

CLINIQUE/CLINICS

Maladie de Still en Afrique subsaharienne à travers dix observations du service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Libreville (Gabon)

Still's disease in sub-Saharan Africa through ten observations from the internal medicine department of Libreville University Hospital (Gabon)

Josaphat IBA BA*, Annick MFOUMOU, Ingrid NSENG-NSENG ONDO,
Arthur KANGANGA EKOMY, Léonie Esther LEDAGA LENTOMBO, Marielle IGALA,
Ulrich Davy KOMBILA, Jean Bruno BOGUIKOUMA

RÉSUMÉ **Introduction.** La maladie de Still (MS) est une affection inflammatoire systémique rare, plus fréquente dans la population infantile. Dans la forme de l'adulte, elle peut être primitive ou la résurgence de forme infantile. Nous rapportons 10 observations de maladie de Still dans la population gabonaise dans le but de confirmer son existence dans ce pays, et d'en rechercher les particularités.

Matériel et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique réalisée dans le service de médecine interne du CHU de Libreville du 01/12/2003 au 31/12/2021, et prenant pour support les dossiers de patients hospitalisés dans ce service et/ou suivis en ambulatoire. Les patients retenus répondaient aux critères de Yamaguchi et Fautrel. Les données épidémiologiques, socio-économiques, cliniques, biologiques, morphologiques, immunologiques, thérapeutiques, évolutives, et saisonnières ont été détaillées.

Résultats. Dix patients (4 hommes et 6 femmes), majoritairement des étudiants de 22 ans d'âge moyen ont été inclus. Le délai du diagnostic de la MS était de 31,3 mois avec, au premier plan, la fièvre dans 100 % des cas, l'atteinte articulaire et cutanée dans 80 % des cas et ORL dans 70 % des cas. Un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose à prédominance neutrophile, des signes hépatiques, et une hyperferritinémie coexistaient avec un bilan immunologique toujours négatif. La corticothérapie (n=10) couplée au méthotrexate per os d'emblée (n=1), ou lors de corticorésistance (n=4) était de règle. Nous déplorons le décès d'un patient et un perdu de vue.

Discussion et conclusion. Le mode de présentation de la MS est comparable à celui dans la population caucasienne sur le plan clinique et biologique. Toutefois, notre étude confirme le faible nombre d'atteintes hépatiques, ganglionnaires et cardiaques, qui nécessiterait d'être confortée par d'autres études sur une cohorte plus importante. Le coût élevé de cette affection qui constitue un diagnostic d'exclusion peut en partie expliquer les difficultés de diagnostic de la MS.

Mots clés : Maladie de Still, Hyperferritinémie, Corticothérapie, Méthotrexate, Libreville, Gabon, Afrique subsaharienne

ABSTRACT **Introduction.** Still's Disease (SD) is a rare systemic inflammatory disorder that is most common in children. In the adult form, it can be primary or the resurgence of an infantile form. We report 10 observations of Still's disease in the Gabonese population, with the aim of confirming its existence in this country and studying its specific features.

Material and methods. This was a retrospective, descriptive and analytical study carried out in the Internal Medicine Department of the CHU of Libreville from 1.12.2003 to 31.12.2021, using the records of patients hospitalized in this department and/or followed up on an outpatient basis. The selected patients fulfilled the Yamaguchi and Fautrel criteria. Epidemiologic, socioeconomic, clinical, biological, morphologic, immunologic, therapeutic, evolutionary and seasonal data were detailed.

Results. Ten patients (4 men and 6 women), mostly students with a mean age of 22 years, were included. The time to diagnosis of SD was 31.3 months, with fever in 100% of cases, joint and skin involvement in 80%, and ENT involvement in 70%. An inflammatory syndrome, predominantly neutrophilic hyperleukocytosis, hepatic signs, and hyperferritinemia coexisted with an immunologic work-up that was always negative. Corticosteroid therapy (n=10) combined with per os methotrexate from the beginning (n=1) or in cases of corticoresistance (n=4) was the rule. One patient died and one was lost to follow-up.

Discussion and conclusion. The clinical and biological presentation of SD is comparable to that of the Caucasian population. However, our study confirms in the low incidence of liver, lymph node and heart damage, which needs to be confirmed by other studies in a larger cohort. The high cost of this disease, which is a diagnosis of exclusion, may partly explain the difficulties in diagnosing SD.

Key Words: Still's disease, Hyperferritinemia, Corticotherapy, Methotrexate, Libreville, Gabon, Sub-Saharan Africa

Introduction

La maladie de Still (MS) est un rhumatisme inflammatoire systémique rare, d'étiologie inconnue, à début infantile, sans caractère familial, pouvant survenir ou se réactiver à l'âge adulte. Elle a été décrite pour la première fois en 1987 par le pédiatre anglais Georges Frederick Still [17] devant l'existence de polyarthrites séronégatives, non érosives, ne répondant pas aux critères classiques de la polyarthrite rhumatoïde. En 1971, Bywaters, interniste anglais, émettait l'hypothèse d'une entité clinique similaire chez 14 jeunes adultes présentant un tableau clinique semblable à celui de la forme systémique des arthrites juvéniles [2]. Les nouvelles recommandations européennes en 2023, présentées au congrès de l'EULAR (*European League of Associations for Rheumatism*) [8], considèrent que la forme pédiatrique et la forme de l'adulte représentent une seule et même entité, qu'il convient de nommer « maladie de Still ». Le diagnostic de MS repose sur les critères de Yamaguchi de 1992 [19], révisés par Fautrel *et al.* en 2002 [9]. L'association fièvre hectique, arthralgies et/ou arthrites, rash cutané, et hyperferritinémie > 1 000 ng/l, est habituellement suggestive de la maladie, après l'exclusion préalable d'une étiologie infectieuse, tumorale ou inflammatoire. En Afrique subsaharienne, la MS (comme de façon générale les maladies auto-immunes) demeure peu connue des praticiens, ce qui peut expliquer les données parcellaires dans cette région. Nous rapportons 10 observations de MS dans la population gabonaise pour confirmer l'existence de cette maladie dans ce pays, et en rechercher les particularismes.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, analytique et monocentrique réalisée dans le service de médecine interne du CHU de Libreville sur une période de 18 ans, du 01/12/2003 au 31/12/2021. Elle a pris pour support les dossiers de patients hospitalisés dans le service et/ou suivis en ambulatoire. Tous les patients inclus devaient avoir d'une part, un diagnostic de MS répondant aux critères de Yamaguchi *et al.* [19] et/ou de Fautrel *et al.* [9] (Tableau I), réalisé en cours d'hospitalisation ou en ambulatoire, et avoir d'autre part fait l'objet d'un suivi. Les dossiers incomplets et les patients ne répondant pas aux précédents critères, étaient exclus. Les variables de l'étude détaillaient les données épidémiologiques, socio-économiques

