



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Efficacité de l'anakinra dans la polysérite réfractaire : étude multicentrique italienne[☆]

Giuseppe Lopalco^{a,1,*}, Vincenzo Venerito^{a,1}, Antonio Brucato^b, Giacomo Emmi^c, Roberto Giacomelli^d, Alberto Cauli^e, Matteo Piga^e, Paola Parronchi^c, Mariangela Nivuori^b, Danilo Malandrino^c, Piero Ruscitti^f, Gianfranco Vitiello^c, Claudia Fabiani^g, Luca Cantarini^h, Florenzo Iannone^a

^a Department of emergency and organ transplantation, rheumatology unit, university of Bari, Bari, Italie

^b Department of biomedical and clinical sciences luigi sacco, ospedale fatebenefratelli, university of Milan, Milan, Italie

^c Department of experimental and clinical medicine, university of Florence, Florence, Italie

^d Unit of allergology, immunology, rheumatology, department of medicine, university of campus bio-medico of Rome, Rome, Italie

^e Rheumatology unit, department of medical sciences and public health, university of Cagliari and Aou university clinic of Cagliari, Cagliari, Italie

^f Department of biotechnological and applied clinical sciences, university of L'Aquila, L'Aquila, Italie

^g Ophthalmology unit, department of medicine, surgery and neuroscience, university of Siena, Siena, Italie

^h Research centre of systemic autoinflammatory diseases, behçet's disease clinic and rheumatology-ophthalmology collaborative uveitis centre, department of medical sciences, surgery and neurosciences, university of Siena, Siena, Italie



Info.suppl.

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 4 octobre 2021

Disponible sur Internet le 3 octobre 2022

Mots clés :

Polysérite

Immunité innée

Interleukine-1

Anakinra

Médecine personnalisée

Biotechnologies innovantes

RÉSUMÉ

Objectifs. – La polysérite est une affection inflammatoire touchant simultanément plusieurs membranes séreuses, à savoir le péricarde, la plèvre et le péritoine, avec un épanchement dans les cavités respectives. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la colchicine et les glucocorticoïdes peuvent se montrer efficaces sur la polysérite, mais les rechutes sont fréquentes lors de la diminution ou de l'arrêt de ces traitements. L'antagoniste du récepteur de l'interleukine (IL)-1 anakinra a présenté un effet bénéfique dans la péricardite récurrente idiopathique, principalement chez des patients non répondeurs ayant développé une dépendance aux corticoïdes et/ou une résistance à la colchicine. Il n'existe à ce jour aucune donnée en faveur d'une thérapie optimale pour gérer les épisodes aigus et/ou les rechutes de polysérite. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective visant à évaluer le profil d'efficacité et de sécurité de l'anakinra dans la polysérite réfractaire.

Méthodes. – Des patients présentant une polysérite idiopathique ou une maladie rhumatismale avec inflammation d'au moins deux membranes séreuses ont été inclus. La sérite devait être confirmée par des examens d'imagerie tels qu'échocardiographie, échographie abdominale, tomodensitométrie thoracique ou abdominale et/ou radiographie thoracique. Nous avons inclus des patients atteints de polysérite ayant débuté un traitement par anakinra entre janvier 2011 et janvier 2019 pour résoudre un contrôle insuffisant de la maladie par AINS ou immunosuppresseurs ou pour réduire les corticoïdes oraux. Les résultats de vitesse de sédimentation (VS), de protéine réactive C (CRP) et d'imagerie ont été consignés pour surveiller la sérite à l'inclusion, puis à 3, 6 ou 12 mois. Les patients présentant un cancer ou une maladie infectieuse ont été exclus de l'analyse.

Résultats. – Quarante-cinq patients (23 femmes) atteints de polysérite (âge moyen $43,2 \pm 15,8$ ans, durée moyenne de la maladie $23,1 \pm 28$ ans) ont été analysés. La polysérite était idiopathique chez 26 patients (57,8 %). Treize patients présentaient une maladie auto-inflammatoire et six, une maladie auto-immune. À l'instauration de l'anakinra, 38 (84,4 %) et 37 (82,2 %) patients sur 45 recevaient un traitement combiné avec de la colchicine et des AINS, respectivement. Après la mise en place du traitement par anakinra, une résolution de la sérite a été observée chez 84,5 % des patients, avec une diminution spectaculaire de la VS et de la CRP ($p < 0,001$ pour les deux valeurs) dès trois mois, cet effet bénéfique perdurant jusqu'à 12 mois. Il n'y a pas eu de rechute à 3 mois et le nombre médian de rechutes à 6 et 12 mois était de 0 (intervalle interquartile 0-1). À 3 mois déjà, les glucocorticoïdes étaient arrêtés chez 22 patients sur 45

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105299>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant. Department of emergency and organ transplantation, rheumatology unit, polyclinic hospital, Piazza G. Cesare 11, 70124 Bari, Italie.

Adresse e-mail : glopalco@hotmail.it (G. Lopalco).

¹ Ces auteurs ont tous les deux contribué à parts égales à ce manuscrit.

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.09.020>

1169-8330/© 2022 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

(48,9 %) ($p < 0,001$). À 12 mois, 32 patients sur 37 (86,5 %) ne prenaient plus de corticoïdes. De même, la prise d'AINS était fortement réduite à 3 mois (7 patients sur 45 [15,6 %], $p < 0,001$) et plus aucun patient n'en prenait à 12 mois. L'effet indésirable le plus fréquent était une poussée d'urticaire au site d'injection de l'anakinra, observée chez trois patients.

