



HAL
open science

Péricardites aiguës récidivantes : vers de nouveaux traitements

Patrice Cacoub

► **To cite this version:**

Patrice Cacoub. Péricardites aiguës récidivantes : vers de nouveaux traitements. La Revue de Médecine Interne, A paraître, <10.1016/j.revmed.2019.12.008>. <hal-02433535>

HAL Id: hal-02433535

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02433535v1>

Submitted on 9 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Titre : Péricardites aiguës récidivantes : vers de nouveaux traitements

Title: Recurrent pericarditis: new treatment

Patrice Cacoub^{1,2,3,4}

¹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005, Paris, France

² INSERM, UMR_S 959, F-75013, Paris, France

³ CNRS, FRE3632, F-75005, Paris, France

⁴ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, F-75013, Paris, France

Manuscript word count: 1461 words, 19 references

Most clés: péricardites récidivantes, anakinra, antagonistes des récepteurs à l'IL1

Key words: recurrent pericarditis, anakinra, IL-1 antagonist

Correspondence to Pr Patrice Cacoub, MD., Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Cedex 13. Paris. France Tel: + 33 (0) 1 42 17 80 27; Fax: + 33 (0) 1 42 17 80 33; Email: patrice.cacoub@aphp.fr

Déclaration d'intérêt : aucun relatif à cet article

Les péricardites aiguës sont des pathologies fréquentes, généralement bénignes et dont le diagnostic est assez facile sur les données cliniques, électrocardiographiques, échocardiographiques et l'utilisation de marqueurs biologiques d'inflammation (C réactive protéine, CRP)(1,2,3). Dans les pays développés, plus de 80 % des péricardites aiguës sont étiquetées idiopathiques ou « virales ». Quand une étiologie est authentifiée il s'agit de pathologies malignes, syndrome post-chirurgie cardiaque ou d'infection virale. Dans les pays en voie de développement et notamment en Afrique subsaharienne, 70 % des cas de péricardite sont rattachés à une tuberculose et jusqu'à 90 % associés à une maladie VIH (4). Certaines caractéristiques sont indépendamment associées à une péricardite de cause spécifique (« non-idiopathique ») : une fièvre supérieure à 38°, une évolution subaiguë, un épanchement péricardique important et/ou une tamponnade cardiaque, l'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)(3,4). Le pronostic est globalement bon, le risque d'évolution vers la constriction péricardique est minime (<1%)(5). En revanche, les récurrences fréquentes (20 à 50 %) ont un impact négatif sur la morbidité et la qualité de vie des patients. La présence d'un épanchement volumineux et/ou d'une tamponnade (hazard ratio 2,51) et l'échec des AINS (hazard ratio 5,50) sont prédictifs de la survenue de complications (4).

De nombreux éléments suggèrent l'existence d'une maladie auto-inflammatoire et/ou auto-immune sous-jacente, les agents viraux pouvant agir comme des triggers. Une réponse inflammatoire de l'immunité innée, typique des maladies auto-inflammatoires et notamment médiée par l'Interleukine 1 (IL-1), a été retrouvée chez de nombreux patients présentant une péricardite récidivante. Inversement, de nombreuses maladies auto-inflammatoires caractérisées (CAPS, FMF) sont caractérisées par des poussées inflammatoires touchant les séreuses, avec des péricardites (6). Le mécanisme auto-inflammatoire suggéré passerait par l'activation de l'inflammasome via un virus cardiotrope ou un agent non spécifique. Le relargage de cytokines pro-inflammatoires, essentiellement l'IL-1, permettrait l'arrivée dans le péricarde de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. La colchicine est capable de moduler l'immunité innée et de bloquer la production d'IL-1 bêta. Son efficacité est largement démontrée dans les FMF et dans les péricardites récidivantes. L'Anakinra, antagoniste des récepteurs de l'IL-1, a montré des résultats très intéressants dans la prise en charge des péricardites récidivantes. Une réponse inflammatoire de l'immunité adaptative, typique des pathologies auto-immunes et médiée par les auto-anticorps ou des lymphocytes-T auto-réactifs, semble également partiellement impliquée. Des anticorps anti-cœur ou anti-disques intercalaires ont été associés à un plus grand nombre de récurrences ou d'hospitalisations chez des patients adultes présentant des péricardites récidivantes (6).

