

I Revues générales

La péricardite aiguë récidivante

RÉSUMÉ : La récurrence de péricardite est la complication la plus fréquente d'une péricardite aiguë, survenant dans près de 30 % des cas. Elle n'est souvent pas isolée et s'inscrit dans un véritable cercle vicieux de récurrences itératives : la péricardite aiguë récidivante. Si le pronostic n'est pas altéré par cette pathologie, celle-ci est source d'une morbidité non négligeable. La meilleure prise en charge est la prévention avec l'utilisation d'une bithérapie anti-inflammatoire à dose et durée efficaces dès le premier épisode. La compréhension des mécanismes physiopathologiques, et notamment l'implication d'une activation inappropriée du système de l'immunité innée, à l'origine des récurrences de péricardites, a permis de développer de nouvelles thérapeutiques très prometteuses. Les anti-interleukine 1 (IL-1) ont désormais toute leur place dans l'arsenal thérapeutique.



N. EZZOUHAIRI
Hôpital Haut-Lévêque – CHU de BORDEAUX.

Le péricarde séreux est une cavité virtuelle composée de deux feuillets, l'un pariétal et l'autre viscéral, contenant le fluide péricardique. Dans certaines situations, le plus souvent dans un contexte post-viral, une inflammation des feuillets peut survenir et être responsable d'une douleur thoracique. Le diagnostic de péricardite aiguë est alors porté.

Les complications les plus redoutées sont, heureusement, assez rares. Ainsi la tamponnade secondaire à un épanchement péricardique survient dans 1 à 2 % des cas [1] et l'évolution vers une constriction péricardique dans moins de 1 % des cas [2]. Ces complications graves sont en réalité essentiellement en lien avec l'étiologie, et plus fréquentes en cas de péricardite purulente, tuberculeuse ou néoplasique.

Une myocardite associée est retrouvée quant à elle dans près de 15 % des cas [3], mais n'impacte que peu le pronostic des patients [4].

En revanche, la récurrence de péricardite est assez fréquente. Après un premier épisode aigu, le taux de première récurrence est rapporté entre 15 et 30 % des

cas. Une deuxième récurrence est observée dans 25 à 50 % des cas et une troisième dans 20 à 40 % des cas [5]. Des récurrences supplémentaires peuvent apparaître avec un impact néfaste sur la qualité de vie des patients, en raison des admissions fréquentes aux urgences ou en service d'hospitalisation, ainsi que des complications liées au traitement médical. Ainsi, la péricardite récidivante, cortico-dépendante et résistante à la colchicine constitue un défi majeur pour la cardiologie contemporaine et un domaine de recherche intense, notamment dans la compréhension physiopathologique de cette maladie afin de mieux identifier les patients à risque et des cibles thérapeutiques potentielles.

■ Définitions

Dans le groupe des pathologies du péricarde, plusieurs définitions nous ont été données par les recommandations ESC de 2015 [6].

Le diagnostic de péricardite aiguë est retenu s'il existe au moins **deux critères parmi les quatre** suivants :
– une douleur thoracique péricarditique;

- un frottement péricardique auscultatoire;
- un sus-ST diffus ou un sous-PQ à l'ECG;
- un épanchement péricardique à l'ETT.

D'autres éléments peuvent participer au diagnostic, tels que l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique ou la mise en évidence d'une inflammation péricardique par imagerie de coupe (TDM ou IRM).

La péricardite incessante ou persistante correspond à un épisode de péricardite durant plus de quatre à six semaines mais moins de trois mois; au-delà, il s'agit d'une péricardite chronique.

Enfin, la définition de la péricardite aiguë récidivante correspond à la survenue d'un second épisode douloureux, remplissant les critères du diagnostic de péricardite, plus de quatre à six semaines après la résolution des symptômes du premier épisode.

