



**HAL**  
open science

## [Pericarditis].

Cindy Marques, Patrice Cacoub

► **To cite this version:**

Cindy Marques, Patrice Cacoub. [Pericarditis].. La Revue du Praticien Médecine Générale, 2021, 71 (1), pp.79-83. hal-03274925

**HAL Id: hal-03274925**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03274925>**

Submitted on 30 Jun 2021

**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.

## Mise au point – Péricardites – La revue du praticien

### Affiliations :

1. Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes et Systémiques Rares, Centre de Référence des Maladies Autoinflammatoires, F-75013, Paris, France.
2. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005, Paris, France; INSERM, UMR\_S 959, F-75013, Paris, France; CNRS, FRE3632, F-75005, Paris, France; AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière.

**Correspondance :** Patrice Cacoub, MD, PhD, E-mail : patrice.cacoub@aphp.fr

Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France.

Téléphone : +33(0)142178009, Fax : +33(0)142178033.

**Déclaration de lien d'intérêt :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

**Résumé :** 210 mots, 1596 caractères (espaces compris).

**Abstract :** 178 mots, 1325 caractères (espaces compris).

**Article :** 1412 mots, 9869 caractères (espaces compris).

**Encart péricardite constrictive :** 274 mots, 1993 caractères (espaces compris).

**Tableau :** 1

**Figure :** 1

**Iconographies :** 2

## **Résumé : Mise au point sur les péricardites.**

La péricardite aiguë est une maladie fréquente, le plus souvent idiopathique ou virale. Il s'agit en règle générale d'une affection bénigne mais fréquemment récidivante. L'hypothèse physiopathologique prédominante est celle de troubles dysimmunitaires sous-jacents, mettant en jeu une réponse inflammatoire du système immunitaire inné typique des « maladies auto-inflammatoires », principalement médiée par l'interleukine-1 [IL-1] avec activation de l'inflammasome ; et une réponse du système immunitaire adaptatif, typique des « maladies auto-immunes », principalement médiée par des auto-anticorps et des lymphocytes T autoréactifs. Le tableau clinique associe des signes généraux, une douleur thoracique, des modifications de l'électrocardiogramme et un possible épanchement péricardique à l'échographie. Le traitement repose sur l'association d'aspirine / anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de colchicine pendant plusieurs semaines. Dans les péricardites réfractaires, une corticothérapie à faible dose et/ou des agents immunosuppresseurs ont été proposés avec une efficacité limitée. De plus en plus de preuves suggèrent une place des antagonistes des récepteurs IL-1 dans le traitement de la péricardite récurrente. De nombreuses études ont montré l'efficacité de l'anakinra avec un bon profil de sécurité. D'autres antagonistes des récepteurs IL-1 ont montré des résultats prometteurs (canakinumab, riloncept). Une évaluation plus approfondie dans des essais cliniques prospectifs plus larges est nécessaire pour confirmer l'efficacité à long terme et l'innocuité des anti-IL1.

## **Abstract: Focus on pericarditis.**

Acute pericarditis is a common disease, most often idiopathic or viral. This is usually a mild condition but recurrences are frequent. The predominant pathophysiological hypothesis is that of underlying dysimmune disorders, involving an inflammatory response of the innate immune system typical of "autoinflammatory diseases", mainly mediated by interleukin-1 [IL-1] with activation of inflammasome; and an adaptive immune system response, typical of "autoimmune diseases", primarily mediated by autoantibodies and autoreactive T cells. The clinical picture associates fever, chest pain, changes in the electrocardiogram and possible pericardial effusion. Treatment is based on the combination of aspirin / nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine for several weeks. In refractory pericarditis, low dose corticosteroid therapy and / or immunosuppressive agents have been proposed with limited efficacy. Growing evidency suggest a place for IL-1 receptor antagonists in the

treatment of recurrent pericarditis. Many studies have shown the effectiveness of anakinra with a good safety profile. Other IL-1 receptor antagonists have shown promising results (canakinumab, rilonacept). Further evaluation in larger prospective clinical trials is needed to confirm the long-term efficacy and safety of anti-IL1s.

