UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Article scientifique | Revue de la littérature | 2022

Published version | Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Péricardite récurrente idiopathique: revue de littérature et expérience genevoise

Dominati, Arnaud; Meyer, Philippe; Seebach, Jorg Dieter

How to cite

DOMINATI, Arnaud, MEYER, Philippe, SEEBACH, Jorg Dieter. Péricardite récurrente idiopathique: revue de littérature et expérience genevoise. In: Revue médicale suisse, 2022, vol. 18, n° 776, p. 660–668. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.776.660

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:167043
Publication DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.776.660

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Péricardite récurrente idiopathique: revue de littérature et expérience genevoise

Dr ARNAUD DOMINATI[a], Dr PHILIPPE MEYER[b] et Pr JÖRG D. SEEBACH[a]

Rev Med Suisse 2022; 18: 660-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.776.660

La notion de péricardite récurrente idiopathique (PRI) apparaît dans la littérature scientifique dans les années 1930. En 1955, Dressler publie une série de cas de PRI où les traitements de cortisone et les salicylates (c'est-à-dire l'aspirine) semblent être efficaces. Environ 30 ans plus tard, De La Serna et coll., en 1987, et Guindo et coll., en 1990, évoquent un effet bénéfique de la colchicine. Depuis le développement clinique moderne, plusieurs études ont permis de faire évoluer la prise en charge de cette entité. Dans cette revue de littérature de la PRI, nous nous intéressons à la définition, aux diagnostics différentiels, aux hypothèses physiopathologiques ainsi qu'aux traitements disponibles. Nous parlons également de l'expérience clinique de cette pathologie au sein de notre Service d'immunologie clinique aux HUG.

Idiopathic recurrent pericarditis: review of the literature and the Geneva experience

The notion of idiopathic recurrent pericarditis (IRP) appeared in the scientific literature in the 1930s. In 1955, W. Dressler published a case series of IRP in which treatment of cortisone and salicylates (i.e. Aspirin) was effective. About 30 years later, De La Serna et al. in 1987 and Guindo et al. in 1990, reported a beneficial effect of colchicine. In recent years, several clinical studies have helped to improve the management of this disease. In this present literature review of IRP, we will focus on the definition, differential diagnoses, pathophysiological hypotheses and available treatments. We will also discuss the clinical experience at the division of clinical immunology at the University Hospitals of Geneva.

INTRODUCTION

La péricardite récurrente idiopathique (PRI) est caractérisée par une inflammation récidivante du péricarde dont les symptômes principaux sont des douleurs thoraciques dépendant de la position et de la respiration, fréquemment associées à une dyspnée. Aux États-Unis et en Europe de l'Ouest, l'incidence annuelle de la péricardite varie de 28 à 168 épisodes pour 100 000 personnes/année avec un ratio homme:femme d'environ 2:1. Cette pathologie représente 0,1% des hospitalisations toutes causes confondues et 0,2% de celles pour causes cardiovasculaires. Enfin, elle représente 5% des douleurs thoraciques aux urgences. Selon les séries, une récurrence est décrite dans 20 à 50% des cas de péricardite aiguë.[1]

Une péricardite peut être considérée comme aiguë (épisode d'une durée de moins de 4 à 6 semaines), persistante (> 4 à 6 semaines sans rémission), récurrente (récidive d'un épisode de péricardite après une période asymptomatique de minimum 4 à 6 semaines) ou chronique (épisode de plus de 3 mois).

Les critères diagnostiques de la péricardite aiguë et récurrente sont résumés dans l'algorithme de prise en charge (**figure 1**). Des critères additionnels sont également proposés dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2015,[2] à savoir une élévation des marqueurs de l'inflammation (vitesse de sédimentation (VS) et CRP) et une inflammation péricardique à l'imagerie (PET-CT, CT ou IRM cardiaque).

PREMIER ÉPISODE DE PÉRICARDITE: QUAND SUSPECTER ET RECHERCHER UNE CAUSE SECONDAIRE?

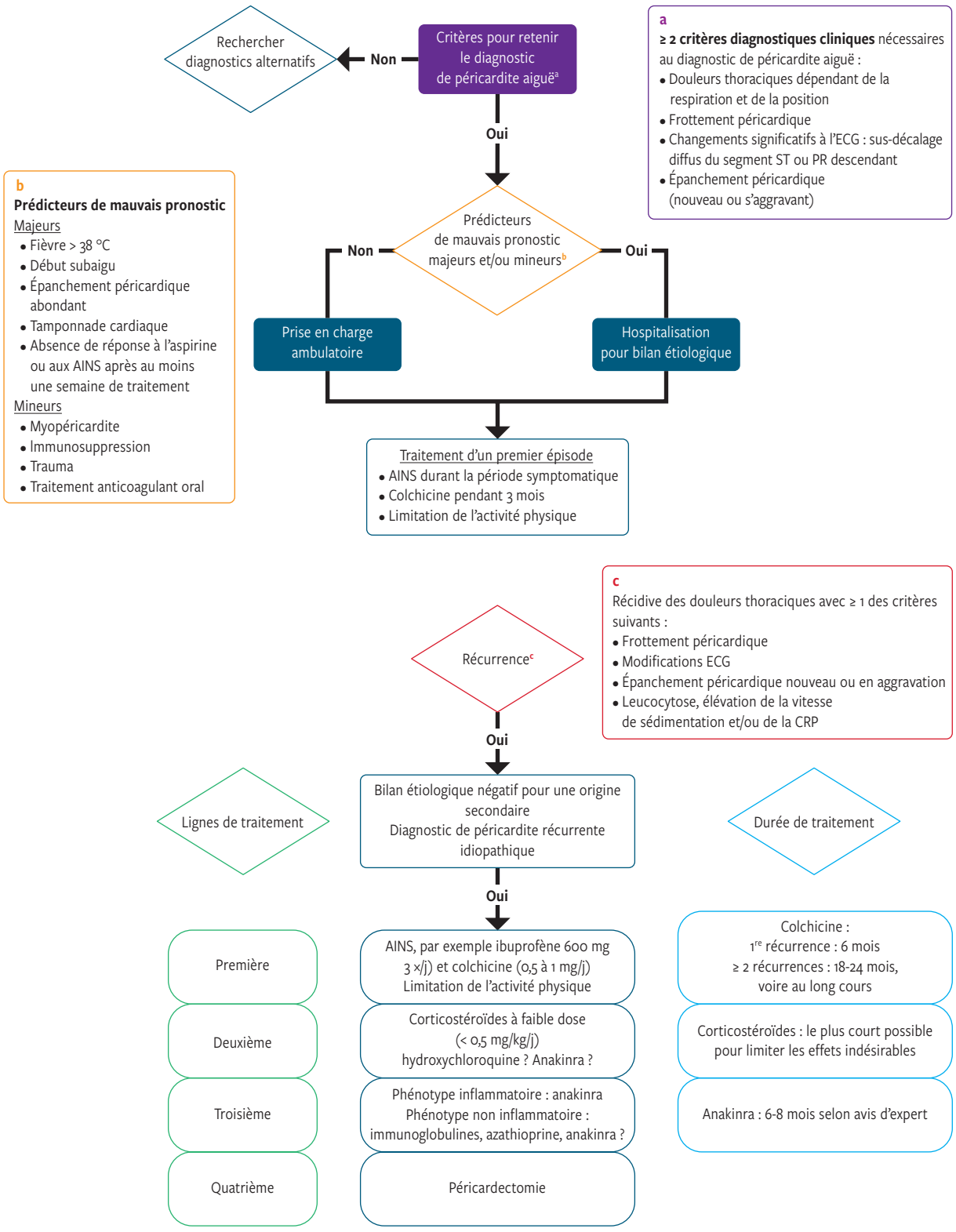
Des facteurs prédicteurs majeurs (état fébrile > 38 °C, début subaigu, épanchement péricardique abondant, tamponnade cardiaque, absence de réponse à l'aspirine ou aux AINS après une semaine) et mineurs (myopéricardite, immunosuppression, traumatisme, traitement anticoagulant oral) ont été proposés dans l'évaluation pronostique. Les facteurs prédicteurs majeurs ont été validés par des analyses multivariées[3] et ceux mineurs sont basés sur des opinions d'experts et la littérature.[2] En présence de l'un de ces facteurs, une hospitalisation est recommandée pour le bilan étiologique de la péricardite. Un suivi ambulatoire est suffisant en l'absence de ces facteurs.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA PÉRICARDITE RÉCURRENTE