Une difficulté pour le cardiologue est de ne pas conclure hâtivement à une récurrence de péricardite devant des douleurs thoraciques atypiques isolées, sans autre argument (électrique, échographique ou biologique), uniquement parce que le patient présente un antécédent de péricardite.

■ Étiologies

La majorité des péricardites récidivantes sont liées à un processus immunologique secondaire à une péricardite post-virale ou idiopathique (dont le *trigger* est souvent infectieux).

Si un premier épisode de péricardite aiguë non compliquée ne justifie pas une recherche étiologique systématique, un bilan minimal devra être envisagé en cas de récurrence. *A fortiori* si un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur est envisagé, tels qu'une corticothérapie ou un anti-IL1.

Ce bilan minimal s'attachera à éliminer l'existence d'un processus néoplasique, d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie infectieuse bactérienne telle que la tuberculose qu'il faudra savoir évoquer en cas de voyage récent en zone endémique.

■ Pronostic

Dans le cadre de la péricardite aiguë récidivante, l'évolution vers une tamponnade n'est pas plus fréquente, et, contrairement aux idées reçues, le risque d'évolution vers une constriction péricardique non plus [7]. Ces complications étant davantage en lien avec l'étiologie de la péricardite qu'avec le nombre de récurrences. En revanche, la morbidité de cette affection est élevée du fait de consultations et passages aux urgences répétés pour douleurs thoraciques. Il en résulte une altération importante de la qualité de vie de nos patients, pour lesquels un cercle vicieux aboutissant à de multiples récurrences s'installe.

■ Facteurs de risque

Malgré des divergences entre les études, certaines caractéristiques semblent être associées à un risque plus élevé de récurrence de péricardite [8]:

- un traitement inadapté du premier épisode, en lien avec l'absence d'utilisation de colchicine, une durée de traitement inadaptée avec décroissance trop rapide du traitement anti-inflammatoire avant normalisation de la CRP, ou encore l'utilisation précoce de corticoïdes;
- un âge jeune (< 55 ans);
- une fréquence cardiaque élevée (> 100 bpm);
- un épanchement péricardique de faible taille.

Ainsi, Lazarou *et al.* [8] ont développé un score de risque prenant en compte l'âge, la fréquence cardiaque, la taille de l'épanchement, l'utilisation précoce de corticoïdes, le taux de plaquettes et la

compliance de la veine cave inférieure. Les résultats semblent prometteurs en termes de prédiction du risque de récurrence. Ces patients pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif avec une décroissance guidée par la CRP, et éventuellement par la recherche d'inflammation résiduelle à l'IRM. Ce groupe de patients pourrait également justifier d'une utilisation plus précoce de nouvelles thérapeutiques, en particulier les anti-IL1.

■ Physiopathologie

Des données récentes suggèrent que des processus auto-inflammatoires et/ou auto-immuns seraient impliqués dans la péricardite aiguë récidivante, avec le plus souvent une infection virale comme facteur déclenchant.

D'une part, une activation du système immunitaire inné, typique des maladies auto-inflammatoires, et principalement médiées par certaines cytokines, dont l'interleukine 1 (IL-1), a été rapportée chez des patients présentant une péricardite récurrente. De plus, certaines maladies auto-inflammatoires, telles que le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), se caractérisent par des poussées inflammatoires avec survenue de sérites (dont la péricardite).

Dans certaines péricardites récurrentes, le mécanisme auto-inflammatoire résulterait de l'activation de l'inflammasome par un virus cardiotrope (ou un autre agent pathogène non spécifique) chez un patient qui a une immunité innée anormale.