Conclusions. – L'anakinra s'est révélé un choix thérapeutique sûr et efficace pour les patients réfractaires à un traitement anti-inflammatoire optimal (AINS, colchicine et corticoïdes), entraînant une diminution conséquente des récurrences, mais également de la prise de corticoïdes. L'efficacité de l'anakinra a été constatée dans les formes idiopathiques de la polysérite et lorsqu'il existait une maladie rhumatismale sous-jacente, ce qui suggère l'existence d'une voie pathogène commune conduisant à la sérite.

© 2022 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La polysérite est une affection inflammatoire touchant simultanément plusieurs membranes séreuses, à savoir le péricarde, la plèvre et le péritoine, avec un épanchement dans les cavités respectives [1]. Généralement bénin, ce trouble inflammatoire peut devenir récurrent, voire chronique, s'il n'est pas traité de manière appropriée [2]. Diverses causes ont été avancées pour expliquer l'étiologie de la polysérite, la plupart impliquant des maladies auto-immunes, auto-inflammatoires ou infectieuses et des cancers [3]. À cet égard, il est bien établi que plusieurs affections auto-immunes peuvent avoir une forte prévalence d'atteinte séreuse, en particulier de péricardite qui peut se produire dans 50 % des cas de lupus érythémateux systémique (LES) [4]. La sérite peut également apparaître comme une manifestation extra-articulaire de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [5] et se retrouve à des degrés variables dans d'autres maladies auto-immunes telles que la sclérodermie systémique (ScS) [6] et le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) [7]. Une atteinte séreuse a également été observée dans différentes maladies auto-inflammatoires, un groupe hétérogène de troubles caractérisés par la surexpression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1, principal déclencheur des manifestations cliniques de ces affections [8]. La polysérite, essentiellement la péricardite, peut être la première manifestation d'un syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) ou d'une fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [9]. Un pourcentage non négligeable de cas peut cependant être défini comme une polysérite idiopathique, d'où la difficulté à déterminer les mécanismes sous-jacents de cette maladie [10]. Les caractéristiques cliniques communes entre ces cas et les maladies auto-inflammatoires, notamment sérite, forte fièvre et élévation des marqueurs de l'inflammation, suggèrent une pathogenèse analogue, induite par l'inflammasome [11]. Plus précisément, on suppose que des agents microbiens, généralement des virus ou leurs antigènes, pourraient être responsables d'un dérèglement de l'inflammasome, vaste plateforme multiprotéique intracellulaire jouant un rôle clé dans l'immunité innée, en favorisant la production de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires, spécialement l'IL-1 [12]. Le pronostic à long terme de la polysérite est bon, mais son traitement est éprouvant et stressant pour les patients. Les objectifs de la thérapie devraient donc consister à rapidement stopper l'inflammation et soulager les douleurs imputables à la sérite. Il est par ailleurs essentiel d'éviter que les rechutes, les hospitalisations fréquentes et la corticodépendance ne dégradent la qualité de vie des patients. En l'absence de thérapies spécifiques pour la prise en charge de la polysérite, le traitement adopté est celui de la péricardite récurrente. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitement standard des épisodes aigus de péricardite récurrente, sont souvent préférés aux corticoïdes [13]. La colchicine est également très utilisée pour prévenir les récurrences de sérite [14]. Or les AINS comme la colchicine échouent souvent à supprimer l'inflammation. Les glucocorticoïdes systémiques peuvent

aussi être efficaces chez les patients réfractaires aux AINS et à la colchicine, mais leur réduction peut provoquer des rechutes [15]. De plus, les corticoïdes sont fréquemment à l'origine d'effets indésirables sévères à long terme, notamment diabète et ostéoporose [16]. Une trithérapie combinant AINS, corticoïdes et colchicine peut également être adoptée, mais la nécessité de réduire progressivement chaque médicament individuellement est souvent responsable d'une mauvaise observance pouvant entraîner des rechutes [11]. L'antagoniste du récepteur de l'IL-1 d'action rapide anakinra, actuellement utilisé dans le traitement de plusieurs maladies auto-inflammatoires monogéniques et multifactorielles chez l'adulte et l'enfant [17], a récemment été proposé comme un outil thérapeutique pour la prise en charge des formes réfractaires de péricardite, renforçant l'idée que la péricardite récurrente serait plus probablement induite par l'IL-1 [11]. L'expérience croissante de l'utilisation de l'anakinra a mis en évidence un effet bénéfique dérivé du blocage de l'IL-1 dans la péricardite récurrente, principalement chez des patients non répondeurs ayant développé une dépendance aux corticoïdes et/ou une résistance à la colchicine [18]. Sur cette base et en l'absence de données suggérant un traitement optimal pour les épisodes aigus et/ou les rechutes de polysérite, nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique visant à évaluer le profil d'efficacité et de sécurité de l'anakinra utilisé dans la prise en charge de patients présentant une polysérite réfractaire.