Dans les pays développés, jusqu'à 80-90% des péricardites sont dites idiopathiques, généralement présumées d'origine virale. Dans les pays en voie de développement, la tuberculose est la cause la plus fréquente de la péricardite, d'autant plus lors d'une infection VIH associée. Les étiologies autoimmunes et auto-inflammatoires varient de 2 à 24% selon la littérature.[2] Elles sont résumées dans le **tableau 1**.

[a]Service d'allergologie et d'immunologie clinique, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, [b]Service de cardiologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
arnaud.dominati@hcuge.ch | philippe.meyer@hcuge.ch | joerg.seebach@hcuge.ch

FIG 1 **Critères diagnostiques et prise en charge de la péricardite aiguë et récurrente**



Il n'existe pas, dans la littérature, de données relatives au pourcentage de péricardites récurrentes ayant eu une cause secondaire retrouvée dans les mois à années après avoir initialement retenu un diagnostic de PRI.

HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les hypothèses présentées ci-dessous ainsi que la définition des acronymes sont résumées dans la **figure 2**.

TABLEAU 1 Résumé des différentes étiologies de péricardites et leur fréquence respective

Étiologies	Incidence (%) en Europe et aux États-Unis
Idiopathique	80-90%
Infectieuse: • Viral (entérovirus, herpès virus, adénovirus, parvovirus B19) • Bactérien, fongique, parasitaire • Mycobactérie (tuberculose)	Peu de données < 1% 1-4%
Néoplasique primaire ou secondaire	5-9%
Autoimmune ou auto-inflammatoire (connectivites, vasculites, sarcoïdose, fièvres périodiques, maladie de Still, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)	2-24%
Métabolique (urémique, dysthyroïdie)	< 1%
Traumatique	< 1%
Médicamenteux	< 1%
Radiothérapie	< 1%

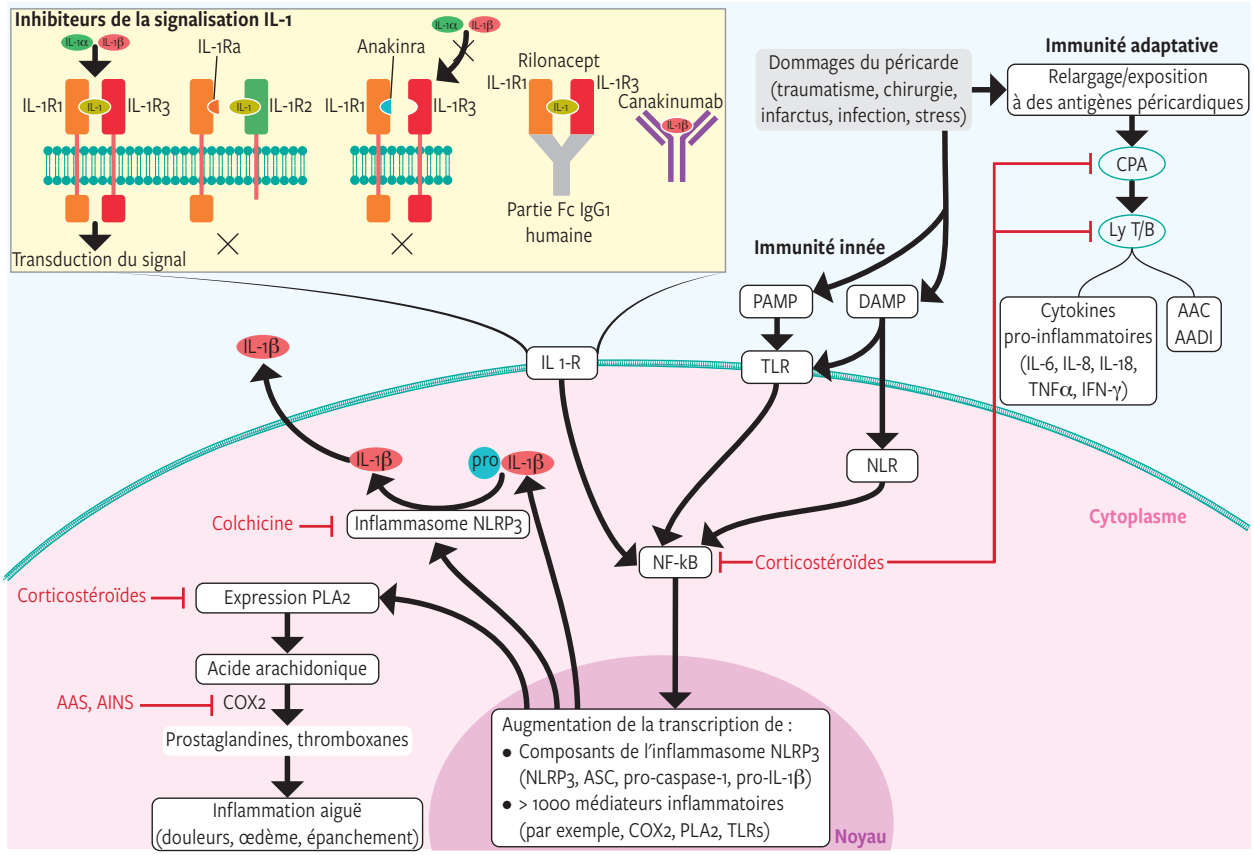
(*Adapté de réf.* [1]).