D'autre part, une activation du système immunitaire adaptatif, typique des maladies auto-immunes, principalement médiées par des auto-anticorps ou des lymphocytes T auto-réactifs, semble également être impliquée. Des auto-anticorps anti-cœur ou anti-disque intercalaire ont été retrouvés chez certains

Revue générale

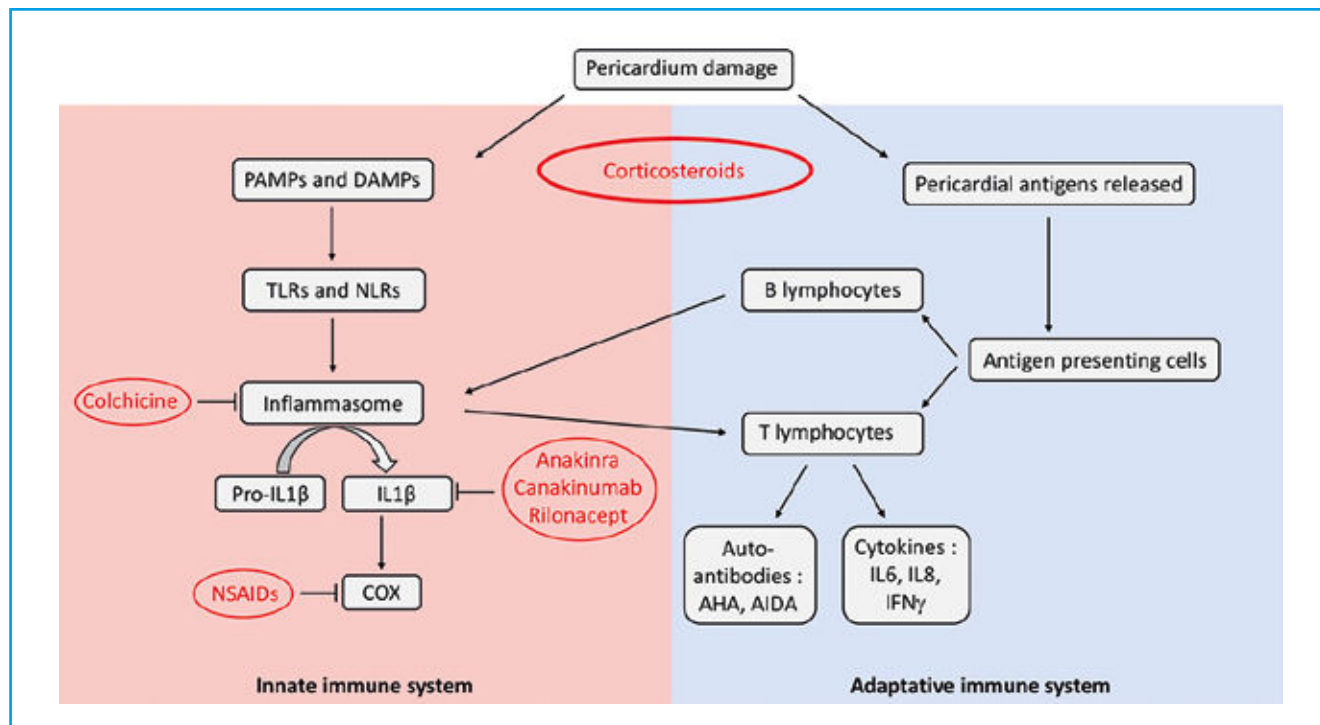


Fig. 1 : Activation possible du système immunitaire inné et/ou adaptatif dans le cadre de la péricardite récidivante et cibles thérapeutiques des différents traitements prescrits [9].

patients et sont associés à un nombre plus élevé de récurrences de péricardite et d'hospitalisations [9].

Cela représente autant de cibles potentielles pour le développement de nouvelles thérapeutiques comme illustré dans la **figure 1**.

Prise en charge

1. Premier épisode

La prise en charge du premier épisode proposée dans les recommandations ESC de 2015 [6] comprend une bithérapie anti-inflammatoire par AINS et colchicine. Les AINS doivent être prescrits à pleine dose pendant une à deux semaines avant d'envisager une décroissance progressive. La colchicine est à maintenir pendant trois mois à la dose de 0,5 mg (si poids < 70 kg) ou 1 mg par jour (si > 70 kg), sans obligation de décroissance posologique avant interruption. À

ces traitements s'associe une restriction de l'activité physique jusqu'à disparition des douleurs et normalisation de la CRP, de l'ECG et de l'ETT. Un traitement par IPP est également préconisé.