## **Mise au point :**

Le péricarde est composé de deux feuillets séparés par une cavité contenant 15 à 50 ml de plasma ultrafiltré chez les personnes en bonne santé. Dans de nombreuses situations, il peut survenir une inflammation des feuillets péricardiques, ou péricardite aiguë, associée ou non à un épanchement. Si celui-ci est important, les conséquences, telles que la tamponnade et la péricardite constrictive, peuvent être sévères. L'inflammation chronique du péricarde peut évoluer vers la fibrose et la calcification, avec une possible progression vers la constriction. Il convient donc de distinguer différentes entités que sont la péricardite aiguë qui peut être sèche ou associée à un épanchement, la péricardite récidivante avec (intermittente) ou sans (incessante) intervalle sans symptôme entre les traitements, la péricardite chronique, qui dure au-delà de trois mois, mais également la péricardite constrictive et la tamponnade.

## **Etiologies**

Les principales étiologies des péricardites sont résumées dans le **tableau 1**. Dans la majorité des cas, la cause n'est pas identifiée. Dans les pays développés, la péricardite idiopathique ou dite « virale » est le diagnostic final le plus courant. Dans une étude portant sur 259 biopsies de patients présentant un épanchement péricardique important, une cause sous-jacente a été identifiée par des méthodes moléculaires et immuno-histologiques principalement comme autoréactive/lymphocytaire (c'est-à-dire idiopathique ou « virale », 35%), maligne (28%), traumatique (c.-à-d. post-chirurgie cardiaque, 15%) et virale (12%) [1]. Le spectre étiologique est différent dans les pays en développement, avec une prévalence élevée de la tuberculose (70% de péricardite en Afrique subsaharienne et  $\geq 90\%$  lorsqu'elle est associée à une infection par le VIH). Certaines caractéristiques se sont avérées être des prédicteurs indépendants d'une cause spécifique (péricardite non virale ou non idiopathique) : une fièvre (risque relatif [HR], 3,56), l'évolution subaiguë (HR, 3,97), un épanchement péricardique important ou une tamponnade cardiaque (HR, 2,15), et l'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (HR, 2,50) [2].

## **Physiopathologie**

Après un premier épisode, les récurrences sont fréquentes (20 à 50%). La physiopathologie des péricardites récurrentes a longtemps été mal comprise. Des données récentes suggèrent fortement des troubles auto-inflammatoires et/ou auto-immuns sous-jacents, avec des infections virales comme déclencheurs possibles. D'une part, la réponse inflammatoire du

système immunitaire inné typique des « maladies auto-inflammatoires » - principalement médiée par les cytokines telles que l'interleukine-1 (IL-1) - a été rapportée chez des patients atteints de péricardite récurrente [3]. À l'inverse, les maladies auto-inflammatoires telles que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) sont caractérisées par l'apparition spontanée de poussées inflammatoires intermittentes avec fièvre et sérite incluant fréquemment une péricardite. Dans la péricardite récurrente, le mécanisme auto-inflammatoire peut résulter de l'activation de l'inflammasome par un virus cardiotrope ou un agent non spécifique chez un patient qui a une immunité innée anormale. Cela entraînera la libération de cytokines pro-inflammatoires, y compris les interleukines - principalement l'IL-1 - qui amènent les neutrophiles et les macrophages dans la zone lésée. Par ailleurs, la réponse inflammatoire du système immunitaire adaptatif, typique des maladies auto-immunes - principalement médiées par des auto-anticorps ou des lymphocytes T autoréactifs - semble également impliquée dans la péricardite idiopathique récurrente. Des auto-anticorps anti-cœur (AHA) ou des auto-anticorps anti-disque intercalés (AIDA) ont été retrouvés chez des adultes et ont été associés à un nombre plus élevé de récurrences et d'hospitalisations [4].

### **Caractéristiques cliniques**

Le tableau clinique est variable et peut comporter des signes généraux non spécifiques en fonction de l'étiologie sous-jacente. La douleur thoracique est présente dans plus de 95% des cas, fréquemment intense, de début brutal, augmentée par l'inspiration et améliorée par la position assise penché en avant. Le frottement péricardique à l'auscultation cardiaque est superficiel, rugueux (crissement de cuir neuf), ou discret (froissement de la soie), mésocardiaque, mésosystolique ou mésodiasolique. Les anomalies de l'électrocardiogramme à la phase aiguë typique comprennent un sus-décalage ST, un sous-décalage de l'intervalle PQ, des ondes T amples et diffuses.