Immunité innée

Une atteinte du péricarde, qu'elle soit secondaire à une origine infectieuse ou non infectieuse, va entraîner une activation de l'immunité innée via une libération de PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern) et DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern). Ces patterns moléculaires sont reconnus par des récepteurs extracellulaires appelés TLR (Toll-Like Receptors) et intracellulaires appelés NLR (NOD-Like Receptors), et vont entraîner une stimulation du facteur de transcription NF-κB (Nuclear Factor-Kappa Light-Chain Enhancer of Activated B Cells) permettant de favoriser la transcription de précurseurs et médiateurs de l'inflammation dont certains sont requis pour la formation de l'inflammasome (NLRP3 (NACHT, Leucine-Rich Repeat, and Pyrin Domain-Containing Protein 3), ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a Caspase-Recruitment Domain), pro-caspase-1, pro-IL-1β (interleukine 1 bêta)). L'inflammasome est un complexe multiprotéique permettant notamment la production et le relargage d'IL-1β. Le récepteur IL-1 joue un rôle central dans l'immunité innée tant dans l'initiation via l'IL-1α qui agit comme une alarmine (DAMP)

FIG 2 Hypothèses physiopathologiques et cibles de traitements

Pour la réponse innée et la réponse adaptative dans la péricardite aiguë et récurrente.
AAC: autoanticorps anti-cœur; AADI: autoanticorps anti-disques intercalés; AAS: acide acétylsalicylique; ASC: Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a Carboxyl-Terminal Caspase-Recruiting Domain; COX2: cyclooxygénase 2; CPA: cellule présentatrice d'antigènes; DAMP: Damage-Associated Molecular Pattern; Fc IgG1: fragment crystallizable immunoglobuline G1; IFN-γ: interféron gamma; IL: interleukine; IL-1R: Interleukin-1 Receptor; IL-1Ra: Interleukin-1 Receptor antagonist; Ly T/B: lymphocytes T et B; NF-κB: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain Enhancer; NLRP3: NACHT, Leucine-Rich Repeat, and Pyrin Domain-Containing Protein 3; NLR: NOD-Like Receptors; NOD: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain; PAMP: Pathogen-Associated Molecular Pattern; PLA2: phospholipase A2: TLR: Toll-Like Receptors; TNFα: Tumor Necrosis Factor alpha.



(*Adaptée des réf.* [20,21,33]).

que dans l'amplification via l'IL-1β, en favorisant la stimulation du facteur de transcription NF-κB, qui permet également la synthèse de phospholipase A2 (PLA2) nécessaire pour la synthèse de prostaglandines et thromboxanes via l'utilisation de l'acide arachidonique.[4]

Immunité adaptative

En parallèle, une hypothèse physiopathologique est proposée quant à l'activation de l'immunité adaptative via la présentation d'autoantigènes ou de peptides microbiens par les cellules présentatrices d'antigènes à des lymphocytes B et T autoréactifs qui pourrait notamment entraîner la production d'autoanticorps anti-cœur ou anti-disques intercalés ainsi que la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL-18, TNFα, IFN-γ (interféron gamma)) respectivement.[4,5] L'IL-8 est particulièrement importante pour le recrutement des neutrophiles; un épanchement neutrophilique étant le plus souvent décrit dans la PRI. En cas d'épanchement lymphocytaire, une origine secondaire infectieuse virale ou mycobactérienne, ou une origine immunologique, notamment les connectivites, sont à rechercher.

Prédispositions génétiques

Dans une série de cas de 60 patients présentant une PRI, une composante familiale a été mise en évidence dans 10%.[6] Plusieurs associations avec des HLA (Human Leukocyte Antigens) ont été décrites comme pouvant avoir un lien avec les PRI. Parmi eux, le HLA-B DQB1*0202 a été retrouvé dans 2 études.[6]

PÉRICARDITE ET VACCINATION CONTRE LE SARS-COV-2

Lazaros et coll.[7] ont publié, en octobre 2021, une série de cas de 9 patients rapportés en Europe et aux États-Unis ayant présenté une péricardite suite à la vaccination contre le SARS-CoV-2 dont 6 avec le vaccin Pfizer, 1 avec Moderna et 2 avec AstraZeneca. Cinq événements sont apparus après la première dose et 4 après la deuxième. Le délai médian d'apparition des symptômes était de 7 jours (intervalle de 2 à 38 jours) dont un patient ayant présenté un épisode à 12 jours de la première dose et à 30 jours de la deuxième (Pfizer).

La moyenne d'âge était de 65,8 ans (± 10,2 ans), avec un ratio homme:femme de 3:5. Deux des événements se sont compliqués d'une tamponnade péricardique nécessitant une péricardiocentèse et 4 ont nécessité une hospitalisation. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des cas.

Une étude rétrospective multicentrique aux États-Unis de Diaz et coll. en 2021[8] a comparé l'incidence des hospitalisations et consultations aux urgences pour une myocardite et une péricardite avant (de janvier 2019 à janvier 2021) et après (de février à mai 2021) le début de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Le nombre mensuel médian de péricardites était significativement plus important durant la période de vaccination (49,1; IC (intervalle de confiance) 95%: 46,4-51,9) qu'avant (78,8; IC 95%: 70,3-87,9) avec une valeur $p < 0{,}001$.