La place de la colchicine en première ligne est désormais bien validée, notamment par les études COPE (COLchicine for PERicarditis) [10] et ICAP (Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis) [11] qui ont montré une réduction plus rapide des symptômes à 72 h mais surtout une réduction significative du risque de récurrence.

2. Première récurrence

Une première récurrence se traite avec la même combinaison d'anti-inflammatoires mais pour une durée prolongée. Les recommandations ne précisent pas la durée exacte de traitement par AINS. La colchicine doit être prescrite pour au moins six mois. Les études CORE (COLchicine for REcurrent peri-

carditis) [12] et CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis) [13] montrent une réduction de moitié des récurrences à dix-huit mois par rapport au placebo lors des première et seconde récurrences. Pour les patients ayant eu plus de deux récurrences de péricardite, l'essai randomisé CORP-2 (COLchicine for Recurrent Pericarditis 2) [14] a montré l'efficacité de la colchicine pendant six mois en complément des AINS.

3. Récurrences ultérieures

C'est à ce stade que des thérapeutiques de deuxième et troisième lignes peuvent être envisagées. C'est également le moment opportun pour se mettre en lien avec un collègue interniste afin, dans un premier temps, de réaliser un bilan étiologique complet, et notamment d'éliminer une pathologie infectieuse avant d'introduire des thérapies immunosuppressives. Mais aussi afin de déterminer la molécule la plus appropriée et la gestion du suivi ultérieur.

POINTS FORTS

- À la suite d'un épisode de péricardite aiguë, 15 à 30 % des patients présenteront au moins une récurrence dans les dix-huit mois.
- La bithérapie anti-inflammatoire AINS et colchicine à dose et durée efficaces dès le premier épisode est le meilleur traitement préventif de la récurrence.
- Le diagnostic de récurrence ne doit pas se baser uniquement sur la récurrence de douleurs thoraciques, *a fortiori* si les caractéristiques cliniques ne sont pas typiques.
- Dès la seconde récurrence, un bilan étiologique minimal et un traitement de seconde ligne sont à envisager. La mise en relation avec un confrère interniste est fortement préconisée à ce stade.
- Les anti-IL1 (rilonacept et anakinra) sont des traitements prometteurs dont l'efficacité a été démontrée par des études randomisées de faibles effectifs.

Si l'on suit la proposition thérapeutique issue des recommandations ESC, de faibles doses de corticoïdes (0,2 à 0,5 mg/kg) sont proposées. Toutefois, ces recommandations datent de 2015 et ont été publiées avant les études randomi-

sées réalisées sur les anti-IL1. En outre, les corticoïdes, en plus de leurs effets secondaires bien connus, exposent à un risque de dépendance se traduisant par une récurrence de la symptomatologie dès la décroissance posologique.

En troisième ligne, des agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont envisagés. Les études s'intéressant aux immunoglobulines IV et aux traitements immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate, sont essentiellement des études rétrospectives menées sur de faibles effectifs.

La péricardectomie reste une alternative chirurgicale de dernier recours dans les cas rebelles. Elle est aujourd'hui extrêmement peu pratiquée.

Ces différentes lignes thérapeutiques sont illustrées dans la **figure 2** tirée des recommandations de l'ESC.

Perspectives : la place grandissante des anti-IL1

S'il existe une classe thérapeutique sur laquelle il est important d'insister, il s'agit des anti-IL1, biothérapies immunomodulatrices qui ont fait l'objet d'études randomisées avec des résultats très prometteurs. L'anakinra est une forme recombinante antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL1Ra). Le rilonacept est une protéine de fusion dimère bloquant l'IL-1, qui contient les parties extracellulaires des récepteurs de l'IL-1 (IL-1R1 et IL-1RAcP). Le canakinumab est un anticorps humanisé qui empêche l'IL-1 β de se lier à son récepteur. Le mode d'action de ces différentes molécules est illustré dans la **figure 3**.