Introduction

Still's disease (SD) is a rare systemic inflammatory rheumatic disease of unknown etiology, with infantile onset and no familial features, which may manifest or reactivate in adulthood. It was first described in 1987 by the English pediatrician Georges Frederick Still [17], who observed a seronegative, non-erosive polyarthritis that did not meet the classic criteria for rheumatoid arthritis. In 1971, Bywaters, an English internist, hypothesized a similar clinical entity in 14 young adults with a clinical picture similar to the systemic form of juvenile arthritis [2]. New European recommendations in 2023, presented at the EULAR (European League of Associations for Rheumatism) Congress [8], consider the pediatric and adult forms to be a single entity called "Still's disease". The diagnosis is based on the 1992 Yamaguchi criteria [19], revised by Fautrel *et al.* in 2002 [9]. The combination of hectic fever, arthralgia and/or arthritis, rash, and hyperferritinemia > 1,000 ng/L is usually suggestive of the disease, after exclusion of infectious, tumoral, or inflammatory etiologies. In sub-Saharan Africa, SD (and autoimmune diseases in general) remains poorly understood by practitioners, which may explain the paucity of data in this region. We report 10 observations of SD in the Gabonese population to confirm the existence of this disease in this country and to study its peculiarities.

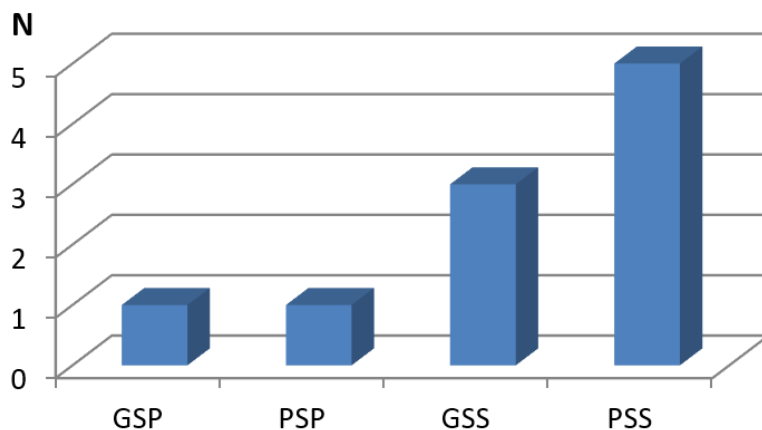
Material and methods

This is a retrospective, descriptive, analytical and monocentric study carried out in the Internal Medicine Department of the CHU of Libreville over a period of 18 years, from 12/01/2003 to 12/31/2021. It was based on the records of patients admitted to the department and/or followed up in the outpatient clinic. All patients included had to be diagnosed with SD according to the criteria of Yamaguchi *et al.* [19] and/or Fautrel *et al.* [9] (Table I), either during hospitalization or as an outpatient, and had to be followed up. Incomplete records and patients who did not meet the above criteria were excluded. Study variables detailed epidemiologic, socioeconomic (identity, age, sex, occupation), clinical (fever, skin, joint and ENT

(identité, âge, sexe, profession), cliniques (fièvre, atteinte cutanée, articulaire et ORL), biologiques (NFS, CRP, transaminases), morphologiques (en fonction de l'orientation), immunologiques (autoanticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïdes), thérapeutiques (antalgiques, et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticothérapie, immunosuppresseurs), évolutives (suivi, perdu de vue, décès), et saisonnières (en précisant la saison du diagnostic : grande saison sèche, de mai à septembre, petite saison sèche, de décembre à janvier, grande saison des pluies, de février à avril, et petite saison des pluies, d'octobre à novembre). Toutes les données étaient répertoriées sur une fiche de recueil de données, saisies à l'aide du logiciel Epi Info. Les données quantitatives étaient décrites à l'aide de moyenne et de médiane, et les données qualitatives à l'aide d'effectifs et de pourcentages.

Résultats

Dix patients (4 hommes et 6 femmes), de 26 ans d'âge médian (interquartiles IQ : 12-33; extrêmes : 2 et 45 ans) ont été inclus dans l'étude. L'âge médian chez les adolescents était de 11 ans (IQ : 10-12; extrêmes : 2 et 13 ans). Chez les adultes, l'âge médian était de 28 ans (IQ : 23-39; extrêmes : 19 et 45 ans). La tranche d'âge supérieur ou égal à 23 ans représentait 70 % de la population d'étude. La population estudiantine au sens large (élèves + étudiants) prédominait avec 6 cas, suivie des patients sans emploi (n=3), et de salariés (n=1). Une patiente signalait une tante avec polyarthrite rhumatoïde, et une seconde un asthme allergique dans une forme infantile. Huit cas ont été diagnostiqués en saison sèche (Fig. 1).



involvement), biological (CBC, CRP, transaminases), morphologic (according to orientation), immunologic (antinuclear autoimmune immunologic (antinuclear autoantibodies, rheumatoid factors), therapeutic (analgesics and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid therapy, immunosuppressants), evolutionary (follow-up, loss of vision, death), and seasonal (specifying the season of diagnosis: Long dry season, May to September; Short dry season, December to January; Long rainy season, February to April; Short rainy season, October to November). All data were recorded on a data collection sheet and entered using Epi Info software. Quantitative data were described using mean and median, and qualitative data were described using numbers and percentages.