### **Éléments paracliniques**

L'échocardiographie permet de rechercher un épanchement péricardique associé. Les épanchements péricardiques massifs ou ayant un impact hémodynamique sont rares à la phase initiale. Dans une série de 300 patients consécutifs présentant une péricardite aiguë, un épanchement péricardique était présent chez 180 patients (60%). Il était faible (79%) ou

modéré (10%) et sans conséquences hémodynamiques dans la majorité des cas, 5% des patients présentaient une tamponnade [5].

La radiographie de thorax est le plus souvent normale lorsque l'épanchement est modéré. Le scanner thoracique peut être utile pour confirmer le diagnostic et rechercher des étiologies sous-jacentes telle que la tuberculose ou une néoplasie.

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque confirme l'inflammation du péricarde, ce dernier étant épaissi et brillant en T2 et rehaussé après injection de gadolinium, et permet de rechercher une myocardite associée. Les biopsies péricardiques sont réservées aux tamponnades récidivantes, aux suspicions de péricardite bactérienne ou néoplasique, et aux cas de péricardites s'aggravant sous traitement sans étiologie définie.

## **Traitement**

Bien entendu, le traitement repose avant tout sur la cause sous-jacente lorsqu'une étiologie pour laquelle des options thérapeutiques sont disponibles (ex: maladies infectieuses guérissables, cancers, maladies systémiques...) est identifiée. Le repos est toujours préconisé, l'activité physique pouvant jouer un rôle dans la récurrence et l'exacerbation de la péricardite [6].

### *Colchicine et AINS*

Pour le traitement de la péricardite aiguë, l'aspirine (650 mg à 1000 mg trois fois par jour) et les AINS (exemple : ibuprofène 600 à 800 mg trois fois par jour) sont des piliers et doivent être utilisés à des doses anti-inflammatoires complètes jusqu'à ce que les symptômes disparaissent et que la CRP se normalise complètement [7]. Il est ensuite nécessaire de diminuer progressivement la dose sur deux à quatre semaines pour éviter une rechute. L'adjonction de colchicine (0,5 mg par jour) pendant trois mois, en plus de l'aspirine ou des AINS diminue le taux de récurrence et la persistance des symptômes à 72 heures, dans la péricardite aiguë, et après une, deux ou de multiples récurrences de péricardite [8].

### *Corticostéroïdes ou agents immunosuppresseurs*

La place de la corticothérapie et des traitements immunosuppresseurs reste controversée, la corticothérapie pouvant augmenter le taux de récurrence et à risque de dépendance à doses élevées. Un rapport récent a montré que chez les patients atteints de péricardite idiopathique, des récurrences malgré un traitement bien conduit avec de l'aspirine ou des AINS et de la colchicine, des stéroïdes ou un agent immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate et mycophénolate mofétil) peuvent aider à contrôler la maladie [9]. Les directives actuelles

favorisent l'ajout de corticostéroïdes à des doses faibles à modérées (c.-à-d. Prednisone 0,2-0,5 mg / kg / jour) en cas de réponse incomplète ou de récurrences sous aspirine / AINS et colchicine. Des immunoglobulines intraveineuses ont été proposées dans des cas réfractaires.

### *L'ère de l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1*

Il existe de plus en plus de preuves de l'efficacité des agents anti-IL1 tels que l'anakinra, le canakinumab et le riloncept. L'anakinra, forme recombinante du récepteur antagoniste de l'IL-1, a d'abord montré son efficacité dans la péricardite pédiatrique récurrente puis chez l'adulte notamment chez les patients en échec du traitement conventionnel par AINS / colchicine et corticodépendants [10]. La dose classiquement administrée est de 100 mg/jour par voie sous-cutanée. Les effets secondaires sont mineurs, en général caractérisés par des réactions aux points d'injection et une élévation transitoire des transaminases. Dans un récent essai clinique multicentrique de phase II, le riloncept, une protéine de fusion dimérique bloquant l'IL-1, a été utilisé chez vingt-cinq patients symptomatiques ou cortico-dépendants atteints de péricardite récidivante idiopathique ou post-péricardiotomie, à une dose de 160 mg SC par semaine avec une bonne efficacité sur la douleur et les taux de CRP [11]. Il est à noter que les agents anti-IL1 doivent être utilisés en tenant compte des éventuelles contre-indications, des maladies infectieuses ou de l'immunosuppression sous-jacente et du risque d'infection. Anakinra est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale. Le choix thérapeutique doit également prendre en compte le coût de telles molécules, notamment pour le canakinumab.