2. Méthodes

2.1. Conception de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective pour évaluer si un traitement de 100 mg/jour d'anakinra avait un effet bénéfique chez des patients adultes de type caucasien présentant une polysérite réfractaire. Les patients ont été suivis dans quatre centres de rhumatologie et deux services de médecine interne en Italie (Bari, Cagliari, Florence, L'Aquila, Milan et Sienne) entre janvier 2011 et janvier 2019. Cette étude a été examinée et approuvée par le comité d'éthique local (projet AIDA, numéro d'approbation 6285, Azienda Ospedaliera Universitaria di Bari) et a été menée conformément à la déclaration d'Helsinki. L'administration hors indication de l'anakinra a également été autorisée par chacun des hôpitaux participant à l'étude. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit. Nous avons inclus des patients ayant un diagnostic de polysérite idiopathique ou de maladie rhumatismale systémique avec inflammation d'au moins deux membranes séreuses (péricardite, pleurite et/ou péritonite avec épanchement). La sérite devait être confirmée par des examens d'imagerie dont échocardiographie, échographie abdominale, tomographie thoracique ou abdominale et/ou radiographie thoracique. Une rechute a été définie comme la récurrence d'une ou plusieurs inflammations séreuses qui avaient été résolues.

2.2. Évaluation clinique, biologique et par imagerie

Ont été collectées les données concernant le sexe, l'origine ethnique, l'étiologie de la polysérite, les comorbidités, l'indice de masse corporelle, la durée de la maladie, le nombre de rechutes dans les trois mois précédant l'instauration de l'anakinra et le traitement en cours. L'étude a inclus des patients présentant une maladie insuffisamment contrôlée par des AINS ou des immunosuppresseurs conventionnels ou pour lesquels il était nécessaire de réduire les corticoïdes oraux. Lorsqu'une maladie auto-immune était suspectée, une recherche de facteur rhumatoïde, d'anticorps antipeptides cycliques citrullinés, d'anticorps antinucléaires, d'antigènes antinucléaires solubles et d'anticorps anti-ADN double brin a été effectuée. De même, un test tuberculinique cutané ou un dosage QuantiFERON-TB, une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine et des cultures sanguines ont été réalisés en vue d'écarter des maladies infectieuses. Si les antécédents cliniques et l'examen physique suggéraient la présence d'un cancer, des tests supplémentaires appropriés ont également été effectués. Les résultats de l'évaluation clinique et du bilan biologique standard comprenant une numération formule sanguine, une évaluation de la fonction rénale et hépatique et la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine réactive C (CRP), ainsi que ceux des examens d'imagerie, ont été consignés à l'inclusion, puis à 3, 6 ou 12 mois lorsqu'ils étaient disponibles. L'élévation de la VS a été définie comme > 25 mm/h et celle de la CRP, comme > 5 mg/l. Une recherche de mutations des gènes *MEFV* et *TNFRSF1A* impliqués dans la FMF et le TRAPS, respectivement, a également été réalisée par la technique de séquençage à haut débit en cas de forte suspicion de ces fièvres périodiques monogéniques.

2.3. Analyse des données

Pour tester les différences entre les variables à différents points d'évaluation ; le test *t* de Student pour échantillons appariés, le test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés ou le test de McNemar ont été utilisés selon les cas. La significativité statistique a été fixée à $\alpha = 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 16 (StataCorp, Texas, États-Unis).

3. Résultats

3.1. Données du groupe de patients

Vingt-trois femmes et 22 hommes (âge moyen $43,2 \pm 15,8$ ans) avec une durée de la maladie de $23,1 \pm 28$ ans ont débuté un traitement par anakinra (Tableau 1). Une polysérite idiopathique a été diagnostiquée chez vingt-six patients (57,7 %) et une maladie rhumatismale systémique sous-jacente chez les 19 patients restants (42 %). Neuf de ces derniers (20 %) présentaient une maladie auto-inflammatoire monogénique : TRAPS pour cinq patients et FMF pour quatre. Au total, des mutations des gènes *MEFV* et *TNFRSF1A* ont été recherchées chez 35 patients sur 45 (77,8 %, 26 atteints de polysérite idiopathique et neuf d'une maladie auto-inflammatoire). Une maladie de Still de l'adulte (MSA) a par ailleurs été identifiée chez quatre patients et un LES chez deux. Les quatre patients restants présentaient l'un une PR, le deuxième une maladie de Behçet (MB), le troisième une ScS et le dernier une connectivité indifférenciée (Fig. 1). Les données cliniques et biologiques étaient disponibles pour 45 patients à 3 mois, 44 patients sur 45 (97,8 %) à 6 mois et 37 patients sur 45 (82,2 %) à 12 mois (Tableau 1).

3.2. Médicaments

Au cours du temps, tous les patients ont reçu des glucocorticoïdes systémiques (jusqu'à 50 mg/jour), des AINS (ibuprofène 600 mg trois fois par jour ou indométacine de 25 à 50 mg trois fois par jour) et de la colchicine (jusqu'à 2 mg/jour) (données non présentées). D'autres traitements, comme le méthotrexate, ont été utilisés chez cinq patients : quatre atteints de MSA et un de PR. À l'instauration de l'anakinra, 38 (84,4 %) et 37 (82,2 %) patients sur 45 recevaient un traitement combiné avec de la colchicine et des AINS, respectivement. Tous les patients sauf six (87,7 %) prenaient des glucocorticoïdes oraux à l'inclusion. Plus précisément, 18 patients (40 %) prenaient de la prednisone à une posologie ≥ 25 mg/jour, 16 patients (36,6 %) entre 7,5 et 25 mg/jour et cinq patients seulement (11 %) à une dose $\leq 7,5$ mg/jour (Tableau 1).

