

ARAMIS, un anti-IL1 β efficace dans la myocardite aiguë ?

Auteur : Raphaël Cohen, interne de cardiologie à Paris

Relecteur : Ariel Cohen, PU-PH, Cardiologie, Sorbonne Université

Messages clés

- ARAMIS, étude **française**, est la première étude contrôlée randomisée, à étudier l'effet d'un traitement anti-inflammatoire, l'anakinra, antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 β (IL1 β) dans un contexte de myocardite aiguë.
- Chez des patients ayant une myocardite aiguë, diagnostiquée par IRM et élévation de troponine, l'anakinra comparativement à un placebo ne réduit pas le nombre de jours sans survenue d'évènements cardiovasculaires.
- Les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant la survenue d'évènements indésirables graves et/ou non graves.
- La population d'ARAMIS étant à faible risque d'évènements secondaires à la myocardite aiguë. Des études similaires, de grande ampleur, chez des patients à plus haut risque (insuffisance cardiaque – choc cardiogénique) semblent nécessaires.

Contexte

- La myocardite aiguë se définit par une atteinte inflammatoire du myocarde. Elle est d'origine virale dans la majorité des cas (grippe, coronavirus, adénovirus) mais aussi dysimmunitaire ou toxique.
- Il existe des **différentes présentations cliniques** allant de la forme pauci-symptomatique à la myocardite fulminante (orage rythmique et/ou mort subite, choc cardiogénique). Elle n'est à ne pas confondre avec la cardiomyopathie inflammatoire chronique.
- Ces différentes formes cliniques pourraient s'expliquer par une réponse inflammatoire différente selon le patient et/ou l'étiologie.
- En effet, après une agression aiguë (virale et/ou auto-immune) et le relargage de signaux de dangers, il existe une activation de l'immunité innée (neutrophiles, monocytes, macrophages). Ceci se fait via la libération de cytokines pro-inflammatoires.
- Le diagnostic de myocardite aiguë peut être évoqué par la **présentation de symptômes** (douleurs thoraciques dans 82 à 95% des cas, dyspnée dans 20 à 50% et syncope dans 7% des cas), **des taux de troponine élevés**, de **modifications ECG** aspécifiques du segment ST, des anomalies de la cinétique segmentaire sans distribution coronaire ainsi que des **anomalies du strain longitudinal global à l'échocardiographie**.
- **L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque semble devenir la référence** pour son diagnostic. Rarement, une biopsie endomyocardique est nécessaire.
- Son traitement n'est pas codifié. Les traitements anti-inflammatoires (corticoïdes, cyclosporine, azathioprine, IgIV) ne sont pas recommandés en pratique courante du fait de leur absence d'efficacité dans des essais contrôlés randomisés évaluant plutôt des patients ayant une atteinte chronique (cardiomyopathie inflammatoire).

Rationnel de l'étude

- **L'IL1 β , cytokine pro inflammatoire**, est produite secondairement à l'activation de la voie de l'inflammasome dépendant du complexe NLRP3 (NOD-like receptor 3). Elle **active les cellules de l'immunité innée** ceci menant à une **inflammation locale** (myocarde \pm péricarde) et **systémique**.
- L'inhibition d'IL1 β via l'anakinra (antagoniste du récepteur à l'IL1 β) est utilisé dans diverses maladies où la voie de l'inflammasome est activé (syndromes auto-inflammatoires dont la fièvre méditerranéenne, la maladie de Still de l'adulte mais aussi des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde)
- Plus récemment, cette molécule est apparue dans les recommandations de l'ESC sur la péricardite comme troisième ligne thérapeutique en cas de péricardite récurrente.

Des études précliniques et quelques rapports cliniques de cas ont suggéré que l'anakinra pourrait être efficace dans la myocardite aiguë.

Objectif principal

Étudier dans un essai pragmatique, l'utilité d'inhiber de façon aiguë et transitoire l'immunité innée via la voie de l'IL1 β par l'anakinra, afin de réduire le risque d'évènements cliniques chez des patients ayant une myocardite aiguë.