Les différentes molécules thérapeutiques et leur voie d'action sont reprises dans la **Figure 1** (à partir de la revue de Cacoub P et Marques C, [12]).

### **Evolution**

Les crises aiguës récurrentes de péricardite ont un impact négatif sur la morbidité et la qualité de vie des patients. La présence d'épanchements et de tamponnades importants (HR, 2,51) et l'échec des AINS (HR, 5,50) identifient un risque accru de complications au cours du suivi [13]. Cependant, le pronostic global à long terme des cas récurrents idiopathiques est très bon. Le risque le plus grave - le risque de constriction péricardique - a été estimé à moins de 1% chez 500 patients, après un suivi médian de 72 mois [14].



## **Bibliographie :**

1. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013 May;18(3):317–28.
2. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Ierna S, Demarie D, Ghisio A, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007 May 29;115(21):2739–44.
3. Pankuweit S, Wädlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz.* 2000 Dec;25(8):748–54.
4. Caforio ALP, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart.* 2010 May;96(10):779–84.
5. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 17;43(6):1042–6.
6. Soler-Soler J, Sagristà-Sauleda J, Permanyer-Miralda G. Relapsing pericarditis. *Heart.* 2004 Nov;90(11):1364–8.
7. Imazio M, Adler Y. Treatment with aspirin, NSAID, corticosteroids, and colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Heart Fail Rev.* 2013 May;18(3):355–60.
8. 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. *Lancet.* 2014 Jun 28;383(9936):2232–7.
9. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev.* 2019 Jun;18(6):621–6.
10. 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.* 2016 Nov 8;316(18):1906–12.
11. Klein Allan, Lin David, Cremer Paul, Nasir Saifullah, Luis S Allen, Abbate Antonio, et al. Abstract 12851: Efficacy and Safety of Riloncept in Recurrent Pericarditis: A Multicenter Phase 2 Clinical Trial. *Circulation [Internet].* 2019 Nov 19 [cited 2020 Jan 28];140(Suppl\_1):A12851–A12851. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.140.suppl\\_1.12851](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.140.suppl_1.12851)
12. Cacoub P, Marques C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart.* 2020 Jul;106(14):1046–51.
13. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Ierna S, Demarie D, Ghisio A, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007 May 29;115(21):2739–44.

14. Imazio M, Brucato A, Adler Y, Brambilla G, Artom G, Cecchi E, et al. Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 15;100(6):1026–8.

**Tableau 1. Principales étiologies des péricardites**

<b>Idiopathique</b>
<b>Tumorale</b>
<b>Secondaire à une affection cardiaque</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Post-infarctus myocardique</li> <li>Post-péricardiotomie</li> <li>Post-traumatique</li> </ul>
<b>Infectieuse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Virale dont le VIH</li> <li>Bactérienne et mycobactérienne</li> <li>Mycologique</li> </ul>
<b>Post-radiothérapie</b>
<b>Maladies systémiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Connectivites <ul style="list-style-type: none"> <li>Lupus érythémateux systémique</li> <li>Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>Sclérodermie</li> <li>Syndrome de Gougerot-Sjögren</li> <li>Myosite</li> </ul> </li> <li>Granulomatoses <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoïdose</li> </ul> </li> <li>Vascularites <ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie de Behçet</li> <li>Vascularites des petits vaisseaux : granulomatose éosinophilique avec polyangéite, granulomatose avec polyangéite</li> <li>Vascularites des moyens vaisseaux : périartéite noueuse, maladie de Kawasaki</li> </ul> </li> <li>Maladies auto-inflammatoires <ul style="list-style-type: none"> <li>Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)</li> <li>Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Toxiques</b>

