



Etude CARDIOSTILL : complications cardiaques de la maladie de Still de l'adulte : appel à observations

Investigateurs principaux :

Nadine SOLIMAN

Interne DES de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Dr Stéphane MITROVIC

*Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires rares et des Amyloses (CeRéMAIA)
Institut Mutualiste Montsouris, Paris*

Dr Chloé COMARMOND

Service de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Comité de Pilotage :

Pr. Bruno FAUTREL

*Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires rares et des Amyloses (CeRéMAIA)
Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Université, Paris*

Pr. Damien SENE

Service de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pr. Ygal BENHAMOU

Service de Médecine Interne, CHU de Rouen

Pr. Sophie GEORGIN-LAVIALLE

*Service de Médecine Interne, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires rares et des Amyloses (CeRéMAIA)*

Contacts :

nadine-soliman@hotmail.fr

stephane.mitrovic@aphp.fr

chloe.comarmondortoli@aphp.fr

Rationnel scientifique :

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est un syndrome auto-inflammatoire systémique rare, de cause inconnue, sans caractère familial (1). Bien que d'évolution globalement favorable, des complications potentiellement graves peuvent survenir et mettre en jeu le pronostic vital (2). Leur

risque de survenue est difficile à évaluer en l'absence de biomarqueurs clairement validés (3). Les complications cardiaques, potentiellement graves, peuvent affecter les trois tuniques du cœur et comprennent ainsi péricardite/tamponnade, myocardite et endocardites (2).

Jusqu'à présent, ces complications cardiaques ont été rarement étudiées, et la littérature retrouve surtout des cas isolés ou de petites séries de cas (4–6), avec de rares cohortes rapportées, de faibles effectifs et « mélangées » avec d'autres complications de la maladie (7–9). En outre, si le traitement de la MSA non compliquée est relativement bien établi, comme en témoigne un PNDS récent (10), avec notamment un recours en première intention aux corticoïdes à fortes doses, et si nécessaire à une biothérapie anti-IL1 ou anti-IL-6 de façon précoce, la prise en charge des complications est moins bien codifiée, faute d'études (1,2). Un travail récent a suggéré qu'un recours précoce à une biothérapie par anti-IL1 pourrait améliorer la réponse et le pronostic (7), mais ces données demandent à être confirmées du fait du faible effectif.

Objectifs :

- Etablir la plus grande cohorte de MSA compliquée d'atteinte cardiaque décrite à ce jour.
- Décrire le profil clinique et paraclinique des patients avec MSA qui présentent une complication cardiaque, et essayer d'établir des facteurs de risque de développer une telle complication.
- Décrire le mode évolutif, et éventuellement identifier des facteurs pronostiques.
- Evaluer la réponse aux différents traitements (corticoïdes, traitements de fond conventionnels (csDMARDs) éventuels, biothérapies), afin de pouvoir définir une stratégie thérapeutique et des recommandations.

Critères d'inclusion :

- Age \geq 16 ans.
- Patient présentant une MSA « certaine » définie selon les critères de classification de Yamaguchi et/ou Fautrel (11,12) **ET** présentant au moins une des complications cardiaques suivantes :
 - o Péricardite : définie par au moins deux critères parmi une douleur thoracique typique (aiguë, soulagée par l'antéflexion), épanchement péricardique à l'échographie transthoracique, frottement péricardique, et modifications typiques de l'électrocardiogramme (élévation généralisée du segment ST généralisée) (13).
 - o Tamponnade : définie comme une péricardite avec dysfonctionnement ventriculaire dû à un épanchement compressif.
 - o Myocardite : définie par au moins deux critères parmi un taux élevé de troponine, lésion spécifique à l'IRM et dysfonctionnement du ventricule gauche (14).
 - o Endocardite non-infectieuse : défini comme une endocardite typique sur l'évaluation échographique sans maladie infectieuse prouvée et une amélioration après traitement par corticoïdes ou autres immunomodulateurs/immunosuppresseurs (csDMARDs, biothérapie).



NB : les éventuelles hypertension artérielles pulmonaires compliquant une MSA ne seront pas collectées dans ce travail, car elles font déjà l'objet d'une autre étude interactive du CRI (<http://www.cri-net.com/recherche/etudes-interactives-du-cri/showEtude.asp?ID=81428930>)

Méthodologie :

Etude observationnelle, multicentrique, rétrospective, nationale, impliquant les services de rhumatologie et médecine interne français.

Collection des données cliniques et para-cliniques sur la MSA, les complications cardiaques et le traitement selon la fiche de recueil des données en pièce jointe. Le recueil pourra être fait par l'équipe investigatrice sur la base des CRH.

Les cas de maladie de Still avec complications cardiaques seront comparés à des témoins avec maladie Still sans complication cardiaque (cas-contrôles), du même sexe et du même âge, selon un rapport 1 : 2. Ces cas-contrôles seront issus de la cohorte RaDiCo-ACOSTILL.

Ethique :

Les recherches portant sur des données rétrospectives sont exclues du cadre de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Par conséquent, l'avis d'un comité d'éthique n'est pas nécessaire pour les études descriptives rétrospectives en France, à condition que *"les patients soient informés de l'utilisation de leurs données pour des projets de recherche sur leur(s) maladie(s) et qu'ils ne s'y opposent pas"*.

Ainsi, en accord avec les directives de l'Unité de Recherche Clinique (URC) de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, il sera demandé pour chaque patient à l'investigateur de confirmer par écrit la non-opposition du patient au niveau du paragraphe dédié de la fiche de recueil.

Les cas-contrôles issus de la cohorte RaDiCo-ACOSTILL ont quant à eux signé un consentement autorisant l'exploitation de leurs données.

Planning de travail :

Appel à observations et collection des cas : janvier à juillet 2022.

Analyses des données et rédaction de l'article : deuxième semestre 2022, pour soumission à publication prévue fin 2022.

Nos engagements dans cet appel à observations du CRI



- Mener à bien ce projet qui constituera le sujet de thèse de Nadine SOLIMAN (interne DES de rhumatologie).
- Associer chacun des contributeurs et le CRI aux communications et publication issues de ce travail.

Références :

1. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):603–18.
2. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 May 4;14(5):351–65.
3. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):285–93.
4. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in Adult-Onset Still Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(17):280–9.
5. Ben Ghorbel I, Lamloum M, Miled M, Aoun N, Houman M-H, Pouchot J. Tamponnade révélant une maladie de Still de l'adulte : à propos de deux observations. *Rev Médecine Interne*. 2006 Jul;27(7):546–9.
6. Ertugrul BM, Uyar G, Ozturk B, Sakarya S. A Rare Presentation of Endocarditis in Adult-onset Still's Disease in Diagnosis of Fever of Unknown Origin: Table 1. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):198–9.
7. Bodard Q, Langlois V, Guilpain P, Le Quellec A, Vittecoq O, Noel D, et al. Cardiac involvement in adult-onset Still's disease: Manifestations, treatments and outcomes in a retrospective study of 28 patients. *J Autoimmun*. 2021 Jan;116:102541.
8. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care [Internet]*. 2018 Dec [cited 2018 Jul 6];22(1). Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2012-2>
9. Wahbi A, Tessoulin B, Bretonnière C, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Catastrophic adult-onset Still's disease as a distinct life-threatening clinical subset: case-control study with dimension reduction analysis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec;23(1):256.
10. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_still_de_ladulte_vfinale_2.pdf.
11. 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 Mar;19(3):424–30.
12. 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 May;81(3):194–200.



13. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep 1;34(33):2636–48.

14. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015 Nov 7;36(42):2921–64.