Results

Ten patients (4 males and 6 females) with a median age of 26 years (IQ interquartile range: 12-33; extremes: 2 and 45 years) were included in the study. In adolescents, the median age was 11 years (IQ: 10-12; extremes: 2 and 13 years). In adults, the median age was 28 years (IQ: 23-39; extremes: 19 and 45 years). Those aged 23 years and over accounted for 70% of the study population. The student population in the broad sense (pupils + students) predominated with 6 cases, followed by unemployed patients (n=3) and employed patients (n=1). One patient reported an aunt with rheumatoid arthritis, and a second patient reported allergic asthma in an infantile form. Eight cases were diagnosed during the dry season (Fig. 1).

GSP: Grande saison des pluies; PSP: Petite saison des pluies; GSS: Grande saison sèche; PSS: Petite saison sèche
GSP: Long rainy season; PSP: Short rainy season; GSS: Long dry season; PSS: Short dry season

Figure 1 : Période saisonnière de diagnostic

Figure 1: Seasonal diagnostic period

Sur le plan clinique, les données pertinentes se résumaient à une fièvre présente chez tous les patients, une atteinte articulaire et cutanée chez 8 d'entre eux, et une atteinte ORL chez 7 patients (Tableau II). Le délai diagnostique moyen de la MS était de 940 jours (extrêmes: 7 et 7 300 jours), avec un diagnostic inférieur ou égal à 14 jours chez 5 patients.

Sur le plan biologique, une leucocytose existait chez 8 patients (taux moyen de 25 500/mm³, extrêmes: 7 500 et 60 000, médiane: 32 500/mm³) avec une prédominance de neutrophiles (9 cas), couplée à une anémie constante. Il existait un syndrome inflammatoire dans tous les cas où la CRP avait été réalisée (n=5), une perturbation du bilan hépatique chez 2 des 5 patients chez lesquels elle a été recherchée, et une hyperferritinémie dans 9 cas avec une moyenne de 23,3 N (extrêmes: normal et 9,6 N, médiane 3,7 N) (Tableau III). Les données morphologiques confirmaient une atteinte des séreuses dans 4 cas sur 7, chez les patients dont le bilan morphologique a été réalisé, une absence d'atteinte cardiaque et radiologique osseuse, et un tableau de polyadénopathies infra et centimétriques chez un patient (Tableau IV). Le bilan immunologique était négatif chez tous les patients, détaillé dans le Tableau V. Sur le plan thérapeutique, tous les patients avaient bénéficié d'une corticothérapie à base de prednisone (1 mg/kg/jour), précédée dans 3 cas de bolus de méthylprednisolone, couplé à du méthotrexate *per os* d'emblée chez un patient, ou en cas de corticorésistance (n=4) à la dose de 0,3 mg/kg/semaine soit 15 à 20 mg/semaine (Tableau VI), permettant une issue favorable chez 8 patients. Dans aucun cas, nous n'avons pu sevrer les patients en corticothérapie, avec une dose minimale efficace d'entretien journalière de 7,5 à 10 mg. Nous déplorons un décès en réanimation par syndrome d'activation lympho-histiocytaire (altération de l'état général fébrile, pancytopenie arégénérative, hyperferritinémie, augmentation de lactate déshydrogénase (LDH), et hémophagocytose au myélogramme), et un patient perdu de vue après 6 mois de suivi régulier malgré un contrôle satisfaisant sous traitement médical.

Clinically relevant data were fever in all patients, joint and skin involvement in 8 patients, and ENT involvement in 7 patients (Table II). The mean time to diagnosis of SD was 940 days (extremes: 7 and 7,300 days), with a diagnosis of 14 days or less in 5 patients.

Biologically, 8 patients had leukocytosis (mean 25,500/mm³, range 7,500 to 60,000, median 32,500/mm³), with neutrophils predominating (9 cases), associated with persistent anemia. An inflammatory syndrome was present in all cases in which CRP was performed (n=5), liver dysfunction in 2 of the 5 patients in whom it was performed, and hyperferritinemia in 9 cases with a mean of 23.3 N (extremes: normal and 9.6 N, median 3.7 N) (Table III). Morphologic data confirmed serosal involvement in 4 of 7 cases, absence of cardiac and bone radiologic involvement in patients who underwent morphologic examination, and infra- and centimetric polyadenopathy in one patient (Table IV). Immunologic tests were negative in all patients, as shown in Table V. Therapeutically, all patients received prednisone-based corticosteroids (1 mg/kg/day), preceded in 3 cases by a methylprednisolone bolus, coupled with immediate *per os* methotrexate in one patient or, in case of corticoresistance (n=4), at a dose of 0.3 mg/kg/week, i.e. 15 to 20 mg/week (Table VI), resulting in a favorable outcome in 8 patients. In no case were we able to wean patients off corticosteroids with a minimum effective daily maintenance dose of 7.5 to 10 mg. One patient died in the intensive care unit due to lymphohistiocytic activation syndrome (altered febrile general condition, areregenerative pancytopenia, hyperferritinemia, elevated lactate dehydrogenase (LDH), and hemophagocytosis on myelogram), and one patient was lost to follow-up at 6 months despite satisfactory control with medical treatment.