3.3. Efficacité de l'anakinra

Après l'instauration de l'anakinra, les marqueurs de l'inflammation, notamment la VS et la CRP, sont revenus à des valeurs normales dans les trois premiers mois de traitement ($p < 0,001$) et sont restés normaux jusqu'à 12 mois (Fig. 2). À noter que les résultats à court terme après quatre semaines, disponibles pour neuf des 45 patients (20 %), ont montré une amélioration significative des paramètres de l'inflammation et des symptômes cliniques dont la fièvre et les douleurs thoraciques (tableau S1, voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article). Seuls un patient atteint de LES et un de polysérite idiopathique avaient toujours une CRP en hausse à 3 et 12 mois, respectivement (Tableau 1). Globalement, aucune rechute n'a été observée à 3 mois, mais trois patients présentant une péricardite, trois autres ayant une pleurite et un seul atteint d'ascite n'ont pas répondu au traitement. À 6 mois, deux patients sur 44 ont rechuté (4,5 %, un patient atteint de pleurite et un d'ascite ; médiane 0, intervalle interquartile 0-1). De plus, deux patients (4,5 %, un patient atteint de pleurite et un d'ascite) étaient toujours non-répondeurs à 6 mois. Enfin, à 12 mois, 3 patients sur 37 (8,1 %) avaient rechuté. Deux d'entre eux présentaient une péricardite et le troisième une pleurite. Par ailleurs, un patient atteint de péricardite ne répondait toujours pas à l'anakinra (Tableau 1). Il est intéressant de noter que la sérite était résolue à 3 mois chez 84,5 % des patients, cet effet bénéfique perdurant jusqu'à 12 mois. À 3 mois cependant, une péricardite était toujours présente chez trois patients (deux atteints de polysérite idiopathique et un de ScS), une pleurite chez trois patients atteints de polysérite idiopathique et une ascite chez un patient atteint de polysérite idiopathique. À 6 mois, une péricardite et une pleurite ont également été identifiées chez deux patients atteints de polysérite idiopathique et une ascite chez deux patients atteints de polysérite idiopathique. Enfin à 12 mois, trois patients atteints de polysérite idiopathique présentaient toujours une péricardite et un, une pleurite. Aucun d'entre eux n'avait d'ascite (Tableau 1).

3.4. Effet d'épargne cortisonique et d'AINS de l'anakinra

Les glucocorticoïdes étaient déjà arrêtés à 3 mois chez 22 patients sur 45 (48,9 %) ($p < 0,001$). À 12 mois, 32 patients sur 37 (86,5 %) ne prenaient plus de corticoïdes, les cinq patients restants (13,5 %) prenant encore de la prednisone à une dose $\leq 7,5$ mg/jour (Fig. 3). De même, à 3 mois, 7 patients sur 45 (15,6 %) prenaient des AINS, contre plus aucun à 12 mois (Fig. 4). En ce qui concerne les traitements conventionnels, 29 patients sur 45 (64,4 %) prenaient toujours de la colchicine à 3 mois, tandis que 28 patients sur 43 (51,4 %) et 19 sur 37 (51,4 %) étaient encore sous colchicine à 6 et 12 mois, respectivement (Fig. 4). L'anakinra n'a pas été réduit pendant la période d'observation et la dose initiale n'a pas été modi-

Tableau 1
Caractéristiques démographiques et cliniques de notre cohorte à différents points d'évaluation.

	Données disponibles, n	Instauration de l'anakinra	Données disponibles, n	3 mois	Données disponibles, n	6 mois	Données disponibles, n	12 mois
Données démographiques, cliniques et biologiques								
Femmes, n (%)	45	23 (51,1)						
Âge, ans, moyenne (ET)	45	43,2 (15,8)						
Comorbidités, n (%)	45	15 (33,3)						
Indice de masse corporelle, moyenne (ET)	33	24,8 (3,5)						
Durée de la maladie, mois, moyenne (ET)	45	23,1 (28)						
Nombre moyen de rechutes (plage)	45	4 (1-18)	45	0 ^c	44	0 (0-1)	37	0 (0-1)
CRP > 5 mg/l, n (%)	44	38 (86,4)	45	1 (2,2) ^c	43	0	37	1 (2,7)
VS > 25 mm/h, n (%)	40	29 (72,5)	41	4 (9,8) ^c	40	0	35	1 (2,9)
Médicaments concomitants, n (%)								
Pas de corticoïdes	45	6 (13,3)	45	22 (48,9) ^c	43	33 (76,7) ^c	37	32 (86,5)
≤ 7,5 mg PDN	45	5 (11,1)	45	18 (40) ^c	43	7 (16,3) ^a	37	5 (13,5)
> 7,5 mg < 25 mg PDN	45	16 (36,6)	45	3 (6,7) ^c	43	3 (7)	37	0
≥ 25 mg PDN	45	18 (40)	45	2 (4,4) ^c	43	0	37	0
Colchicine	45	38 (84,4)	45	29 (64,4) ^b	43	28 (65,1)	37	19 (51,4) ^a
AINS	45	37 (82,2)	45	7 (15,6) ^c	43	5 (11,6)	37	0
Sérite active, n (%)								
Péricardite	45	42 (93,3)	45	3 (6,7) ^c	43	1 (2,3)	37	3 (8,1)
Pleurite	45	38 (84,4)	45	3 (6,7) ^c	43	1 (2,3)	37	1 (2,7)
Ascite	45	9 (20)	45	1 (2,2) ^b	43	2 (4,7)	37	0

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CRP : protéine réactive C ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; NS : significativité statistique non atteinte ; PDN : prednisone ; VS : vitesse de sédimentation.