Selon une revue de littérature de Lane et coll. en 2021[9] et les données de l'espace économique européen via EudraVigilance, il a été rapporté 5,72 cas de péricardite par million de personnes ayant reçu le vaccin Pfizer et 8,15 pour Moderna. Aux États-Unis, les chiffres rapportés de péricardites par million de personnes ayant reçu 2 doses du vaccin de Pfizer ou de Moderna sont de 7,78 et 6,51 respectivement.

COMPLICATIONS POSSIBLES DE LA PRI

Une étude rétrospective s'est intéressée au risque de péricardite constrictive chronique après un premier épisode de péricardite.[10] Sur 500 patients, 416 (83,2%) présentaient une péricardite idiopathique ou virale, dont 25% avec au moins une récidive. Sur un suivi médian de 60 mois, 2/416 (0,48%) ont présenté une péricardite constrictive, soit une incidence de 0,76/1000 personnes/année (IC 95%: 0,09-2,75). Il n'est pas précisé si ces 2 patients faisaient partie de ceux ayant présenté au moins une récidive.

La tamponnade cardiaque est également une des complications possibles de la péricardite. Dans une étude observationnelle monocentrique,[11] 61 patients ont présenté une péricardite récurrente, idiopathique dans 70% des cas et des suites d'une intervention cardiaque dans 21% des cas; avec un diagnostic posé depuis en moyenne 5,4 ans (intervalle de 1 à 43 ans). Cinquante-deux patients (85%) présentaient un échec de réponse au traitement de première ligne (aspirine, AINS) et de deuxième ligne (corticostéroïdes). Une tamponnade cardiaque était présente au premier épisode chez 4 patients (6,5%), sans récidive lors des autres épisodes. Sur une période de suivi de 8,3 ans, un total de 378 épisodes, avec une incidence annuelle moyenne de 1,6 épisode par patient, et 156 hospitalisations ont été rapportés. À noter qu'aucun patient n'a développé de péricardite constrictive chronique. Un suivi échocardiographique n'a pas rapporté d'insuffisance cardiaque secondaire.

En conclusion, les données de la littérature semblent rassurantes quant aux risques de complication à long terme de cette pathologie. Cependant, les coûts et l'impact sur la qualité de vie lié aux récidives et aux effets indésirables des traitements, notamment des corticostéroïdes, sont ici les facteurs à mettre en avant dans l'importance du contrôle au long cours de la maladie. Une étude de cohorte rétrospective s'est intéressée à l'aspect économique de la PRI, avec un coût total sur le plan médical estimé à 2728 dollars par patient par mois (PPPM) et un coût lié à l'absentéisme estimé à 696 dollars PPPM, pour une durée moyenne d'environ un an pour les patients ayant eu au minimum 3 épisodes. Le coût moyen du premier épisode pour ces patients était de 19189 dollars et les récurrences allaient de 2089 à 7366 dollars.[12]

TRAITEMENT

AINS et aspirine

L'aspirine et les AINS sont le traitement de base de la péricardite aiguë ainsi que des récidives, avec une recommandation 1A selon l'ESC 2015.[2] Ils bloquent la synthèse de prostaglandines en inhibant la cyclooxygénase. La durée de

traitement recommandée est de 1 à 2 semaines, soit généralement jusqu'à la résolution de la symptomatologie.

Colchicine

La colchicine est extraite initialement de la plante nommée colchique d'automne. La première description de son utilité dans le domaine médical date de l'Égypte antique (1500 ans avant Jésus-Christ) et concernait le traitement d'arthrites.[13] La première mention de son utilité dans la péricardite récurrente date de 1987 avec une série de 3 cas dont 2 de péricardite récurrente présumée idiopathique, avec une réponse décrite comme spectaculaire.[14] La colchicine a de nombreux effets anti-inflammatoires, dont le plus important est l'inhibition de l'activation de l'inflammasome.[15] Son effet principal sur les neutrophiles explique son efficacité dans certaines autres maladies inflammatoires, notamment l'arthrite microcristalline, la maladie de Behçet et la fièvre méditerranéenne familiale.

Les caractéristiques des patients et les résultats des 4 études les plus importantes s'étant intéressées à l'efficacité de la colchicine dans la péricardite, notamment idiopathique, sont résumés dans le **tableau 2**. Une des études concernait un premier épisode de péricardite et les 3 autres portaient sur des patients connus pour une péricardite récurrente. Les 4 étaient randomisées, dont 3 en double aveugle contrôlées par placebo et une observationnelle sans placebo. Le critère de jugement primaire était le même pour les 4 études, à savoir la récurrence de la péricardite à 18 mois de l'instauration du traitement. Toutes les quatre ont montré une diminution significative de la récurrence de la péricardite dans le groupe colchicine, avec un nombre minime de patients à traiter pour éviter un événement. Ce médicament comporte les avantages d'un faible coût et de l'absence d'effets indésirables graves dans ces différentes études. Il n'y a notamment pas eu de différence significative dans les effets indésirables ni dans l'adhésion thérapeutique entre les 2 groupes de chacune de ces 4 études.

Selon les recommandations de l'ESC 2015[2] basées notamment sur ces études, la durée de traitement proposée pour la colchicine est de 3 mois pour un premier épisode, de 6 pour un deuxième épisode, et de 12 à 24, voire au long cours, dès le troisième épisode.

Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un traitement initialement antimalarique; elle s'est par la suite montrée efficace dans le lupus érythémateux systémique du fait de son effet immunomodulateur dont le mécanisme reste encore peu clair. Les dernières hypothèses concernant son mécanisme d'action évoquent l'inhibition de la voie des TLR[16] qui jouent un rôle clé dans l'immunité innée, comme mentionné précédemment et visualisé dans la **figure 2**. Une seule étude prospective non randomisée sur 30 patients s'est intéressée à l'utilisation de ce médicament dans la PRI chez ceux avec un facteur antinucléaire (FAN) inférieur à 80.[17] Il n'y a pas eu de différence notable entre les deux groupes concernant la récidive de la péricardite ($p = 0{,}999$). On note cependant une augmentation manifeste du délai médian d'apparition de la première récidive (6 semaines dans le groupe HCQ, vs 2 semaines dans le groupe contrôle; $p = 0{,}002$). De plus, au moment de la première récidive, la réduction de dose des corticostéroïdes était de 45% dans le groupe HCQ versus 4,5% dans le groupe contrôle ($p < 0{,}001$). Des études randomisées seraient nécessaires afin d'évaluer le réel potentiel de ce médicament dans la PRI. Une analyse de sous-groupes entre ceux présentant une dysimmunité ou non serait également intéressante. Dans l'étude de Brucato et coll.,[11] mentionnée précédemment, les patients avec un diagnostic de PRI présentaient une positivité des FAN dans 56,2% des cas et des anti-SSA (Sjögren's Syndrome-related Antigen) dans 8,3%.