Maladie de Still en Afrique subsaharienne à travers dix observations du service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Libreville (Gabon)
Still's disease in sub-Saharan Africa through ten observations from the internal medicine department of Libreville University Hospital (Gabon)

Tableau I : Critères de Yamagushi et de Fautrel de la maladie de Still
Table I: Yamagushi and Fautrel criteria for Still's disease

Critères de Yamagushi (1992) / Yamagushi criteria (1992)	Critères de Fautrel (2002) / Fautrel criteria (2002)
Critères majeurs / Major criteria	
1. Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, depuis une semaine ou plus / Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$, for a week or more	1. Pics fébriles $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / Fever peaks $\geq 39^{\circ}\text{C}$
2. Arthralgies depuis 2 semaines ou plus / Arthralgia for 2 weeks or more	2. Arthralgies ou arthrites / Arthralgia or arthritis
3. Rash cutané typique / Typical skin rash	3. Érythème transitoire ou fugace / Transient or fleeting erythema
4. Leucocytose $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ avec polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$ / Leukocytosis $\geq 10,000/\text{mm}^3$ with neutrophils $\geq 80\%$	4. Pharyngite / Pharyngitis
	5. Polynucléaires neutrophiles $\geq 80\%$ / Neutrophils $\geq 80\%$
	6. Fraction glycosylée de la ferritine sérique $\leq 20\%$ / Glycosylated serum ferritin fraction $\leq 20\%$
Critères mineurs / Minor criteria	
1. Pharyngite ou mal de gorge / Pharyngitis or sore throat	1. Rash typique / Typical rash
2. Lymphadénopathie ou splénomégalie / Lymphadenopathy or splenomegaly	2. Leucocytose $\geq 10\,000/\text{mm}^3$ / Leukocytosis $\geq 10,000/\text{mm}^3$
3. Élévation des transaminases / Elevated transaminases	
4. Absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires / Absence of rheumatoid factor or antinuclear antibodies	
Critères d'exclusion / Exclusion criteria	
1. Absence d'infection (notamment sepsis profond et infection à EBV) / Absence of infection (including deep sepsis and EBV infection)	Aucun / None
2. Absence de néoplasie (notamment de lymphome) / Absence of neoplasia (especially lymphoma)	
3. Absence de maladie inflammatoire (notamment de périartérite noueuse) / Absence of inflammatory disease (especially periarteritis nodosa)	
Diagnostic compatible: pour au moins 5 critères dont 2 critères majeurs et pas de critères d'exclusion / Compatible diagnosis: for at least 5 criteria including 2 major criteria and no exclusion criteria	Diagnostic compatible: pour 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs / Compatible diagnosis: for 4 major criteria or 3 major and 2 minor criteria

Tableau II : Données cliniques des patients

Table II: Clinical data of patients

Mois et année de diagnostic / Month and year of diagnosis	12-2003	09-2009	10-2009	01-2013	01-2018	12-2018	05-2019	12-2020	04-2021	09-2021	Synthèse / Synthesis
Statut socio-économique / Socio-economic status	Lycéen / High school student	Lycéenne / High school female student	Salarié / Employee	Étudiante / Female student	Sans / Without	Élève / Student	Sans / Without	Sans / Without	Élève / Student	Lycéen / High school student	
Antécédents / Case history	Sans / Without	Asthme (enfance), atopie familiale / Asthma (childhood), familial atopy	HTA	Sans / Without	Sans / Without	Sans / Without	Angines à répétition (enfance) / Recurrent tonsillitis (childhood)	Sans / Without	Sans / Without	Sans / Without	Histoire immuno / immuno history Sans 80 % - Without 80% / Avec 20 % - With 20% /
Âge / Age	23 ans / years	12 ans / years	45 ans / years	23 ans / years	33 ans / years	10 ans / years	39 ans / years	2 ans / years	13 ans / years	19 ans / years	
Sexe / Gender	H / M	F / F	F / F	F / F	F / F	H / M	F / F	H / M	F / F	H / M	4H+6F / 4M+6F
Fièvre / Fever	40° Oui / Yes	40° Oui / Yes	39°5 Oui / Yes	39°7 Oui / Yes	Oui / Yes	39-40° Oui / Yes	39°7 Oui / Yes	Oui + convulsions / Yes + convulsions	Oui (au long cours) / Yes (long-term)	Oui / Yes	100 %
Atteinte articulaire / Joint involvement	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui diffuse / Yes diffuse	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui diffuse / Yes diffuse			Oui / Yes	80 %

Atteinte cutanée / Skin involvement	Oui / Yess	Urticaires / Urticaria	Érythème cuisses / Thigh erythema	Érythème fugace / Fleeting erythema	Pseudo urticarienne / Urticaria- like lesions	Non / No	Érythème fugace / Fleeting erythema	Érythème fugace, lésions pseudo urticariennes / Fleeting erythema, urticaria- like lesions	Non / No	Oui / Yes	80 %
Atteinte ORL / ENT involvement	Non / No	Oui / Yes	Non / No	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yess	Oui / Yes	Non / No	Oui / Yes	70 %
Adénopathies / Adenopathy		Oui / Yes		Oui / Yes							
Hépatomégalie / Hepatomegaly				Oui / Yes					Oui / Yes		20 %
Atteinte séreuses / Serosal involvement		Ascite / Ascites				Pleurésie bilatérale / Bilateral pleurisy			Ascite + pleurésie droite / Ascites + right pleuresis	Orchite / Orchitis	
Atteinte cardiaque / Cardiac involvement	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	
Délai du diagnostic / Time to diagnosis	730 jours / days	7 jours / days	14 jours / days	305 jours / days	7 jours / days	7 jours / days	7300 jours / days	2 jours / days	Non précisé / Not specified	90 jours / days	Moyenne 940 jours / Average 940 days