Design de l'étude

- Étude française coordonnée par le Pr Mathieu Kerneis de la Pitié Salpêtrière à Paris, de phase IIb, interventionnelle multicentrique (6 centres), contrôlée randomisée, en double aveugle.
- Comparant, chez des patients ayant une myocardite aiguë et une prise en charge standard (béta-bloquant + IEC), l'**anakinra** sous cutanée 100 mg /j durant la durée de l'hospitalisation à un **placebo**.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Douleur thoracique ET modification de l'ECG ou élévation de la Troponine (au moins 1.5N) ET critères IRM Lake Louise ET Coronarographie ou coro-scanner normaux chez des personnes âgées de plus de 40 ans ou présentant des facteurs de risque CV	- < 18 ans ou > 65 ans - Assistance mécanique ventriculaire gauche - Ventilation mécanique - Toute suspicion clinique de myocardite auto-immune, à cellules géantes, éosinophile ou liée à une sarcoïdose - Insuffisance rénale - Utilisation d'anti-TNF, de corticoïdes ou d'AINS - Néoplasie

L'IRM Cardiaque devait être réalisée dans les 72h de l'admission.

- **Critère de jugement principal composite** : A 28 jours de la randomisation, nombre de jours sans complications de la myocardite aiguë :
 - o Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation
 - o Et/ou Douleur thoracique nécessitant l'ajout d'un traitement
 - o Et/ou FEVG < 50% à l'ETT
 - o Et/ou Arythmies ventriculaires (TV et/ou FV)

- **Critère de tolérance et de sécurité relatant des effets secondaires connus de l'anakinra :** infection sévère, ASAT/ALAT > 10N, neutropénie, insuffisance rénale, saignement, réaction anaphylactique et augmentation du LDL cholestérol

Les investigateurs ont défini *a priori* que l'étude aurait un impact clinique significatif si l'on observait une différence de plus de 1,5 jour de survenue du critère de jugement principal.

Résultats

120 patients ont été inclus (60 dans chaque groupe) avec finalement 58 analysés dans le groupe anakinra et 59 dans le groupe placebo.

L'âge médian était de **28 ans** dans le groupe anakinra, avec une **grande majorité de patients du sexe masculin**.

Parmi les antécédents médicaux notables, on peut observer la présence d'une infection bactérienne récente dans 15,8% des cas dans le groupe anakinra contre 10% dans le groupe placebo et la présence d'une infection virale récente dans respectivement 43,9% et 45% des cas.

Tableau 1:Présentation clinique

	Anakinra N=57	Placebo N=60
Age, Median (Q1;Q3), ans	28.0 (22.8 ; 38.1)	29.0 (23.2 ; 34.0)
Masculin — no de patients (%)	52 (91.2%)	50 (83.3%)
Tabac— no. (%)	30 (52.6%)	30 (50.0%)
Antécédents médicaux		
Antécédents de myocardite— no. (%)	1 (1.8%)	3 (5.0%)
Infection bactérielle récente— no. (%)	9 (15.8%)	6 (10.0%)
Infection virale récente — no. (%)	25 (43.9%)	27 (45.0%)
Signes et symptômes		
Douleur thoracique— no.(%)	57 (100%)	60 (100%)
Dyspnée — no. (%)	4 (7.0%)	9 (15.0%)
Choc cardiogénique— no. (%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Fibrillation Ventriculaire— no. (%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)
Anomalies de conduction— no. (%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Syndrome infectieux clinique— no. (%)	16 (28.1%)	18 (30.0%)

ESC Congress 2023
Amsterdam & Online

Le profil biologique était similaire avec une élévation de la troponine médiane à 98, dans le groupe anakinra contre 75 dans le groupe témoin, une CRP médiane à 37 versus 23, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative, concernant le NT pro BNP, ainsi que les anomalies ECG, à titre d'exemple, un sus-décalage du segment ST été noté dans 65% des cas dans les deux groupes.

Une imagerie coronaire a été obtenue dans respectivement 84% et 78% des cas. Une dysfonction systolique ventriculaire gauche en ETT est rapportée dans 12 et 8% des cas et une asynergie segmentaire dans 32 et 27% des cas, respectivement.

En I.R.M. cardiaque, une dysfonction systolique VG définie par une FEVG < 50% est notée dans respectivement 23% et 17% des cas. Il n'y avait pas d'épanchement péricardique dans la majorité des cas.

A noter qu'aucun patient n'a reçu de corticoïdes ; 94% étaient sous bêtabloquants et 83% sous IEC.

Résultats sur le critère composite

Le critère de jugement principal d'efficacité (Figure 1), survenu dans 13,7% des cas, avec un délai diagnostique de 2 jours, et un délai de traitement de 2 jours, n'a pas montré de différence significative

entre les deux groupes : 31 jours en médiane, sans complication dans le groupe placebo et 30 jours dans le groupe anakinra (p-value= 0.168, IC 95% 0.0 [-1 ; 0]).