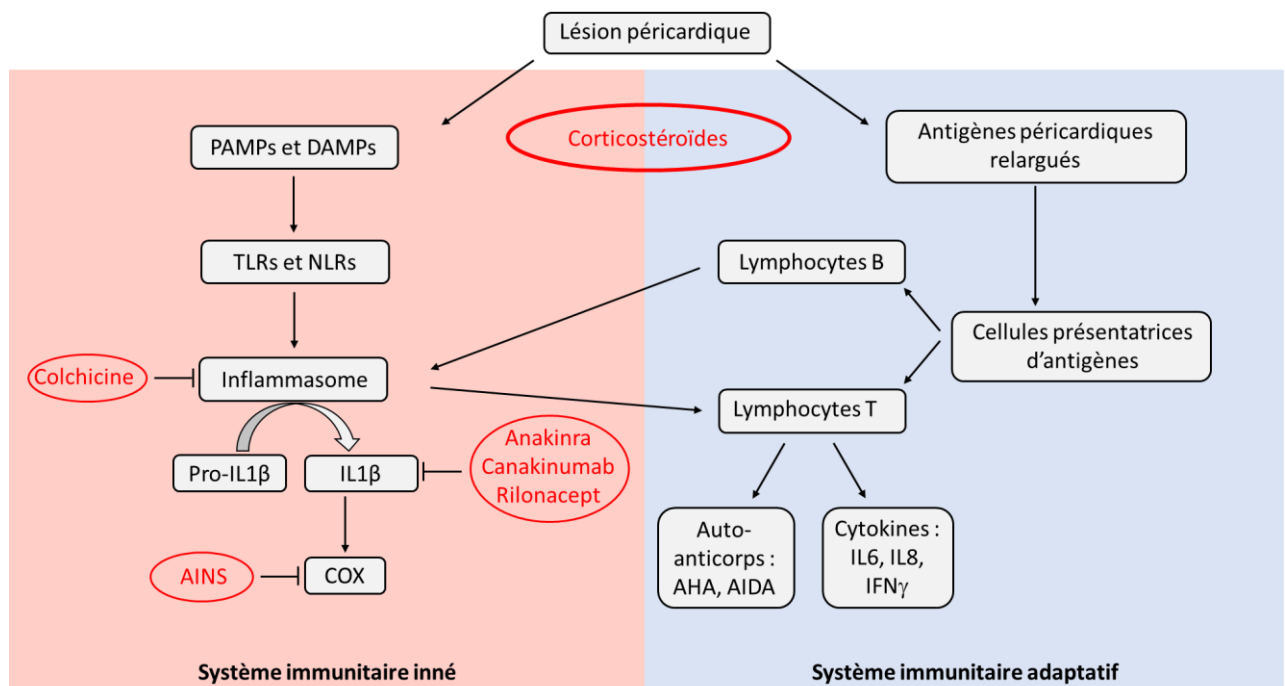
**Métaboliques**

Urémie

Myxœdème

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

**Figure 1. Cibles thérapeutiques dans la péricardite (d'après Marques C and Cacoub P).**



**Commentaire :** Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'après lésion péricardique (virale, traumatique etc), deux voies distinctes sont activées. D'une part, un groupe de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (TLR et NLR) vont s'assembler et s'oligomériser en une structure activatrice de la caspase 1, l'inflammasome. Celui-ci va conduire à la production de cytokines inflammatoires dont l'IL1 $\beta$ , qui va entraîner la production de cyclooxygénase (COX) entraînant une production de prostaglandines. Simultanément, l'hypothèse d'une implication du système immunitaire adaptatif a été proposée depuis la découverte d'anticorps anti-cœur et anti-disques intercalés chez des patients présentant une péricardite récidivante. Ceux-ci pourraient être produits par des lymphocytes activés par des cellules présentatrices d'antigènes ayant rencontré des antigènes péricardiques relargués après la lésion péricardique. Ces lymphocytes produisent également des cytokines inflammatoires telles que l'IL6, l'IL8 et l'IFN $\gamma$ . Les corticostéroïdes vont avoir un impact sur les deux pans du système immunitaire. Les autres traitements utilisés actuellement ont un impact sur l'immunité innée : la colchicine inhibe l'action de l'inflammasome, les agents anti-IL1 contrent l'activité inflammatoire de l'IL1 et les NSAIDs inhibent la COX.