H: Homme; F: Femme / M: Male; F: Female

Tableau III : Données biologiques des patients

Table III: Biological data of patients

Âge / Age	2	10	12	13	19	23	23	33	39	45	Synthèse / Synthesis
Rubrique / Items	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	
Leucocytes / Leukocytes (/mm ³)	15 460	47 950	5 700	60 000	17 900	15 000	38 000	25 200	20 800	9 120	25 547,7
Neutrophiles / Neutrophils	71,50 %	75 %	61,30 %	40 %	85 %	72 %	75 %	72 %	80%	72%	70%
Hémoglobine / Hemoglobin (g/dl)	11,6	8,6	11,8	7,5	10,5	6,1	6,7	9,7	11,3	10,3	9,3
Plaquettes / platelet (/mm ³)	361 000	671 000	344 000	492 000	408 000	495 000	252 000	452 000	193 000	275 000	374 875
CRP (mg/l)		29,5 N			8,9 N	94 N		6,25 N	81,3 N		43,9 N
LDH		3,1 N						1,3 N		1,9 N	
ASAT			N	2,2 N				N	N	2 N	
ALAT			N	2,4 N				N	N	N	
CPK	1,1 N		N	N			N	N	N	1,3 N	N
Ferritinémie / Ferritinemia	Normal sous aspirine / Normal on aspirin	29,9 N	1,6 N	1,7 N	2,6 N	40 N	99,6 N	1,4 N	4,8 N	6,5 N	23,3 N
Ferritine glycosylée / Glycosylated ferritin		8 %									

N: Nombre de fois la normale; CRP: Protéine C réactive; CPK: Créatinine phosphokinase; LDH: Lacticodéshydrogénase; ALAT: Alanine-amino-transférase; ASAT: Aspartate-amino-transférase
N: Number of times normal; CRP: C-reactive protein; CPK: Creatinine phosphokinase; LDH: Lactic dehydrogenase; ALAT: Alanine aminotransférase; ASAT: Aspartate aminotransférase

Maladie de Still en Afrique subsaharienne à travers dix observations du service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Libreville (Gabon)
 Still's disease in sub-Saharan Africa through ten observations from the internal medicine department of Libreville University Hospital (Gabon)

Tableau IV : Données morphologiques des patients
 Table IV: Morphological data of patients

Âge / Age	2 ans / years	10 ans / years	12 ans / years	13 ans / years	19 ans / years	23 ans / years	23 ans / years	33 ans / years	39 ans / years	45 ans / years	Synthèse / Synthesis
Rubrique / Items											
Rx Thorax / Thorax X-ray	Non réalisé / Not performed	Pleurésie bilatérale / Bilateral pleurisy	N	Pleurésie droite / Right pleurisy	N	Pleurésie droite / Right pleurisy	Non réalisé / Not performed	Non réalisé / Not performed	N	N	Pleurésie / Pleuresis 42,80%
Rx articulaires / Joint X-ray						N			N		N
Échocardiographie / Echocardiography					N	N			N		N
Échographie abdominale / Abdominal ultrasound			HMG	Ascite / Ascites + HMG							HMG 20%
Tomodensitométrie / Computed tomography			Poly-ADP								ADP 10%

N: Normale; HMG: Hépatomégalie; ADP: Adénopathie

N: Normal; HMG: Hepatomegaly; ADP: Adenopathy

Tableau V : Données immunologiques des patients

Table V: Immunological data of patients

Âge / Age	2	10	12	13	19	23	23	33	39	45
Rubrique / Items	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years
Anticorps antinucléaires / Antinuclear antibodies	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Anti DNA natifs / Native anti DNA			N	N	N	N		N	N	
Anticorps nucléaires solubles / Soluble nuclear antibodies			N	N		N		N	N	N
Anticorps antiphospholipides / Antiphospholipid antibodies		N	N	N						
ANCA	N		ANCA	N			N		N	
Facteur rhumatoïde / Rheumatoid factor	N	N							N	
Anti-CCP			N						N	N

N: Négatif ANCA: Autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des neutrophiles; Anti-CCP: Anticorps anti peptides cycliques citrulinés

N: Negative ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies; Anti-CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide

Tableau VI : Données thérapeutiques des patients

Table VI: Therapeutic data of patients

Âge / Age	2	10	12	13	19	23	23	33	39	45
Rubrique / Items	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years	ans / years
Bolus de MP IV (x 3 jours) / Bolus of MP IV (x 3 days)	480 mg				40 mg		750 mg	120 mg		
Prednisone per os/ Per os prednisone	0,7 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j
Méthotrexate per os / Per os methotrexate	15 mg/ semaine / mg/week									
Aspirine Per os / Per os Aspirin	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No
AINS / NSAID						Oui				
Récurrences / Recurrences	CR 15 mg	Non / No	Non / No	Non / No	Non / No	CR 15 mg	Oui+DCD / Yes+DCD	CR 15 mg	Non / No	CR 30 mg
Perdu de vue / Lost to follow-up		Oui / Yes			Oui / Yes				Oui / Yes	

mg: Milligramme; kg: Kilogramme; DCD: Patient décédé; CR: Corticorésistance; MP iv: Méthyl prednisolone intraveineux; PO: per os; AINS: Anti inflammatoire non stéroïdien
mg: Milligram; kg: Kilogram; DCD: Patient deceased; CR: Corticoresistance; MP iv: Intravenous methyl prednisolone; PO: per os; NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug

Discussion

La MS demeure certainement sous-estimée en Afrique subsaharienne devant le peu d'observations retrouvées, contrastant avec une absence de prédisposition génétique clairement établie de la maladie [11]. En effet, les données disponibles sont surtout issues de populations caucasiennes ou asiatiques et il n'existe que très peu de données dans la population noire ou d'ascendance africaine. À cela, il faut rajouter le coût élevé du bilan concourant au diagnostic de la maladie dans un continent où le système d'assurance maladie n'est pas encore établi pour le plus grand nombre. Le Gabon a la chance de bénéficier d'une assurance maladie nationale depuis 2007 prenant 80 % du coût de prise en charge ambulatoire et hospitalière [14], ce qui nous a permis d'aboutir au diagnostic de maladie de Still. Dans l'itinéraire diagnostique des patients, nous n'avons pas retrouvé de consultation chez des tradithérapeutes, dont le traitement est à base de scarifications et de décoctions traditionnelles. La MS constitue un diagnostic d'exclusion, imposant avant d'être évoquée, d'écarter préalablement une étiologie infectieuse, tumorale et auto-immune.