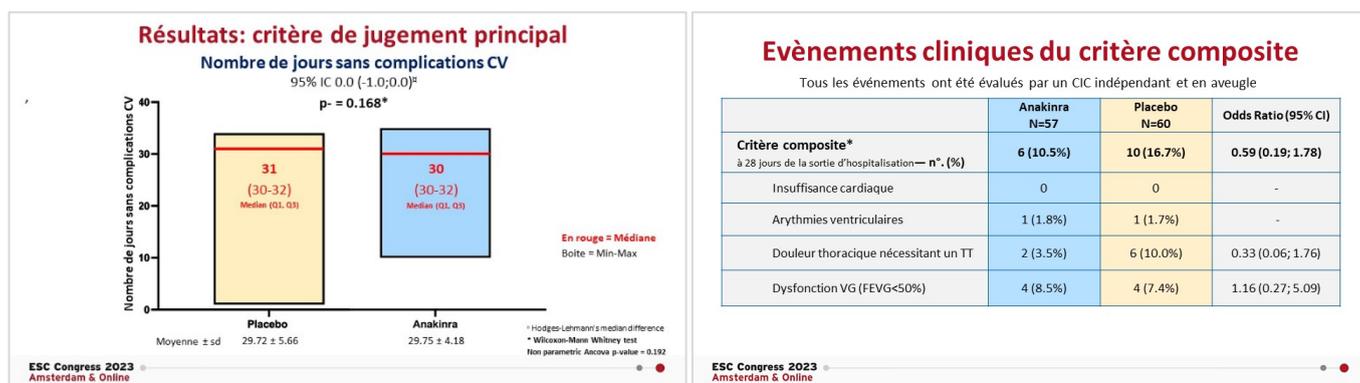


Figure 1 : Résultats sur le critère de jugement principal et les évènements du critère composite

Etude de la tolérance

Les évènements indésirables étaient présents dans 12,1% des cas dans le groupe anakinra vs 10,2% des cas dans le groupe placebo (OR ajusté sur l'âge et la FEVG à l'état basal : 1.20, IC 95% [0.35–4.07]).

Conclusion

ARAMIS est le plus grand essai clinique randomisé sur la myocardite aiguë. Il a recruté pour la première fois une population de patients atteints de myocardite aiguë diagnostiquée par IRM (réalisée dans les 72h post admission), pour la plupart à faible risque d'évènements.

Une administration courte d'anakinra n'a pas augmenté le nombre de jours sans complications liées à la myocardite.

Commentaires

Le Pr Ammirati, spécialiste de la myocardite et modérateur de la session a souligné le fait que ARAMIS montrait la faisabilité d'un essai clinique contrôlé randomisé dans le contexte de myocardite aiguë. ARAMIS est le seul essai clinique à avoir recruté des patients ayant une IRM équivoque associée à une élévation de troponine.

Néanmoins, du fait d'une sélection de patients à bas risque (sans insuffisance cardiaque ni choc cardiogénique), l'effet d'un potentiel effet d'une thérapeutique anti-inflammatoire a pu être minimisé.

D'autres études, ayant au moins le même niveau de rigueur méthodologique que ARAMIS, semblent nécessaires pour étudier l'effet de l'anakinra ou d'un autre traitement immunosuppresseur transitoire chez des patients à haut risque.

Perspectives

Par ailleurs et non détaillé durant la session mais dans l'article décrivant le design de l'étude (Arch Cardiovasc Dis, 2023), ARAMIS pourrait via des critères secondaires, répondre dans les 2 bras étudiés, à l'impact de l'arrêt des IEC ou non à 2 jours chez des patients ayant une FEVG ≥ 50%.

Bibliographie

- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, Friedrich MG, Klingel K, Lehtonen J, Moslehi JJ, Pedrotti P, Rimoldi OE, Schultheiss HP, Tschöpe C, Cooper LT Jr, Camici PG. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert

Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov;13(11):e007405

- Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA*. 2023 Apr 4;329(13):1098-1113
- Winter MP, Sulzgruber P, Koller L, Bartko P, Goliash G, Niessner A. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis-a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23:573–581. doi: 10.1007/s10741-018-9709-9
- Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol*. 2022 Jul 6;13:888392
- Kerneis M, Cohen F, Combes A, Amoura Z, Pare C, Brugier D, Puymirat E, Abtan J, Lattuca N, Dillinger JG, HauguelMoreau M, Silvain J, Salem JE, Gandjbakhch E, Hekimian G, Redheuil A, Vicaut E, Montalescot G. Rationale and design of the ARAMIS trial: Anakinra versus placebo, a double blind randomized controlled trial for the treatment of acute myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2023.07.004>