## **Péricardite constrictive :**

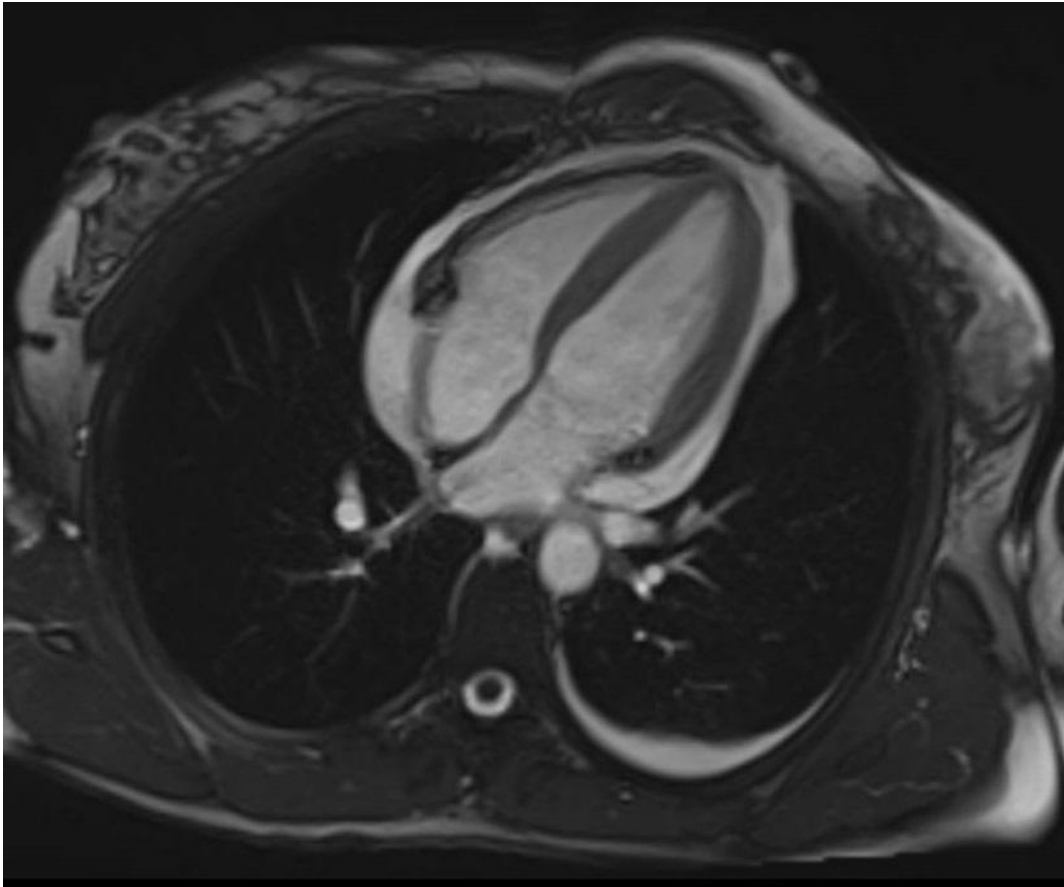
La péricardite constrictive est une complication rare de la péricardite aiguë quelle qu'en soit l'étiologie, caractérisée par l'altération fibrino-calcique du péricarde entraînant une perte de son élasticité. Le péricarde forme alors une coque rigide autour du cœur empêchant la transmission des pressions intra-thoraciques aux cavités cardiaques, limitant le remplissage ventriculaire, et entraînant une insuffisance cardiaque diastolique à fraction d'éjection conservée.

Les symptômes sont variables, comprenant des signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche, parfois des douleurs thoraciques et des palpitations. La dilatation des oreillettes peut entraîner une fibrillation auriculaire et la fibrose peut se compliquer d'une oblitération des artères coronaires entraînant des complications ischémiques. Une hépatomégalie de stase, une ascite voire une cirrhose peuvent compliquer le foie cardiaque chronique.

Le diagnostic est conforté par le scanner et l'IRM cardiaque, qui permettent la mesure de l'épaisseur du péricarde ( $> 4-6$  mm), la recherche de calcifications et de signaux inflammatoires. L'échocardiographie montre une fonction systolique conservée, des anomalies de la fonction diastolique et des anomalies de la cinétique du septum interventriculaire. Le doppler du flux transmitral montre un profil restrictif. Un cathétérisme cardiaque est parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic, notamment en cas de difficultés échographiques.

Dans les formes précoces, le traitement est d'abord celui de l'insuffisance cardiaque par diurétiques. Dans les formes évoluées, la péricardectomie est la seule option thérapeutique chez les patients ayant des symptômes sévères et invalidants. Si elle permet une amélioration des symptômes dans près de 70% des cas, elle est grevée d'une lourde mortalité (4 à 12% selon les séries) en raison du risque de lésion myocardique peropératoire si le péricarde est très calcifié, de décompensation cardiaque ou encore de rupture ventriculaire.

**Iconographie 1** : Coupe axiale d'une IRM cardiaque chez une patiente présentant une péricardite aiguë liée à une maladie de Whipple.



**Iconographie 2 :** Coupe axiale d'un scanner cardiaque chez une patiente présentant une péricardite aiguë liée à une maladie de Whipple.