Par rapport au point d'évaluation précédent.

^a $p < 0,05$.

^b $p < 0,01$.

^c $p < 0,001$.

fiée. Il n'a été observé aucune différence de réponse au traitement après stratification des patients selon l'âge, le sexe et l'étiologie de la polysérite.

3.5. Profil de sécurité de l'anakinra

Parmi les effets indésirables, des poussées d'urticaire au site d'injection de l'anakinra ont été observées chez trois patients et un patient a subi une infection respiratoire sans complications qui a nécessité des antibiotiques mais pas l'arrêt de l'anakinra. Un patient atteint de MSA a arrêté l'anakinra après six mois en raison d'un syndrome d'activation des macrophages.

4. Discussion

Cette étude a montré que plus de la moitié des patients présentaient une forme idiopathique de polysérite, ce qui explique notre difficulté à mettre en évidence le véritable mécanisme pathogène de cette affection. La principale observation de cette étude est que l'anakinra a réduit de manière spectaculaire les poussées de polysérite, permettant de limiter la prise de corticoïdes. L'intérêt de cette épargne cortisonique est essentiellement qu'elle permet d'éviter les effets indésirables des corticoïdes, qui peuvent être sévères et touchent jusqu'à 25 % des patients traités au long cours [19]. Bien que l'anakinra se soit montré efficace dans la PR et plusieurs maladies auto-inflammatoires mono- et polygéniques, nos résultats soutiennent l'hypothèse que l'IL-1 joue un rôle critique dans la pathogenèse de la polysérite, quelle que soit la maladie rhumatismale sous-jacente. Nous avons notamment observé que cinq patients (11 %) présentaient une maladie auto-immune et deux

d'entre eux, un LES. La prévalence de la sérite, en particulier la péricardite récurrente, dans le LES varie de 11 à 50 % [20]. Le taux élevé de neutrophiles retrouvés dans l'épanchement péricardique des patients atteints de LES [21] peut suggérer une implication de l'IL-1 dans l'inflammation de la sérite du LES [22]. À noter que, sur le site de l'inflammation, les neutrophiles ont un rôle essentiel dans le recrutement des macrophages produisant de grandes quantités d'IL-1 β et de TNF- α [23] qui freinent l'apoptose des neutrophiles, propageant ainsi l'inflammation [24]. Par ailleurs, une augmentation de l'IL-1 a été observée dans la glomérulonéphrite, ainsi que dans le sérum et le liquide céphalorachidien de patients présentant un LES avec atteinte du système nerveux central, soutenant l'idée que l'IL-1 pourrait constituer une cible thérapeutique dans le LES [25]. Nous avons également observé que 30 % des patients de notre étude présentaient des maladies auto-inflammatoires monogéniques (TRAPS et FMF) et polygéniques (MB, MSA). La FMF et le TRAPS sont principalement caractérisés par la récurrence de la sérite associée à de la fièvre et à d'autres manifestations cliniques qui répondent de façon très nette à l'inhibition de l'IL-1 [9]. La FMF, également appelée « péritonite périodique » ou « polysérite familiale paroxystique », est le plus courant des syndromes de fièvre périodique [26]. Une péritonite survient au cours de la maladie dans près de 90 % des cas [27], tandis qu'environ la moitié des patients peuvent rapporter des douleurs thoraciques dues à une atteinte pleurale généralement unilatérale [28]. Une pleurite peut en outre apparaître en même temps que la péritonite et, dans de rares cas, avec la péricardite, qui se manifeste le plus souvent tardivement dans le cours de la maladie [29]. Une amélioration notable des poussées inflammatoires abdominales et thoraciques a été décrite chez des patients atteints de FMF réfractaires à la colchicine traités par