L'étude AIRTRIP (Anakinra Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis) [16] a comparé l'anakinra *versus* placebo chez 21 patients ayant présenté au moins deux récurrences, en échec de colchicine et cortico-dépendants. L'étude RHAPSODY [17] a comparé le rilonacept *versus* placebo chez 61 patients présentant au moins une récurrence de péricardite, indépendamment de l'introduction préalable d'une corticothérapie. Les caractéristiques des patients et les principaux résultats de ces deux études sont illustrés dans la **figure 4**.

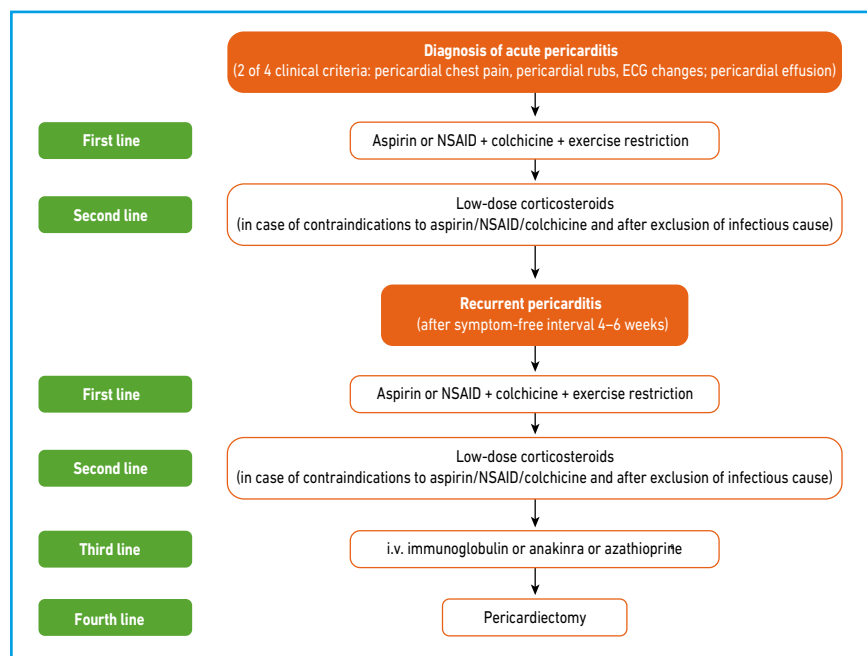


Fig. 2 : Recommandations de l'ESC 2015 par Adler *et al.* sur les pathologies péricardiques. Prise en charge du premier épisode de péricardite et des récurrences.