TABLEAU 2 **Colchicine et AINS pour traiter la péricardite aiguë récidivante (études randomisées)**

CORE: Colchicine for Recurrent Pericarditis; CORP: Colchicine for Recurrent Pericarditis; CORP-2: Colchicine for Recurrent Pericarditis 2; IC: intervalle de confiance; ICAP: Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis; NNT: Number Needed to Treat.

	Types d'étude	Types de patients	Nombre de patients (% PRI)	Intervention	Récurrence de la péricardite à 18 mois	Effets indésirables
ICAP, Imazio et coll., 2013[29]	Multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle vs placebo	Premier épisode de péricardite	240 (75% et 20% liés à une chirurgie cardiaque)	Colchicine + AINS vs placebo + AINS (1:1) pendant 3 mois	• 16,7 vs 37,5% • p < 0,001 • NNT: 4	Pas de différence significative entre les 2 groupes
CORE, Imazio et coll., 2005[30]	Monocentrique, randomisée ouverte	Péricardite récurrente (≥ 1 récidive)	84 (80%)	Colchicine + AINS vs AINS seul (1:1) pendant 6 mois	• 24,0 vs 50,6% • p < 0,022 • NNT: 4	Pas de différence significative entre les 2 groupes
CORP, Imazio et coll., 2011[31]	Multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle vs placebo	Péricardite récurrente (≥ 1 récidive)	120 (80%)	Colchicine + AINS vs placebo + AINS (1:1) pendant 6 mois	• 24 vs 55% • Réduction du risque absolu: 0,31 (IC 95%: 0,13-0,46) • Réduction du risque relatif: 0,56 (IC 95%: 0,27-0,73) • NNT: 3	Pas de différence significative entre les 2 groupes
CORP-2, Imazio et coll., 2014[32]	Multicentrique, randomisée, contrôlée et en double aveugle vs placebo	Péricardite récurrente (≥ 2 récidives)	240 (80% et 10% liés à une chirurgie cardiaque)	Colchicine + AINS vs placebo + AINS (1:1) pendant 6 mois	• 21,6 vs 42,5% • p = 0,0009 • Réduction du risque relatif: 0,49 (IC 95%: 0,24-0,65) • NNT: 5	Pas de différence significative entre les 2 groupes

Corticostéroïdes: quand les ajouter et à quelle dose?

Les corticostéroïdes agissent sur l'immunité innée et adaptative via un effet génomique; ils ont une action transcriptionnelle directe, indirecte, ou agissent directement sur la structure chromosomique afin de favoriser la transcription de médiateurs anti-inflammatoires et inhiber celle de médiateurs pro-inflammatoires, notamment la voie NF-κB. Ils ont également un effet non génomique via l'activité de certaines kinases impliquées dans des voies de signalisation anti-inflammatoires.[18] Dans les recommandations de l'ESC 2015,[2] les corticostéroïdes sont proposés lorsqu'il existe une contre-indication aux traitements de première ligne (recommandation de classe IIa, niveau C). Une étude rétrospective,[19] comparant l'utilisation de la prednisone à haute dose (1 mg/kg) à une dose modérée (0,2 à 0,5 mg/kg) chez 100 patients présentant une péricardite récurrente, a montré une augmentation significative des effets indésirables sévères (23,5 vs 2,0%; p = 0,002), des récurrences de péricardites (64,7 vs 32,6%; p = 0,002) et des hospitalisations (31,4 vs 8,2%; p = 0,005) dans le groupe haute dose.

Après instauration d'un traitement de corticostéroïdes, il est actuellement recommandé de débuter un schéma dégressif une fois la symptomatologie résolue et la CRP normalisée. Ce traitement ne doit pas, dans la mesure du possible, être prescrit en monothérapie mais associé à la colchicine. En cas de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur dit d'épargne doit être discuté.

Voie de l'IL-1

L'IL-1 est l'une des cytokines pro-inflammatoires les plus importantes de l'immunité innée; elle présente un important intérêt tant sur le plan physiologique que pathologique. Elle est produite majoritairement par les monocytes et les macrophages, mais également par d'autres cellules, notamment les cellules mésothéliales et les neutrophiles,[20] impliquées dans la physiopathologie de la péricardite récurrente. Cette cytokine va stimuler la production d'autres médiateurs de l'inflammation, en particulier les prostaglandines, le monoxyde d'azote et des cytokines pro-inflammatoires. Les gènes de l'IL-1 sont au nombre de 3, présents sur le chromosome 2, correspondant à 3 isotypes ayant une importante homologie: IL-1α, IL-1β et IL-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra). Ces 3 protéines se fixent sur le récepteur de l'IL-1. L'IL1-Ra, à l'inverse des 2 autres isotypes, agit comme inhibiteur de la signalisation de l'IL-1 (**figure 2**). Nous présentons ci-après les médicaments en lien avec l'IL-1, dont certains ont été étudiés dans la PRI.

Anakinra

L'anakinra est une forme recombinante de l'IL-1Ra. Il s'administre par voie sous-cutanée à une posologie de 100 mg 1 fois par jour. Le **tableau 3** résume 2 études, l'une randomisée et contrôlée en double aveugle versus placebo, menée chez 21 patients connus pour une PRI,[21] et l'autre observationnelle, menée chez 224 patients avec péricardites récurrentes dont 75% idiopathiques,[22] toutes résistantes à la colchicine et corticodépendantes. Les résultats montrent une diminution significative des récurrences après 6 mois de traitement.

Selon les directives de l'ESC 2015,[2] l'anakinra est recommandé en cas de péricardite récurrente colchicine-dépendante et corticorésistante (recommandation de classe IIb, niveau C). Il n'est cependant pas fait mention de la CRP dans ces recommandations. Actuellement, la durée de traitement préconisée est de 6 à 8 mois selon les avis d'experts.

TABLEAU 3 **Résumé des 2 principales études ayant démontré l'efficacité de l'anakinra dans la PRI**

AIRTRIP: Anakinra-Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis; IRAP: International Registry of Anakinra for Pericarditis; PRI: péricardite récurrente idiopathique; SC: sous-cutané.