La MS provoque une inflammation systémique, au stade précoce de la maladie ou lors de rechutes et de récurrences, résultant de l'activation et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'interleukine (IL)-1, d'IL-18 et d'IL-6 [4,10,13]. Neuf de nos patients (un étant lors du diagnostic sous acide acétylsalicylique) avaient une hyperferritinémie comme classiquement retrouvée dans cette maladie. Ce taux très élevé de ferritine (mais également d'IL-8, IL-6, IL-18 et TNF- α) rend compte d'une activation marquée des macrophages lesquels, lorsqu'ils sont activés, synthétisent de l'IL-18 qui jouerait un rôle clé dans la pathogénie de la maladie [1].

De façon générale, pour les mêmes critères diagnostics [19], type d'étude (rétrospective), et type de population [5,16], notre population demeure plus jeune que celle observée par d'autres auteurs au Cameroun, où l'âge moyen des patients est de 28 ans [16], au Sénégal où il est de 43 ans [5] et en Tunisie où il est de 35,4 ans [3]. Deux patients sur 3 sont diagnostiqués avant 40 ans [15], alors que notre série en compte 9 sur 10. Dans 10 à 15 % des cas, la MS peut être la résurgence d'une maladie de Still de l'enfance. Nous n'avons pas eu dans l'histoire de nos patients, d'observation de MS survenue dans l'enfance, qui aurait pu faire évoquer cette résurgence de forme infantile. Nous retrouvons 8 observations sur 10 de MS en saison

Discussion

SD is certainly underestimated in sub-Saharan Africa, given the paucity of observations and the absence of a clearly established genetic predisposition to the disease [11]. In fact, the available data are mainly from Caucasian or Asian populations, and there are very few data from the black population or people of African descent. This is compounded by the high cost of the work-up required to diagnose the disease in a continent where health insurance is not yet widely available. Gabon is fortunate to have a national health insurance since 2007 that covers 80% of the cost of outpatient and inpatient treatment [14], which allowed us to diagnose Still's disease. In the diagnostic itinerary of our patients, we did not find any consultations with traditional healers, whose treatment is based on scarification and traditional decoctions. SD is a diagnosis of exclusion, requiring the exclusion of infectious, tumor and autoimmune etiologies.

SD causes systemic inflammation, in the early stages of the disease or during relapses and recurrences, resulting from the activation and secretion of pro-inflammatory cytokines, especially interleukin (IL)-1, IL-18 and IL-6 [4,10,13]. Nine of our patients (one on acetylsalicylic acid at diagnosis) had hyperferritinemia, as is classically seen in this disease. This very high level of ferritin (as well as IL-8, IL-6, IL-18 and TNF- α) reflects a marked activation of macrophages, which, when activated, synthesize IL-18, which is thought to play a key role in the pathogenesis of the disease [1].

In general, for the same diagnostic criteria [19], type of study (retrospective) and type of population [5,16], our population remains younger than that observed by other authors in Cameroon, where the mean age of patients is 28 years [16], in Senegal, where it is 43 years [5], and in Tunisia, where it is 35.4 years [3].

Two out of three patients are diagnosed before the age of 40 [15], compared to 9 out of 10 in our series. In 10-15% of cases, MS may be the recurrence of childhood Still's disease. In our patients' histories, we did not observe any cases of childhood-onset Still's disease that could have led to the relapse of an infantile form. We found 8 out of 10 cases of MS in the dry season, but the seasonal influence on the onset of this disease has never been studied in sub-Saharan Africa.

Currently, there is a consensus among scientific societies that adult and juvenile forms of MS are the same disease with the same clinical

sèche, mais l'influence saisonnière sur l'apparition de cette maladie n'a jamais été étudiée en Afrique subsaharienne.

Actuellement, les sociétés savantes s'accordent pour retenir la MS de l'adulte et sa forme juvénile comme une seule et même maladie, avec une même présentation clinique [8]. On distingue les MS à tropisme articulaire et les MS avec atteinte systémique. Sur le plan clinique, la MS se caractérise par une triade associant : a) fièvre élevée et hectique, b) éruption cutanée évanescence, et c) atteinte articulaire à type d'arthralgies ou d'arthrites. La fièvre d'allure septique avec frissons demeure une constante dans les études d'Afrique subsaharienne [5,16], de même que l'atteinte articulaire (8 cas dans notre série), cutanée (8 cas) et ORL, retrouvée chez 7 de nos patients. Dans sa forme typique, l'atteinte cutanée au cours de la maladie de Still associe sur peau caucasienne de petites macules ou maculo-papules, de couleur rose saumonée, non prurigineuses, fugaces, siégeant à la racine des membres et apparaissant au moment des poussées fébriles. Cette atteinte cutanée est plus difficile à mettre en évidence sur peau noire, et peut prendre à défaut mêmes des spécialistes aguerris (Fig. 2). Ceci pourrait expliquer le faible nombre d'atteintes cutanées retrouvées dans la série de Singwe-Ngandeu *et al.* de 16,6% [16].

Nous notons dans notre série d'une part une plus faible prévalence des atteintes hépatiques et ganglionnaires (rattachées à la MS devant leur régression sous corticothérapie), et, d'autre part, une absence d'atteinte cardiaque. Ces atteintes sont pourtant fréquentes au cours de la MS.

presentation [8]. A distinction is made between joint-tropic SD and SD with systemic involvement. Clinically, SD is characterized by a triad of a) high fever, b) transient rash, and c) joint involvement with arthralgia or arthritis. Septic fever with chills remains a constant in studies from sub-Saharan Africa [5,16], as does joint involvement (8 cases in our series), skin involvement (8 cases), and ENT involvement, which was found in 7 of our patients. In its typical form, skin involvement in Still's disease is associated with small macules or maculopapules on Caucasian skin, salmon pink in color, nonpruritic, transient, located on the roots of the limbs, and appearing at the time of febrile flare-ups. This skin condition is more difficult to recognize in black skin and may surprise even experienced specialists (Fig. 2). This may explain the low incidence of skin involvement found in the series of Singwe-Ngandeu *et al.* (16.6%) [16]. In our series, we note, on the one hand, a lower prevalence of liver and lymph node involvement (attributed to SD in view of their regression under corticosteroid therapy) and, on the other hand, an absence of cardiac involvement. However, these disorders are common in SD.