Revue générale

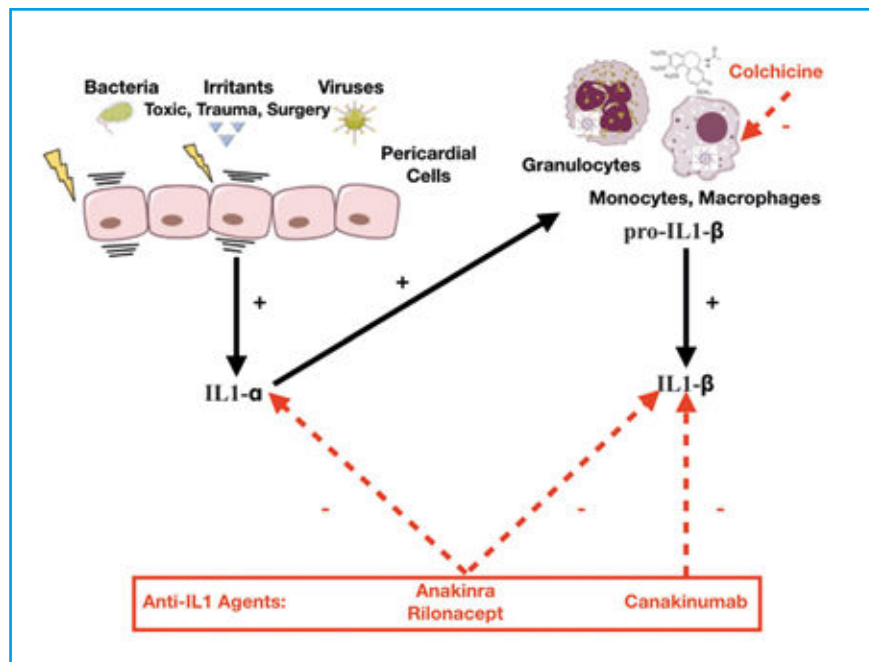


Fig 3 : Différentes molécules anti-IL1 et leurs cibles dans la cascade inflammatoire de la péricardite aiguë récidivante idiopathique [15].

Ces résultats impressionnants sur l'anakinra et le rilonacept sont certes issus d'études randomisées multicentriques, mais reposent sur de faibles effectifs. Il reste à déterminer quels patients seraient les plus susceptibles de bénéficier de ces nouvelles thérapeutiques. Certains auteurs tendent à proposer les anti-IL1 dès la deuxième ligne de traitement devant un profil inflammatoire (fièvre, CRP élevée) évoquant une activation prédominante de l'immunité innée [15].

Conclusion

La péricardite aiguë récidivante est une pathologie ayant un impact sur la qualité de vie de nos patients, et dans laquelle, hors étiologies spécifiques, il existe une activation inappropriée de l'immunité innée. Les anti-IL1, en cassant ce cercle vicieux, ont permis d'obtenir de premiers résultats très prometteurs. Il

