaire, splénique et ganglionnaire semblait corrélée à l'activité de la maladie. Une TEP-TDM anormale au niveau des ganglions cervicaux et un âge ≥ 60 ans étaient des facteurs prédictifs d'une évolution monocyclique.

Conclusion

L'intérêt clinique de la TEP-TDM ne réside pas dans le diagnostic direct mais dans l'aide à l'élimination des diagnostics différentiels, par la recherche de leur signature scintigraphique et par l'orientation des biopsies. La TEP pourrait avoir un intérêt dans le suivi et la prédiction du profil évolutif de la maladie.

Mots-clés : Maladie de Still de l'adulte, 18F-FDG TEP-TDM

Characteristics and clinical value of 18F-FDG PET/CT in the management of Adult onset Still's disease: a 35 cases study

Background

While the diagnosis of adult-onset Still's disease (AOSD) involves the exclusion of differential diagnoses, the characteristics and value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography coupled with CT (PET/CT) in the management of AOSD remain poorly known.

Methods

Our retrospective study included patients from 4 centres, meeting Yamaguchi or Fautrel criteria, who had a PET/CT during an active AOSD. The study considered 3 clinical courses: monocyclic, polycyclic, chronic.

Results

Thirty-five patients were included. At the time of PET/CT, the Yamaguchi criteria were met in 23 of 29 evaluable cases. PET/CT showed bone marrow (74.3%), lymph node (74.3%), and splenic (48.6%) FDG uptake. Only 3 patients had joint hypermetabolism. Uptake values were close to malignant pathologies. PET/CT guided lymph node or bone marrow biopsy in 20 patients (57.1%). The intensity of bone marrow, splenic and lymph node hypermetabolism appeared to be correlated with disease activity. Abnormal PET/CT in the cervical lymph nodes and age ≥ 60 years were predictive factors for monocyclic evolution.

Conclusion

The clinical value of PET/CT is not in direct diagnosis but in helping to exclude differential diagnoses, by searching for their scintigraphic signature and guiding biopsies. PET/CT may have a utility in disease monitoring and in predicting disease's outcomes.

Keywords : Adult-onset Still's disease, 18F-FDG PET/CT