	AIRTRIP, Brucato et coll., 2016[21]	IRAP, Imazio et coll., 2020[22]
Type d'étude	Étude randomisée, contrôlée et en double aveugle vs placebo	Étude prospective observationnelle multicentrique
Type de patients	PRI résistant à la colchicine et corticodépendante	Péricardite récurrente résistant à la colchicine et corticodépendante
Nombre de patients (% PRI)	21 (100%)	224 (75%)
CRP	Moyenne de 42 mg/l au recrutement	Augmentée chez 91% des patients
Intervention	Anakinra 100 mg 1 ×/j SC vs placebo (1:1) après une phase de préinclusion de 6 semaines pour arrêter les AINS et les corticostéroïdes (optionnel pour la colchicine)	Anakinra 100 mg 1 ×/j SC
Critères de jugement primaires	• Récidive de péricardite à 6 mois de traitement • 2/11 patients anakinra vs 9/10 placebo (différence de risque: -0,718 (IC 95%: de -1,01 à -0,42; p = 0,001))	• Récurrence de péricardite après l'introduction de l'anakinra (en comparaison d'avant le traitement) • Durée médiane de traitement: 6 mois • 2,33 vs 0,39 événement/patient/année respectivement avant et après l'instauration de l'anakinra; p < 0,001
Critères de jugement secondaires	-	• Consultations aux urgences: 1,08 vs 0,10; p < 0,001 • Hospitalisations: 0,99 vs 0,14; p < 0,001 • Corticodépendance: 80 vs 27%; p < 0,001 • Analyse de sous-groupes (135 patients): – Traitement < 3 mois vs > 3 mois pour taux de récurrence à 36 mois: 46 vs 26%; p = 0,002 – Schéma dégressif < 3 mois vs > 3 mois pour taux de récurrence à 18 mois: 89 vs 50%; p = 0,001

Concernant les effets indésirables, une revue de littérature de Correia et coll. en 2020[23] a montré que l'effet indésirable le plus fréquemment décrit est une réaction locale au site d'injection; ce dernier n'ayant pas d'impact significatif sur l'adhésion thérapeutique. Dans une moindre mesure, des neutropénies sont décrites, sans association significative à des infections. Une revue *Cochrane* de Mertens et coll., en 2009,[24] portant sur 2065 patients sous anakinra pour une polyarthrite rhumatoïde comparés à 781 patients sous placebo, montre que les réactions locales au site d'injection sont le seul effet indésirable significativement plus important dans le groupe anakinra (71 vs 28% dans les groupes anakinra et placebo respectivement; RR (Risk/Reward Ratio): 2,45; IC 95%: 2,17-2,77).

En résumé, l'anakinra semble un traitement de troisième ligne efficace dans la PRI, notamment chez les patients présentant des paramètres inflammatoires augmentés; il est rapidement efficace (48-72 heures) et possède un profil de sécurité rassurant. Il faut cependant rester attentif au risque infectieux augmenté chez ces patients. L'anakinra n'est actuellement pas homologué par Swissmedic, il est donc indisponible en Suisse. Il peut néanmoins être importé sous le nom commercial Kineret. Le coût annuel est évalué à CHF 16 500.- pour une posologie de 100 mg par jour. Une demande à l'assurance est nécessaire avant sa prescription.

Canakinumab

Le canakinumab est un anticorps humanisé dirigé contre l'IL-1β (**figure 2**); il s'administre en sous-cutané et la posologie proposée est de 150 mg toutes les 8 semaines. Il n'y a à ce jour pas d'étude concernant ce traitement dans la PRI. Il est autorisé par Swissmedic depuis août 2021 mais il n'est pas reconnu dans cette indication. Il est disponible en Suisse sous le nom commercial Ilaris. Le coût annuel est estimé à CHF 78 000.-. L'intérêt de ce traitement pour la PRI peut se discuter en remplacement de l'anakinra chez des patients présentant des réactions locales importantes, compte tenu de son administration tous les 2 mois.

Rilonacept

Le rilonacept est une protéine hétérodimérique contenant la partie extracellulaire des 2 sous-unités de l'IL-1R (IL-1R1 et IL-1R3) liant IL-1α et IL-1β avec une affinité bien supérieure à celle du récepteur IL-1 (**figure 2**). L'essai clinique randomisé contrôlé de phase III RHAPSODY[25] a montré une diminution significative des récidives de péricardite en comparaison avec le groupe placebo à 16 semaines (7 vs 74%; HR (Hazard Ratio): 0;04; IC 95%: 0,01-0,18; p < 0,001). Le rilonacept n'est pas disponible en Suisse et le coût annuel est estimé à CHF 320 000.-.

RPH-104: un nouvel anti-IL-1 en perspective?

Le RPH-104 est, comme le rilonacept, une protéine hétérodimérique de fusion contenant l'IL-1R1 et l'IL-1R3 associée à la partie Fc (fragment cristallisable) d'une IgG1 (immunoglobuline G1) humaine; il peut donc se lier aux 3 isotypes de l'IL-1 avec une affinité plus élevée pour IL-1β. Une étude randomisée et contrôlée en double aveugle versus placebo (NCT04692766) est en cours pour évaluer l'efficacité et le profil de sécurité de ce nouvel anti-IL-1 chez des patients présentant une PRI.

IgIV à dose immunomodulatrice (2 g/kg)

Une revue systématique regroupant 30 patients avec un diagnostic de péricardites récidivantes, dont 50% idiopathiques, s'est intéressée à ce traitement.[26] Après un suivi médian de 33 mois, on note une absence de récidive chez 73,3% des patients et une diminution du nombre de ces derniers sous corticostéroïdes, passant de 63% avant les IgIV (immunoglobuline intraveineuse) à 17% après. La limitation principale de ce traitement est son coût (Privigen: 40 g coûtent environ CHF 3000.-).

Azathioprine

L'azathioprine est un antimétabolite bon marché qui interfère avec la synthèse et le métabolisme des purines. L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement, ce qui représente sa principale limitation. Il n'existe pas d'étude randomisée, mais une étude rétrospective monocentrique menée chez 46 patients avec PRI montrant une rémission persistant chez 50% des sujets sous azathioprine après sevrage des corticostéroïdes.[27] Les effets indésirables principaux sont une hépatotoxicité transitoire (11%), une leucopénie (6-7%) et une symptomatologie digestive spontanément résolutive (4-5%).La posologie recommandée est de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour.

Autres traitements biologiques (anti-IL-6, anti-TNFα)

Il n'existe que peu de données (3 rapports de cas pédiatriques de PRI) pour les anti-TNFα avec évolution favorable.[26] Les anti-IL-6 n'ont pas été étudiés dans les PRI.