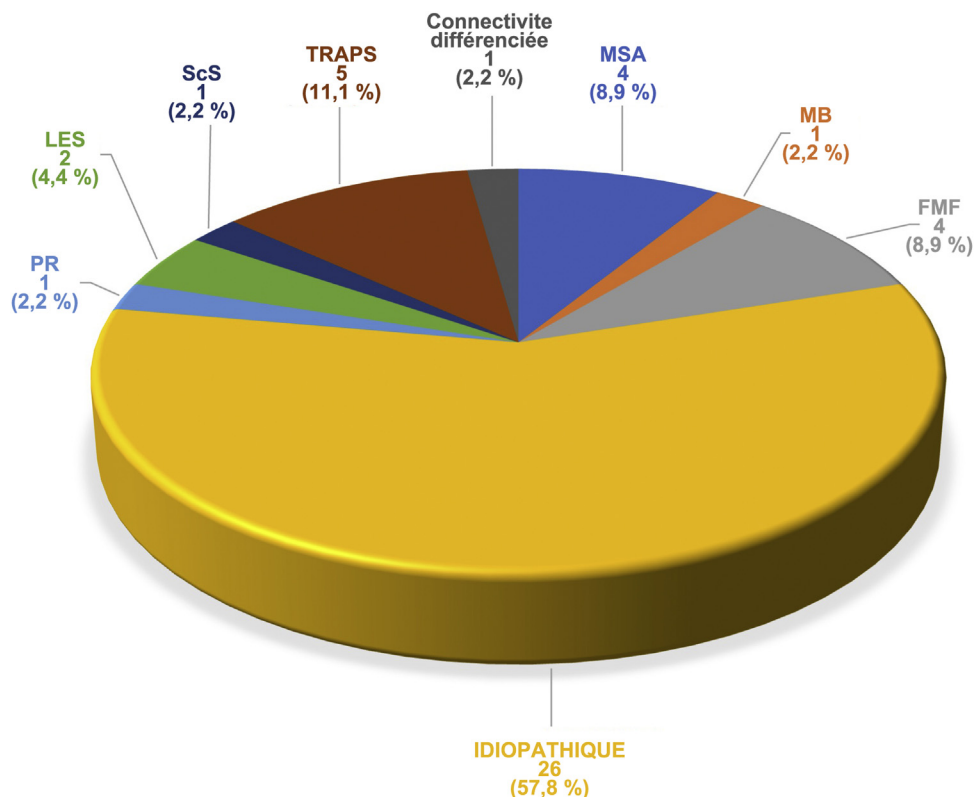


Fig. 1. Distribution de l'étiologie de la polysérite chez les 45 patients inclus. Abréviations : FMF : fièvre méditerranéenne familiale; LES : lupus érythémateux systémique ; MB : maladie de Behçet ; MSA : maladie de Still de l'adulte ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; ScS : sclérodémie systémique ; TRAPS : syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale.

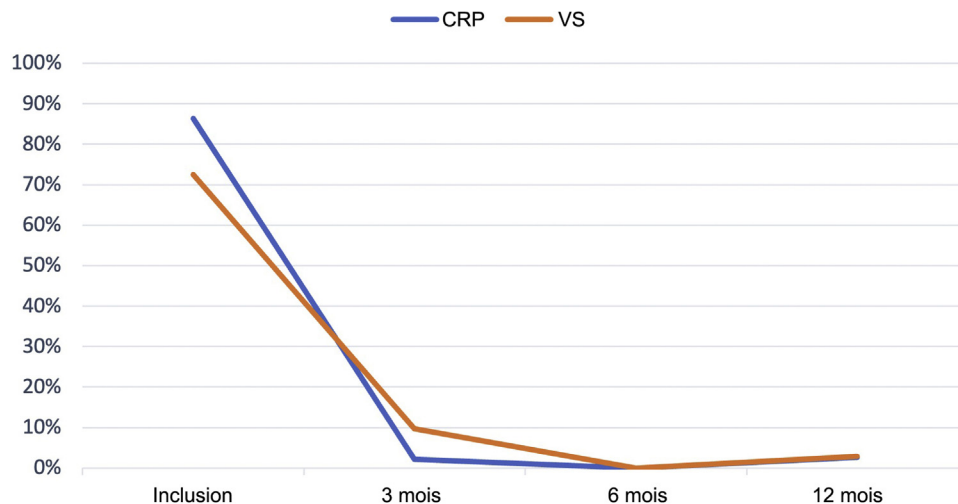


Fig. 2. Tendence du pourcentage d'élévation des valeurs de VS et de CRP. Abréviations : CRP : protéine réactive C ; VS : vitesse de sédimentation.

anakinra, ce qui suggère un rôle pivot de l'IL-1 chez ces patients [30]. De même, la polysérite prenant la forme d'une péricardite et d'une pleurite peut constituer un signe caractéristique du TRAPS, en particulier chez les patients dont la maladie survient à l'âge adulte [31]. L'anakinra s'est montré efficace dans le TRAPS, améliorant les symptômes et les paramètres inflammatoires, même en prise à la demande [32,33]. On retrouve également une péricardite et une pleurite chez 38 % et 53 %, respectivement, des patients atteints de MSA [34]. Les données de la littérature indiquent que chez la plupart des patients, les caractéristiques cliniques et les résultats biologiques s'améliorent en quelques jours sous anakinra, une action plus rapide ayant même été observée pour le contrôle de

l'inflammation lorsque le traitement débute dès l'apparition de la MSA [35]. Dans notre cohorte, la polysérite idiopathique présentait le même phénotype clinique qu'une maladie auto-inflammatoire, caractérisé par une sérite, de la fièvre et une élévation très marquée des paramètres de l'inflammation. Les symptômes ont été rapidement résolus par l'anakinra chez la plupart des patients, ce qui suggère une implication sous-jacente du système immunitaire inné. Aucune rechute n'a été observée à 3 mois, mais sept patients n'ont pas répondu au traitement. Seuls deux patients ont rechuté à 6 mois et deux patients sont restés non-répondeurs. Enfin, à l'issue de la période de suivi, trois patients avaient rechuté et un patient présentant une péricardite n'avait pas répondu à l'anakinra. Au