Biologically, no disturbances are specific to SD, but three are highly suggestive: 1) an inflammatory syndrome, 2) neutrophil hyperleukocytosis and 3) hyperferritinemia with a glycosylated fraction below 20%. In the normal state, the glycosylated form represents 60-80% of the circulating form. In Still's disease, the percentage of the glycosylated fraction is lower than in other inflammatory and auto-inflammatory diseases [7]. This fraction appears lower in the active phase, but also during phases of remission. The combination of hyperferritinemia 5 times higher than normal, coupled with a glycosylated fraction < 20%, corresponds to a specificity of 93% and a sensitivity of 40% for Still's disease [18]. Unfortunately, in our study, due to its high cost compared with patients' financial possibilities, this biological marker could only be assayed in one patient. It therefore seems to us that the criteria of Yamaguchi *et al.* [19] are more accessible for the diagnosis of MS in sub-Saharan Africa than those of Fautrel *et al.* [9].

In terms of treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are effective in MS in children, appear to be effective in only 20% of adults with SD in European series [12]. For this reason, we opted for isolated corticosteroid therapy, which could be combined with methotrexate. Corticosteroid therapy was used at a dose of 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone in all our patients, with the introduction of methotrexate at a dose



Figure 2 : Lésions cutanées de maladie de Still sur peau noire
Figure 2: Skin lesions of Still's disease on black skin

Biologiquement, aucune perturbation n'est spécifique de la MS, mais trois sont très évocatrices: 1) un syndrome inflammatoire, 2) une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et 3) une hyperferritinémie avec une fraction glycosylée inférieure à 20%. À l'état normal, la forme glycosylée représente 60 à 80% de la forme circulante. Au cours de la maladie de Still, le pourcentage de la fraction glycosylée est plus bas comparé aux autres pathologies inflammatoires et auto-inflammatoires [7]. Cette fraction apparaît diminuée en phase active mais aussi durant les phases de rémission. La combinaison hyperferritinémie 5 fois supérieure à la normale, couplée à une fraction glycosylée < 20% correspond à une spécificité de 93% et une sensibilité de 40% pour la maladie de Still [18]. Malheureusement, dans notre étude, du fait de son coût élevé par rapport aux possibilités financières des patients, ce marqueur biologique n'a pu être dosé que chez un seul patient. De ce fait, il nous semble que les critères de Yamaguchi *et al.* [19], demeurent plus accessibles pour le diagnostic de MS en Afrique subsaharienne que ceux de Fautrel *et al.* [9].

Sur le plan thérapeutique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), efficaces dans la MS chez l'enfant, ne semblent efficaces que chez 20% des adultes atteints de MS dans les séries européennes [12]. C'est pourquoi notre choix s'est tourné d'emblée vers une corticothérapie isolée pouvant être associée au méthotrexate. La corticothérapie a été utilisée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone chez tous nos patients, avec introduction de méthotrexate à la dose de 0,3 mg/kg/jour, dans un but d'épargne cortisonique, mais également dans les atteintes articulaires du fait de son efficacité démontrée, en cas de corticorésistance (4/10 patients). Les récurrences sont moins importantes lorsque le méthotrexate est d'emblée associé à la corticothérapie (8% dans la série de Diallo *et al.*) [5]. En cas d'échec thérapeutique, la discussion se porte sur l'instauration de biothérapies. Ces thérapeutiques, quoique novatrices et très efficaces, trouvent leurs limites en Afrique subsaharienne du fait de leur coût élevé d'une part, et de la résurgence de tuberculose qu'elles engendrent dans un continent où cette affection sévit à l'état d'endémie, d'autre part [6].

Dans tous les cas, nos patients n'ont pas pu être sevrés des thérapeutiques (corticothérapie et méthotrexate). Quatre de nos patients ont présenté une corticorésistance imposant l'adjonction de méthotrexate, et nous déplorons un décès par syndrome d'activation lympho-histiocytaire.

of 0.3 mg/kg/day, for the purpose of cortisone sparing, but also for joint involvement, given its proven efficacy in cases of corticoresistance (4/10 patients). Recurrences are less frequent when methotrexate is combined with corticosteroid therapy (8% in the series by Diallo *et al.*) [5]. In the event of therapeutic failure, discussion turns to the introduction of biotherapies. Although innovative and highly effective, these therapies have their limits in sub-Saharan Africa, due to their high cost and the resurgence of tuberculosis that they engender in a continent where the disease is endemic [6].

In all cases, our patients could not be weaned from corticosteroids and methotrexate. Four of our patients developed corticosteroid resistance, requiring the addition of methotrexate, and one died of lymphohistiocytic activation syndrome.

Conclusion

Les données de la MS en Afrique subsaharienne demeurent parcellaires. Notre préférence pour le diagnostic va vers les critères de Yamagushi *et al.* [19]. Notre étude confirme un faible nombre d'atteinte hépatique et ganglionnaire, ainsi qu'une absence d'atteinte cardiaque. Elle nécessite d'être confortée par d'autres études sur une cohorte plus importante. De même, la fréquence du diagnostic en saison sèche (saison de faibles températures) devrait être étudiée sur une plus grande cohorte.

Source de financement

Ce travail n'a bénéficié d'aucune source de financement.