Péricardectomie et fenestration péricardique

La péricardectomie peut s'envisager chez les patients réfractaires au traitement médicamenteux ou chez ceux présentant une péricardite constrictive chronique symptomatique. Compte tenu de son caractère invasif et des avancées dans le traitement médicamenteux, il n'existe que peu de données dans la littérature. Une étude rétrospective[28] a comparé des patients présentant une péricardite récurrente et ayant bénéficié d'une péricardectomie en raison d'une réponse insuffisante au traitement médicamenteux (58 cas, dont 64,3% avec une péricardite idiopathique ou virale) avec ceux poursuivant le traitement médicamenteux (126 patients, dont 72,4% avec une péricardite idiopathique ou virale), dont le suivi moyen était de 5 ans. Le groupe ayant bénéficié d'une péricardectomie avait une diminution significative de la récurrence de péricardite comparé à l'autre groupe selon la courbe de Kaplan-Meier (p = 0,009). Cependant, le groupe péricardectomie avait un nombre moyen de récurrences (6,5 vs 5,5; p = 0,01), une utilisation de colchicine et de corticostéroïdes ainsi qu'une physiologie constrictive (13,7% vs 4,3%; p = 0,03) significativement plus importants, avant de bénéficier de la péricardectomie, que le groupe sous traitement médicamenteux. Ces différences ayant vraisemblablement été discriminantes pour retenir l'indication à cette intervention. Les recommandations de l'ESC 2015[2] pour cette opération sont de classe I et de niveau C dans le contexte d'une péricardite constrictive chronique.

La fenestration péricardique chirurgicale ou par thoracoscopie est une alternative chez des patients présentant des

(pré)tamponnades à répétition et chez qui une péricardectomie est contre-indiquée. Cette intervention comporte cependant un risque de récidive, la fenestration pouvant se refermer.

L'EXPÉRIENCE GENEVOISE

Après revue des patients suivis en immunologie ces 10 dernières années, nous avons recensé 23 patients avec un diagnostic de péricardite récurrente, dont 22 idiopathiques et 1 des suites d'une chirurgie cardiaque. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 41,5 ans avec un ratio homme:femme de 1:2. Tous les patients présentaient des douleurs thoraciques et une minorité des anomalies ECG sous la forme d'un sus-décalage du segment ST diffus et d'un PR descendant. Un épanchement péricardique était présent chez la majorité des patients (21/23), de même qu'un syndrome inflammatoire (18/20; 3 non documentés). Le nombre moyen d'épisodes par patient est de 4,7 (1 à 11 récidives), avec un intervalle entre les récurrences allant de 1 à plus de 18 mois, dont une majorité entre 3 et 12. Une dysimmunité a été retrouvée chez 7/23 patients. Un patient a bénéficié d'une transplantation cardiaque pour une cardiomyopathie hypertrophique; il avait présenté une PRI avant la transplantation, avec une récurrence après celle-ci.

Neuf patients ont bénéficié d'une IRM cardiaque, dont 3 ont montré des signes de péricardite. Quatre ont bénéficié d'une biopsie du péricarde, dont un montrant un infiltrat neutrophilique important. Quatre patients ont eu un drainage péricardique en raison d'une (pré)tamponnade, dont l'analyse a montré un liquide hémorragique avec inflammation à prédominance neutrophilique pour 3 d'entre eux.

Concernant les complications, un patient a présenté une physiologie constrictive dès le premier épisode; il avait un antécédent de radiothérapie médiastinale pour un lymphome plus de 20 ans auparavant. Il a bénéficié d'une fenestration péricardique. Un autre a présenté une physiologie constrictive transitoire.

Concernant le traitement, une majorité des patients ont bénéficié d'AINS et de la colchicine (20 et 22/23 respectivement). Les corticostéroïdes ont été introduits chez 14/23 patients à une dose inférieure à 0,5 mg/kg/jour pour 10 d'entre eux et supérieure à 0,5 mg/kg/jour pour les 4 autres. Un traitement d'anakinra a été introduit chez 4 patients, dont un en cours depuis 3 ans, présentant encore des épisodes de récidive. Un autre depuis 5 mois avec absence de récidive depuis son instauration. Un autre l'ayant reçu pendant 7 mois et arrêté depuis maintenant 3 mois sans récidive étant actuellement sous colchicine seule. Le dernier a été perdu de vue par suite d'un déménagement. Concernant les autres traitements immunosuppresseurs, 1 patient est sous adalimumab (Humira) 1 fois toutes les 2 semaines, 5 sous azathioprine (Imurek) 2 mg/kg, 1 sous tacrolimus (Prograf) et mycophénolate mofétil (CellCept) dans le contexte de la transplantation cardiaque, et 1 autre reçoit le Privigen à la dose de 2 g/kg tous les mois. Parmi les effets indésirables documentés, nous retrouvons majoritairement une prise pondérale et une ostéopénie ou une ostéoporose chez les patients ayant bénéficié de la prednisone. Un seul a présenté des selles liquides sous colchicine.

À noter qu'un des patients continue de présenter des récidives de péricardite idiopathique malgré un traitement de colchicine (2 mg/jour), prednisone (10 mg/jour), azathioprine (2 mg/kg), anakinra (100 mg 1 ×/jour) et de cures mensuelles de Privigen (2 g/kg).

Enfin, concernant la vaccination contre le SARS-CoV-2, 4 patients ont présenté un épisode de péricardite proche d'une vaccination dont 3 étaient déjà connus pour une PRI (1 épisode quelques jours après la première dose du vaccin de Pfizer; 1 épisode 3 semaines après la première dose de Moderna; 1 épisode 2 semaines après la deuxième dose de Moderna) et 1 a présenté un premier épisode de péricardite 3 semaines après la première dose de Pfizer.

En résumé, nos données semblent être en concordance avec celles retrouvées dans la littérature en termes de caractéristiques démographiques, de traitement et de complications.

CONCLUSION

Dans les pays développés, la péricardite récurrente est majoritairement d'origine idiopathique. Les anti-IL-1, notamment l'anakinra, apparaissent actuellement comme un traitement de choix pour cette pathologie chez des patients généralement résistants à la colchicine et présentant une corticodépendance ou une contre-indication à ces traitements. Ces médicaments ne sont cependant pas destinés à tous les patients avec un diagnostic de PRI, en particulier en l'absence de marqueurs de l'inflammation, une élévation de la CRP ayant été l'un des critères d'inclusion des études évaluant l'efficacité des anti-IL-1.