Le traitement d'une péricardite aiguë doit toujours comporter un traitement par aspirine ou AINS jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et que la CRP se normalise. Il faut associer à ce traitement, dès le premier épisode, de la colchicine pour une durée d'au moins trois mois ; cette

association a démontré dans de nombreux essais son bénéfice en termes de diminution du nombre de rechutes, de la persistance des symptômes ou de la fréquence d'hospitalisation (7,8). Les bénéfices de l'association aspirine/AINS/colchicine ont également été démontrés dans la récurrence unique ou multiple de péricardite aiguë, cette stratégie permettant de diminuer d'environ 50 % les risques ultérieurs de rechute (9). La place des corticoïdes ou des immunosuppresseurs reste controversée. Les corticoïdes peuvent augmenter le risque de récurrence et l'utilisation de fortes doses de corticoïdes entraîne un risque de cortico-dépendance (10). Dans une étude récente, l'utilisation de corticoïdes à faibles doses ou d'immunosuppresseur conventionnel (azathioprine, méthotrexate, mycophenolate mofetyl) a montré un certain bénéfice chez des patients présentant des péricardites récurrentes nombreuses malgré un traitement bien conduit par aspirine/AINS/colchicine (diminution de la fréquence des rechutes par mois de 0,69 avec aspirine/AINS/colchicine versus 0,22 avec une corticothérapie faibles doses versus 0,01 avec les immunosuppresseurs)(11). De façon plus anecdotique, certains ont proposé des immunoglobulines intraveineuses dans des cas réfractaires.

Les premières données suggérant l'efficacité de l'Anakinra dans le traitement des péricardites aiguës récurrentes sont venues d'études rétrospectives tant dans les populations pédiatriques que les populations adultes (12). Dans une étude rétrospective, 14 enfants cortico-dépendants ayant reçu de l'Anakinra (1 à 2 mg/kg/jr) ont tous répondu en quelques jours, permettant un arrêt rapide des corticoïdes (13). Toutefois 6 des 14 patients ont développé une rechute de péricardite lors de la diminution de l'Anakinra, avec une nouvelle bonne réponse à la reprise de celui-ci. Après un suivi de 39 mois, les auteurs rapportent une réduction de 95 % des rechutes de péricardite (versus la période pré-Anakinra). Des adultes résistants et/ou intolérants à une association aspirine ou AINS/colchicine/corticoïdes ont reçu de l'Anakinra 100 mg par jour en sous-cutané pendant six mois, puis 100 milligrammes tous les deux jours pendant six mois (14). Une réponse spectaculaire est rapportée dans tous les cas avec une diminution très rapide des symptômes (2 jours), une normalisation de la CRP (6 jours) et une diminution ou un arrêt des corticoïdes (37 jours). Toutefois, comme dans l'étude pédiatrique précédente, 5 des 7 patients rechutaient peu de temps après l'arrêt de l'Anakinra, et 4 des 5 rechuteurs étaient à nouveau sensibles à la reprise du traitement. Des résultats de même nature ont été retrouvés dans plusieurs séries plus récentes, notamment de la Mayo Clinic (15) ou du NIH (16). Une récente revue de la littérature a compilé les données de 34 patients adultes présentant une péricardite aiguë récurrente ayant reçu de l'Anakinra (durée de la maladie 31 mois, 8,2 récurrences/patient)(17). La CRP se normalisait après 7,1 jours, et les corticoïdes étaient arrêtés après 62 jours. Après un suivi moyen de 28 mois, 8/34 (23,5 %) patients n'avaient pas rechuté et avaient pu arrêter l'Anakinra. Des réactions locales aux points d'injection d'Anakinra étaient rapportées chez 44 % des patients. Plus récemment, deux essais randomisés contrôlés ont confirmé l'intérêt de l'Anakinra dans la prévention des