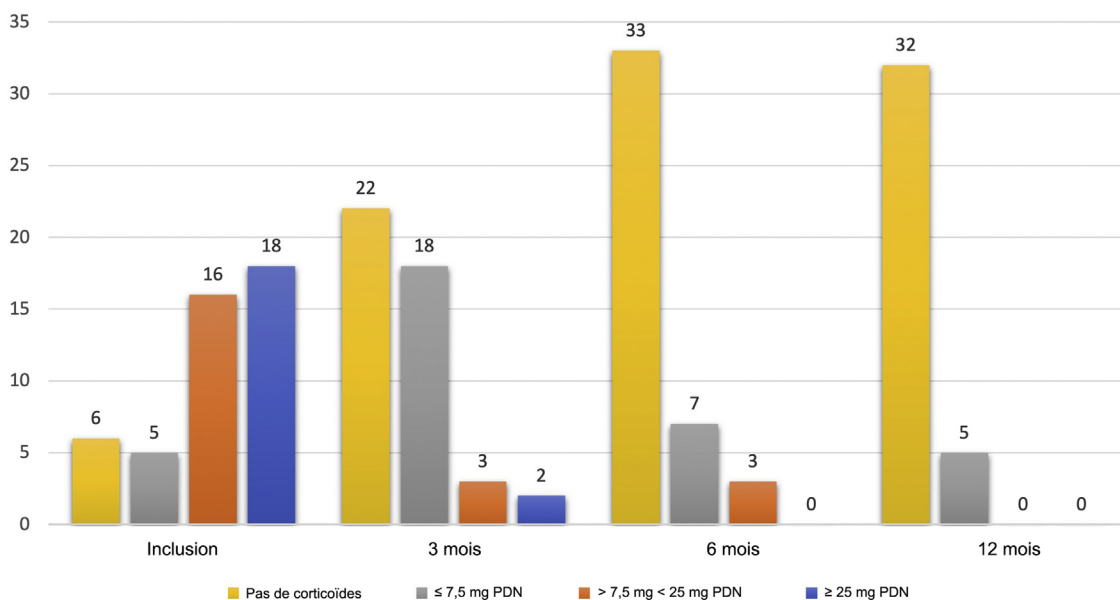


Fig. 3. Distribution de la dose de glucocorticoïdes à différents points d'évaluation. Abréviations : PDN : prednisone.

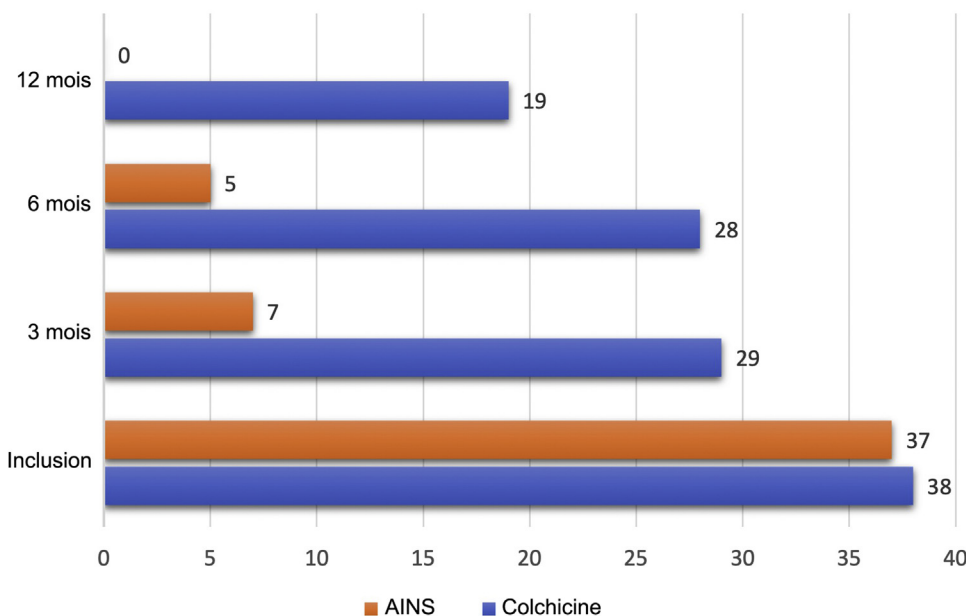


Fig. 4. Fréquence d'administration de colchicine et d'AINS dans notre cohorte. Abréviations : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

total, seuls 11 % des patients présentaient encore une pleurite et une péricardite à 12 mois. Nos résultats sont cohérents avec ceux de l'essai AIRTRIP qui a décrit un taux de récurrence de la péricardite de 18 % dans le bras des patients recevant de l'anakinra [36]. En ce qui concerne les traitements conventionnels, un net effet d'épargne cortisonique a été observé chez nos patients, puisque 86,5 % ne prenaient plus de corticoïdes à 12 mois. De même, aucun des patients ne prenait d'AINS à la fin de la période d'observation. À 12 mois, 19 patients étaient toujours sous colchicine. Des études ont montré que la colchicine pouvait se concentrer dans les globules blancs, en particulier les granulocytes, entravant la polymérisation de la tubuline indispensable à plusieurs fonctions cellulaires telles que la phagocytose, la dégranulation ou la chimiotaxie [37]. La colchicine peut également atténuer l'activation de la caspase-1 induite par une toxine bactérienne, ainsi que la libération de l'IL-1 et la pyroptose [38]. Ce phénomène peut justifier l'utilisation de colchicine chez

nos patients, malgré un échec antérieur, afin d'amplifier l'action anti-inflammatoire de l'anakinra et de prévenir d'éventuelles récurrences de sérite [39].

Le profil de sécurité de l'anakinra observé dans cette étude est également encourageant. La plupart des effets indésirables étaient légers, principalement liés à des réactions cutanées localisées. Leur incidence était faible (6,6%) dans notre cohorte et pourrait être atténuée par l'application locale d'une crème à base d'hydrocortisone ou anti-histaminique [17]. Des infections notables, surtout respiratoires et des tissus mous, peuvent se produire au cours du traitement par anakinra [40]. Dans notre étude, nous avons enregistré un évènement indésirable infectieux (2 %) touchant le système respiratoire, qui a été résolu par un traitement antibiotique sans nécessiter l'arrêt de l'anakinra.