Plusieurs questions restent ouvertes concernant les anti-IL-1, notamment la durée actuellement proposée pour une période de 6 à 8 mois selon les avis d'experts. La question de l'utilité et de la durée d'un schéma dégressif nécessite également de nouvelles études avec un design adapté. L'utilité de ce traitement dans les PRI sans augmentation des marqueurs de l'inflammation devrait également être étudiée, une inflammation localement isolée n'excluant pas un potentiel bénéfice. De plus, compte tenu des effets indésirables des corticostéroïdes à court et à long termes et des hospitalisations pour récidives, se pose la question de l'intérêt de proposer les anti-IL-1 comme traitement de deuxième ligne, principalement chez des patients à haut risque d'effets indésirables des corticostéroïdes, tout en confirmant dans un même temps les données d'efficacité et de sûreté de ce traitement.

Enfin, la question de l'utilité de la HCQ est également intéressante compte tenu de son profil d'effets indésirables favorable et de son faible coût. Il serait intéressant d'évaluer l'impact de ce traitement dans la PRI en comparant les patients présentant ou non une dysimmunité.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La péricardite récurrente est majoritairement idiopathique dans les pays développés
- Les causes secondaires doivent être recherchées activement pour un traitement adapté
- Les anti-IL-1, notamment l'anakinra, apparaissent actuellement comme un traitement de choix pour la péricardite récurrente idiopathique, avec des paramètres inflammatoires, ne répondant pas aux traitements de première et de deuxième lignes
- L'emploi des anti-IL-1 comme traitement de deuxième ligne, de même que celui de l'hydroxychloroquine, reste l'une des questions ouvertes nécessitant des études supplémentaires

1 **Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. JAMA 2015;314:1498.
2 **Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. Eur Heart J 2015;36:2921-64.
3 Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of Poor Prognosis of Acute Pericarditis. Circulation 2007;115:2739-44.
4 Cacoub P, Marques C. Acute Recurrent Pericarditis: From Pathophysiology Towards New Treatment Strategy. Heart 2020;106:1046-51.
5 Bonaventura A, Vecchié A, Mauro AG, et al. An Update on the Pathophysiology of Acute and Recurrent Pericarditis. Panminerva Med 2021;63.
6 Perricone C, Katz D, Ciccacci C, et al. The Heart Matters: Contribution of Genetic Factors in Recurrent Pericarditis. Isr Med Assoc J 2019;21:487-90.
7 Lazaros G, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, et al. A Case Series of Acute Pericarditis Following COVID-19 Vaccination in the Context of Recent Reports from Europe and the United States. Vaccine 2021;39:6585-90.
8 Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and Pericarditis after Vaccination for COVID-19. JAMA 2021;326:1210.
9 Lane S, Yeomans A, Shakir S. Reports of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccines: A Systematic Review of Spontaneously Reported Data from the UK, Europe, and the US and of the Literature. Pharmacol Ther 2021.
10 Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Risk of Constrictive Pericarditis after Acute Pericarditis. Circulation 2011;124:1270-5.
11 Brucato A, Brambilla G, Moreo A, et al. Long-Term Outcomes in Difficult-to-Treat Patients With Recurrent Pericarditis. Am J Cardiol 2006;98:267-71.
12 Lin D, Laliberté F, Majeski C, et al. Disease and Economic Burden Associated with Recurrent Pericarditis in a Privately Insured United States Population. Adv Ther 2021;38:5127-43.
13 *Bayes-Genis A, Adler Y, de Luna AB, Imazio M. Colchicine in Pericarditis. Eur Heart J 2017;38:1706-9.
14 De la Serna AR, Soldevila JG, Claramunt VM, de Luna AB. Colchicine for Recurrent Pericarditis. Lancet 1987;330:1517.
15 Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine—Update on Mechanisms of Action and Therapeutic Uses. Semin Arthritis Rheum 2015;45:341-50.
16 Kužnik A, Benčina M, Švajger U, et al. Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. J Immunol 2011;186:4794-804.
17 Lazaros G, Antonopoulos AS, Antonatou K, et al. Hydroxychloroquine for Colchicine-Resistant Glucocorticoid-Dependent Idiopathic Recurrent Pericarditis: A Pilot Observational Prospective Study. Int J Cardiol 2020;311:77-82.
18 Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids:Mechanisms of Action in Health and Disease. Rheum Dis Clin North Am 2016;42:15-31.
19 *Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for Recurrent Pericarditis: High Versus Low Doses: A Nonrandomized Observation. Circulation 2008;118:667-71.
20 Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The Role of Interleukin-1 in General Pathology. Inflamm Regener 2019;39:12.
21 Brucato A, Emmi G, Cantarini L, et al. Management of Idiopathic Recurrent Pericarditis in Adults and in Children: A Role for IL-1 Receptor Antagonism. Intern Emerg Med 2018;13:475-89.
22 Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for Corticosteroid-Dependent and Colchicine-Resistant Pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) Study. Eur J Prev Cardiolog 2020;27:956-64.
23 Correia ETO, Dos Santos Barbetta LM, de Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in Recurrent Pericarditis: Current Evidence on Clinical Use, Effectiveness, and Safety. J Cardiovasc Pharmacol 2020;76:42-9.
24 Mertens M, Singh JA. Anakinra for Rheumatoid Arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009.
25 Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. N Engl J Med 2021;384:31-41.
26 Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent Pericarditis: New and Emerging Therapeutic Options. Nat Rev Cardiol 2016;13:99-105.
27 Vianello F, Cinetto F, Cavraro M, et al. Azathioprine in Isolated Recurrent Pericarditis: A Single Centre Experience. Int J Cardiol 2011;147:477-8.
28 Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs Medical Management in Patients with Relapsing Pericarditis. Mayo Clin Proc 2012;87:1062-70.
29 Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. N Engl J Med 2013;369:1522-8.
30 Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine as First-Choice Therapy for Recurrent Pericarditis: Results of the CORE (COlchicine for REcurrent Pericarditis) Trial. Arch Intern Med 2005;165:1987.
31 Imazio M. Colchicine for Recurrent Pericarditis (CORP): A Randomized Trial. Ann Intern Med 2011;155:409.
32 Imazio M, Belli R, Brucato A, 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;383:2232-7.
33 Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis. J Am Coll Cardiol 2020;75:76-92.

* **à lire**
** **à lire absolument**