récidives de péricardite aiguë. Dans une première étude (AIRTRIP), 21 patients qui présentaient au moins trois récidives de péricardite aiguë résistante à la colchicine et cortico-dépendants ont reçu dans une première phase l'Anakinra (2 mg/kg/jour, maximum 100 mg/jour) pendant deux mois (18). Dans une seconde phase, les patients qui avaient répondu avec une disparition de la péricardite, étaient randomisés soit pour continuer l'Anakinra (n = 11), soit pour recevoir du placebo (n = 10), pour une durée de six mois ou jusqu'à l'apparition d'une nouvelle rechute. A la fin de la première phase, tous les patients ont eu une réponse complète permettant un arrêt des AINS et des corticoïdes. Dans la deuxième phase, une rechute de péricardite est survenue chez 9/10 (90 %) patients recevant du placebo versus 2/11 (18,2 %) avec l'Anakinra. Le délai médian d'apparition d'une rechute était de 72 jours pour le groupe placebo et n'était pas atteint dans le groupe Anakinra. Une autre étude émanant du « registre international pour l'Anakinra dans les péricardites » a été présentée récemment lors du Congrès de l'European Society of Cardiology 2019 à Paris et publiée depuis (19). Cette cohorte a inclus 224 patients présentant une péricardite récidivante cortico-dépendance et au moins deux récidives sous divers traitements [AINS (76 %), colchicine (88 %), corticoïdes (80 %), ou les trois combinés (63 %)], avec une durée d'évolution de 17 mois, 4 épisodes et 2 hospitalisations par patient. Les principales causes de péricardite étaient idiopathiques (75 %), post-chirurgicales (13 %) et maladies auto-immunes (9 %). Un épanchement péricardique était présent dans 88 % des cas et une CRP élevée dans 91 % des cas. Les patients ont tous reçu de l'Anakinra 100 mg/jour en sous-cutané pour une durée moyenne de six mois. Le bénéfice clinique très net a été relevé sur plusieurs critères : le nombre de récidives de péricardite qui est passé de 2,33 à 0,39 par an et par patient, le nombre de visites aux urgences de 1,08 à 0,10 par an et par patient, et le nombre d'hospitalisations de 0,99 à 0,14 par an et par patient (toutes comparaisons $p < 0,001$). Il a également été noté une diminution du recours aux corticoïdes entre les phases avant et après introduction d'Anakinra (80 % versus 27 %). La tolérance a été assez satisfaisante avec des réactions cutanées aux points d'injections chez 38 % des patients, essentiellement les deux premières semaines de traitement et disparaissant par la suite ; elles n'ont conduit à un arrêt définitif de l'Anakinra que dans 3 % des cas.

Au plan pratique, lors d'un premier épisode de péricardite aiguë « idiopathique », les patients doivent recevoir une combinaison aspirine ou AINS/colchicine. Lors d'une première rechute, il paraît légitime de garder une stratégie d'association aspirine ou AINS/colchicine probablement pour une durée plus prolongée. Si une deuxième rechute apparaît, l'Anakinra semble apporter un vrai bénéfice dans l'étude contrôlée randomisée, conforté par données du registre International. Il est probable si ces résultats sont confirmés par d'autres études, y compris avec un recul plus important, nos algorithmes de décision devront s'adapter pour optimiser encore la prise en charge des péricardites aiguës récidivantes.

References

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921–2964.
2. Cacoub PP. Editorial - Colchicine for treatment of acute or recurrent pericarditis. *The Lancet*. 2014;6736(14):13-4.
3. Geri G, Cacoub P. What's new in recurrent pericarditis in 2011? *Rev Med Interne*. 2011 Dec;32(12):736-41.
4. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015 Oct 13;314(14):1498-506.
5. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincherò R, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*. 2011 Sep 13;124(11):1270-5
6. Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, Chiara DB, Ghidoni S, Prisacaru L, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):60-5
7. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. sept 2005;165(17):1987-91.
8. Arancibia F, Cortes CP, Valdés M, Cerda J, Hernández A, Soto L, et al. Colchicine for Recurrent Pericarditis (CORP) A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2014;(9):290-6.
9. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2014;383(9936):2232-7.
10. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, et al. Corticosteroids for Recurrent Pericarditis: High Versus Low Doses: A Nonrandomized Observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-71.
11. Peiffer-Smadja N, Savey L, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Steroids and immunosuppressive agents in idiopathic refractory recurrent pericarditis: a single-center experience. *Rev Med Interne* 2017;38S:A81-A82-CO055.
12. Lotan D, Wasserstrum Y, Fardman A, Kogan M, Adler Y. Usefulness of novel immunotherapeutic strategies for idiopathic recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*.

2016;117(5):861-6.

13. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, Meini A, Breda L, Alessio M, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr.* juin 2014;164(6):1425-1431.e1.
14. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis: initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2215- 2217.
15. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, Hayes SN, Klarich KW, Cooper LT, et al. Effectiveness and Safety of Anakinra for Management of Refractory Pericarditis. *Am J Cardiol.* 15 oct 2015;116(8):1277-9.
16. Betancourt B, Ombrello A, Subedi A, Hoffmann PM, Kastner DL. Recurrent Pericarditis: A Challenge in Autoinflammatory Disease Clinic and the Role of Anakinra. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). abstract number 1328.
17. Lazaros G, Imazio M, Brucato A, Vassilopoulos D, Vasileiou P, Gattorno M, et al. Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis: a systematic review of published evidence. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* avr 2016;17(4):256-62.
18. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 8 nov 2016;316(18):1906- 12.
19. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Oct [Epub ahead of print]