La conception observationnelle et la petite taille de l'échantillon peuvent être considérées comme des limites de cette étude. Des

études comparatives plus vastes doivent donc être menées chez des patients présentant une polysérite réfractaire pour confirmer nos conclusions. Dans l'ensemble, nos résultats démontrent que l'anakinra peut constituer une option thérapeutique utile dans la polysérite réfractaire, suggérant que l'activation du système immunitaire inné pourrait jouer un rôle prédominant dans cette affection, quelle que soit la maladie sous-jacente.

Déclaration de liens d'intérêts

Antonio Brucato a bénéficié d'une subvention de recherche illimitée de SOBI et ACARPIA et d'une prise en charge de ses frais de déplacement et d'hébergement dans le cadre d'un comité consultatif par SOBI et Kiniksa. L'établissement d'Antonio Brucato a également reçu un financement de Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd. à titre de centre expérimental.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Source de financement

Ce manuscrit n'a bénéficié d'aucune subvention d'un organisme de financement public, commercial ou à but non lucratif.

Déclaration éthique

Les procédures suivies étaient conformes aux normes éthiques du comité responsable (institutionnel ou régional) et à la déclaration d'Helsinki.

Contributions des auteurs

Giuseppe Lopalco : conceptualisation, méthodologie, rédaction-ébauche originale, supervision, révision et correction. Vincenzo Venerito : méthodologie et logiciel rédaction-ébauche originale. Antonio Brucato : visualisation, supervision, révision et correction. Giacomo Emmi : visualisation, supervision, révision et correction. Roberto Giacomelli : visualisation, supervision, révision et correction. Alberto Cauli : révision et correction. Matteo Piga : gestion des données, révision et correction. Paola Parronchi : visualisation, révision et correction. Mariangela Nivuori : gestion des données. Danilo Malandrino : gestion des données. Piero Ruscitti : gestion des données. Gianfranco Vitiello : gestion des données. Claudia Fabiani : gestion des données. Luca Cantarini : visualisation, supervision, révision et correction. Florenzo Iannone : visualisation, supervision, révision et correction.

Remerciements

Aucun.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.09.020>.

Références

- [1] Hoffman FG. Idiopathic polyserositis. *Arch Intern Med* 1961;108:872–83.
- [2] 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.
- [3] Losada I, González-Moreno J, Roda N, et al. Polyserositis: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2018;48:982–7.
- [4] Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:51–60.
- [5] Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)* 2010;5:286–91.
- [6] Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998;37:1320–3.
- [7] Hosoda C, Hosaka Y, Ryu K, et al. Pleuritis associated with primary Sjogren syndrome. *Respirol Case Rep* 2017;6 [e00285].
- [8] Rigante D, Lopalco G, Vitale A, et al. Untangling the web of systemic autoinflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2014;2014:948154.
- [9] Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* 2015;14:90–7.
- [10] Massaro MG, Rigante D, Sicignano LL, et al. Therapeutic management of idiopathic recurrent serositis: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:3352–9.
- [11] Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:265–74.
- [12] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417–26.
- [13] Emmi G, Urban ML, Imazio M, et al. Use of Interleukin-1 Blockers in Pericardial and Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:61.
- [14] 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;112:2012–6.
- [15] Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. ESC Scientific Document Group 2015 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 cardiothoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–64.
- [16] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.
- [17] Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, et al. Unveiling the efficacy, safety, and tolerability of anti-interleukin-1 treatment in monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:1898.
- [18] Blank N, Lorenz HM. Idiopathic pericarditis—an autoinflammatory disease? *Curr Rheumatol Rep* 2019;21:18.
- [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] Dein E, Douglas H, Petri M, et al. Pericarditis in Lupus. *Cureus* 2019;11:e4166.
- [21] Rao S, Siddaraju N, Mishra P, et al. Significance of lupus erythematosus (LE) cell detection in pericardial fluid in an era of sophisticated techniques. *Cytopathology* 2015;26:200–2.
- [22] Cafarelli F, Coladonato L, Lopalco G, et al. Successful treatment with anakinra of refractory pericarditis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:227.
- [23] Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science* 2015;349:316–20.
- [24] van den Berg JM, Weyer S, Weening JJ, et al. Divergent effects of tumor necrosis factor alpha on apoptosis of human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2001;69:467–73.
- [25] Takemura T, Yoshioka K, Murakami K, et al. Cellular localization of inflammatory cytokines in human glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1994;424:459–64.
- [26] Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med* 2019;48:e61–76.
- [27] Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005 Jan;84(1):1–11, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>.
- [28] Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–64, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09408-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09408-7).
- [29] Kees S, Langevitz P, Zemer D, et al. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial mediterranean fever (FMF). *QJM* 1997;90:643–7.
- [30] Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E. Anakinra for colchicine-resistant familial mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:854–62.
- [31] Gaggiano C, Vitale A, Obici L, et al. Clinical Features at onset and genetic characterization of pediatric and adult patients with tnfr-receptor-associated periodic syndrome (traps): a series of 80 cases from the AIDA Network. *Mediators Inflamm* 2020;2020:8562485.
- [32] Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516–20.
- [33] Grimwood C, Despert V, Jeru I, et al. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1749–51.
- [34] Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun* 2018;93:24–36.
- [35] Vitale A, Cavalli G, Ruscitti P, et al. Comparison of early vs delayed anakinra treatment in patients with adult onset still's disease and effect on clinical and laboratory outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:42.

- [36] 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;316:1906–12.
- [37] Imazio M. Colchicine for pericarditis. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:129–36.
- [38] 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, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318869>.
- [39] 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 Cardiol* 2020;27:956–64.
- [40] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25–32.