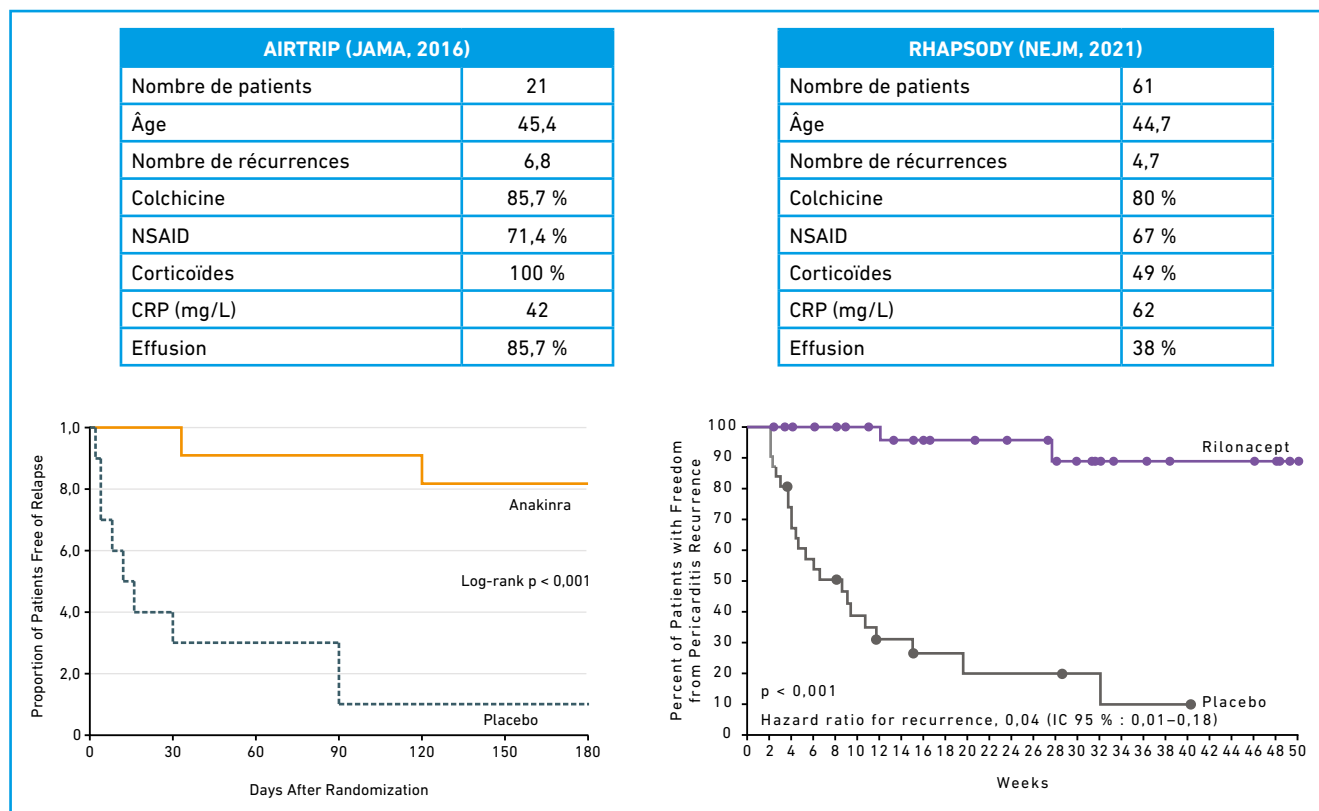


Fig. 4 : Caractéristiques des patients et récidives de péricardite du traitement étudié versus placebo dans les études AIRTRIP [16] à gauche et RHAPSODY [17] à droite.

s'agissait, pour la majorité, de patients cortico-dépendants, mais à l'avenir, ces traitements pourraient s'inscrire dès la deuxième ligne thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. IMAZIO M, BRUCATO A, CEMIN R *et al.* A Randomized Trial of Colchicine for Acute Pericarditis. *N Engl J Med*, 2013; 369:1522-1528.
2. IMAZIO M, BRUCATO A, MAESTRONI S *et al.* Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*, 2011; 124:1270-5.
3. IMAZIO M, CECCHI E, DEMICHELIS B *et al.* Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*, 2008; 94:498-501.
4. IMAZIO M, BRUCATO A, BARBIERI A *et al.* Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*, 2013; 128:42-49.
5. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A *et al.* Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68: 2311-2328.
6. ADLER Y, CHARRON P, IMAZIO M *et al.* 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2015; 36:2921-2964.
7. IMAZIO M, BATTAGLIA A, GAIDO L *et al.* Recurrent pericarditis. *Rev Med Interne*, 2017;38:307-311.
8. LAZAROU E, LAZAROS G, ANTONOPOULOS AS *et al.* A risk score for pericarditis recurrence. *Eur J Clin Investigation*, 2021; 51:e13602.
9. CACOUB P, MARQUES C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart*, 2020;106:1046-1051.
10. IMAZIO M, BOBBIO M, CECCHI E *et al.* Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*, 2005;112:2012-2016.
11. IMAZIO M, CECCHI E, IERNA S *et al.* Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis: a multicenter randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of pericarditis; study design and rationale. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007; 8:613-617.
12. 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; 165:1987-1991.
13. IMAZIO M, BRUCATO A, CEMIN R *et al.* Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2011;155:409-414.
14. 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: 2232-2237.
15. IMAZIO M, ANDREIS A, PIROLI F *et al.* Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2021; heartjnl-2020-318869.
16. BRUCATO A, IMAZIO M, GATTORNO M *et al.* Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016;316:1906-1912.
17. BRUCATO A, LIM-WATSON MZ, KLEIN A *et al.* Interleukin-1 Trap Rilonacept Improved Health-Related Quality of Life and Sleep in Patients With Recurrent Pericarditis: Results From the Phase 3 Clinical Trial RHAPSODY. *J Am Heart Assoc*, 2022;11:e023252.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.