Contribution des auteurs et autrices

Iba Ba Josaphat : conception et rédaction
Mfoumou Annick Flore : rédaction et relecture
Nseng Nseng Ondo Ingrid : relecture et collecte de données
Kanganga Ekomy Arthur : recherche bibliographique, relecture
Ledaga Lentombo Léonie Esther, Igala Marielle, et Kombila Ulrich Davy : relecture
Boguikouma Jean Bruno : conception, relecture, approbation de la version finale

Liens d'intérêts

Les auteurs et autrices déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Auteurs et autrices / Authors

Josaphat IBA BA* (1), Annick MFOUMOU (1, annickflore@mfoumou@gmail.com), Ingrid NSENG-NSENG ONDO (2, ingridondo@yahoo.fr), Arthur KANGANGA EKOMY (1, arkadade@yahoo.fr), Léonie Esther LEDAGA LENTOMBO (1, ledalentombo@yahoo.fr), Marielle IGALA (1, marielgalase@yahoo.fr), Ulrich Davy KOMBILA (1, ukombika@yahoo.fr), Jean Bruno BOGUIKOUA (1, boguijb48@hotmail.com)
1. Service de médecine interne, CHU de Libreville, BP 2228, Libreville, Gabon
2. Service de rhumatologie, CHU de Libreville, BP 2228, Libreville, Gabon
Auteur correspondant : ibabajose@yahoo.fr

Conclusions

Data on SD in sub-Saharan Africa remain patchy. Our diagnostic preference is for the criteria of Yamagushi *et al.* [19]. Our study confirms a low incidence of liver and lymph node involvement and an absence of cardiac involvement. This needs to be confirmed by other studies in a larger cohort. Also, the frequency of diagnosis in the dry season (low temperature season) should be studied in a larger cohort.

Funding

No funding was provided for this work.

Authors' contributions

Iba Ba Josaphat: design and editing
Mfoumou Annick Flore: editing and proofreading
Nseng Nseng Ondo Ingrid: proofreading and data collection
Kanganga Ekomy Arthur: bibliographical research, proofreading
Ledaga Lentombo Léonie Esther, Igala Marielle, and Kombila Ulrich Davy: proofreading
Boguikouma Jean Bruno: design, proofreading, approval of final version

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests

Références / References

- Arlet JB, Le Thi Huong DB, Pouchot J, Piette JC. Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne*. 2005 Jul;26(7):549-56. doi: 10.1016/j.revmed.2004.11.021.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. 1971 Mar;30(2):121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121.
- Cheikhrouhou Abdelmoula L, Tekaya R, Ben Hadj Yahia C, Chaabouni L, Zouari R. La maladie de Still de l'adulte : à propos de 11 cas. *Tunis Med*. 2007 Jun;85(6):461-4.
- de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulfraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):589-98. doi: 10.1136/ard.2006.061853.
- Diallo S, Pouye A, Ndongo S, Fall S, Diop TM. Maladie de Still de l'adulte : étude de 10 observations sénégalaises. *Rev Rhum*. 2008;75(10-11):1105.

Maladie de Still en Afrique subsaharienne à travers dix observations du service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Libreville (Gabon)
 Still's disease in sub-Saharan Africa through ten observations from the internal medicine department of Libreville University Hospital (Gabon)

6. du Toit T, Esterhuizen TM, Tiffin N, Abulfathi AA, Reuter H, Decloedt EH. Incident tuberculosis disease in patients receiving biologic therapies in the Western Cape, South Africa from 2007 to 2018. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 30;20(1):900. doi: 10.1186/s12879-020-05624-0.
7. El Jabri Z. Maladie de Still de l'adulte à propos de 8 cas. Thèse de Médecine, 2019, n°40, Faculté de médecine et de pharmacie, université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès (Maroc).
8. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, Bracaglia C, Constantin T, Dagna L, Di Bartolo A, Feist E, Foell D, Gattorno M, Georgin-Lavialle S, Giacomelli R, Grom AA, Jamilloux Y, Laskari K, Lazar C, Minoia F, Nigrovic PA, Oliveira Ramos F, Ozen S, Quartier P, Ruscitti P, Sag E, Savic S, Truchetet ME, Vastert SJ, Wilhelmer TC, Wouters C, Carmona L, De Benedetti F. EULAR/PRReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2024 Nov 14;83(12):1614-1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851.
9. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002 May;81(3):194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003.
10. Gohar F, Kessel C, Lavric M, Holzinger D, Foell D. Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? *ArthritisResTher.* 2016 Jul 13;18:163. doi: 10.1186/s13075-016-1069-z.
11. Hachulla E. Pathologies systémiques rhumatologiques: maladie de Still de l'adulte. In: Devulder B, Hatron PY, Hachulla E, eds., *Médecine interne*, coll. Abrégés de médecine. Paris: Masson, 1996:173-176.
12. Hamidou MA, Denis M, Barbarot S, Boutoille D, Belizna C, Le Moël G. Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63 (5):605. doi: 10.1136/ard.2003.012484.
13. Jamilloux Y, Bourdonnay E, Gerfaud-Valentin M, Py BF, Lefeuvre L, Barba T, Broussolle C, Henry T, Sève P. Interleukine-1, inflammomasme et maladies auto-inflammatoires. *Rev Med Interne.* 2018 Apr;39(4):233-239. doi: 10.1016/j.revmed.2016.07.007.
14. Musango L, Inoua A. Assurance maladie obligatoire au Gabon. *World Health Report 2010, Background Paper*, 16, 47p.
15. Pouchot J, Kahn MF, Vinceneux P. Maladie de Still de l'adulte. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC (eds) *Maladies et syndromes systémiques*, 4ème édition. Paris, Médecine Sciences Flammarion, 2000:449-68.
16. Singwé-Ngandeu M, Biwolé Sida M, Kagmeni G, Nouédoui C, NgasseuNgatchou P, KokiNdombo P, MunaWFT. La Maladie de Still de l'adulte vue en rhumatologie à Yaoundé- Cameroun. *Health Sci Dis.* 2010;11(1):1-4.
17. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Oct;(259):4-10.
18. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, Bourgeois P. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1994 May;21(5):890-5.
19. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, Kashiwazaki S, Tanimoto K, Matsumoto Y, Ota T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):424-30.