



Utilisation des anti-IL1 dans la forme systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique (FS-AJI) ou maladie de Still à début pédiatrique et la maladie de Still de l'adulte

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Rationnel théorique d'un traitement anti-IL1 dans la FS-AJI

La FS-AJI, anciennement appelée « maladie de Still », est une forme clinique particulière d'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) caractérisée par la présence de signes systémiques avec en particulier des pics de fièvre le plus souvent inauguraux, un rash cutané, une atteinte séreuse notamment à type de péricardite, manifestations similaires à ce qui est observé dans de nombreux syndromes auto-inflammatoires, et des signes articulaires.

Le diagnostic est clinique et repose sur les critères de l'ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) définis à Durban en 1998 et révisés à Edmonton en 2001 (1). Parmi les AJI, dont la prévalence est estimée à 0,1% de la population pédiatrique, 10 à 15% sont des FS-AJI (2). Cette maladie est souvent réfractaire aux traitements utilisés avec succès dans d'autres formes d'AJI, qu'il s'agisse des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du méthotrexate (3) ou des anti-TNF alpha comme l'etanercept (4). Les corticostéroïdes n'ont qu'une efficacité suspensive et leur administration à des doses élevées sur une durée prolongée est à l'origine d'effets secondaires inacceptables. Le pronostic vital peut être engagé du fait du non contrôle de la maladie ou de la toxicité des traitements, avec des décès d'infection, d'amylose secondaire, de défaillance cardiaque ou d'activation macrophagique. Surtout, les formes sévères sont associées à un risque majeur de handicap dû aux atteintes articulaires et à la toxicité des corticostéroïdes chez l'enfant. Une corticodépendance à 6 mois voire 3 mois du diagnostic avec persistance d'une maladie inflammatoire active est associée à un pronostic péjoratif (5-6). L'étiologie des FS-AJI est inconnue, mais l'IL6 et l'IL1 jouent un rôle important dans la physiopathologie de cette affection (7).

Principales alternatives thérapeutiques aux anti-IL1 dans la FS-AJI

La FS-AJI peut répondre à un traitement par thalidomide. Cependant une toxicité neurologique en limite souvent l'utilisation (8).

Des recommandations récentes de l'*American College of Rheumatology* (ACR) considèrent la possibilité d'utiliser méthotrexate, anti-TNF alpha ou abatacept pour le traitement de patients atteints de FS-AJI (9). Ces recommandations évoquent aussi l'anakinra dans l'arsenal thérapeutique, mais pas les anti-IL1 de seconde génération. Récemment, le tocilizumab a fait aussi l'objet d'une recommandation d'experts dans le traitement de la maladie (10). De plus, une efficacité dans l'AJI avec atteinte polyarticulaire a été démontrée par des études de phase 3 pour l'etanercept (11), l'adalimumab (12) et l'abatacept (13), les patients avec manifestations systémiques actives ou récentes étaient exclus de ces études et ces traitements n'ont jamais été étudiés spécifiquement dans la FS-AJI.

Actuellement, la seule biothérapie ayant une AMM dans la FS-AJI en France est l'anticorps anti-récepteur de l'IL6 tocilizumab, qui a démontré son efficacité dans une étude de phase

3 japonaise (14) et une étude de phase 3 internationale (15). Chez l'enfant, ce traitement n'a été testé que par voie intraveineuse avec la contrainte de perfusions à l'hôpital toutes les 2 semaines dans cette maladie.

Expérience acquise avec les anti-IL1

Anakinra - antagoniste recombinant humain du récepteur de l'IL1

L'efficacité de l'anakinra dans la FS-AJI a été démontrée à court terme dans un essai randomisé français chez des enfants avec FS-AJI active et cortico-dépendance (16). A court et moyen terme, ce traitement permettait également de corriger des anomalies du profil d'expression des gènes de l'inflammation et n'altérait pas la capacité des patients à monter une réponse vaccinale satisfaisante au Pneumo23® (16). Cependant des rechutes étaient observées lors de la diminution de la corticothérapie générale et seulement 6 patients sur 22 exposés à l'anakinra étaient en situation de maladie inactive sans corticostéroïdes à 12 mois d'évolution. Des données pharmacocinétiques pourraient expliquer un manque d'efficacité aux doses utilisées chez les enfants de faible poids et être en faveur de l'utilisation de doses quotidiennes de 3 à 5 mg/kg chez ces patients (S Urien et al, soumis pour publication).

Par ailleurs, plusieurs séries publiées non contrôlées suggèrent des taux de réponse plus importants pour certaines catégories de patients, notamment les patients avec atteinte systémique active et polynucléose marquée mais sans atteinte polyarticulaire diffuse à l'initiation du traitement (17).

Une publication américaine fait apparaître une utilisation fréquente de l'anakinra en traitement de fond de première intention de la FS-AJI avec une efficacité chez la plupart des patients (absence de contrôle) (18).

Dans une revue générale (19) et des communications de congrès (20), une équipe hollandaise suggère que le traitement précoce par anakinra, avant toute corticothérapie, pourrait être associé à d'excellents taux de réponse, à une correction de certaines anomalies immunologiques (fonction lymphocytaire Natural Killer) et à la possibilité d'interrompre le traitement après quelques mois sans rechute chez quelques patients. Cependant, l'absence de contrôle et la durée d'évolution courte avant traitement chez la plupart des patients ne permettent pas d'exclure que certains aient été destinés à développer une forme monocyclique de la maladie.

Riloncept - Antagoniste du récepteur de l'IL1 à action prolongée

Cet anti-IL1 a fait l'objet d'une étude contrôlée et de communications de congrès suggérant une efficacité, mais il n'y a eu aucune publication à ce jour dans la FS-AJI.

Canakinumab - anticorps anti-IL1 β

La publication d'une étude de phase II multicentrique internationale montrait une réponse initiale au traitement chez 60% des patients (n=15/25) permettant de recommander une dose de 4 mg/kg (maximum 600 mg) toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée (21). La présentation en congrès des résultats d'un programme d'études de phase III chez des patients cortico-dépendants montrait un taux de réponse élevé (supérieur à 80% sur le critère ACR pédiatrique 30 modifié, près de 70% sur le critère ACR pédiatrique 70 modifié) et significativement supérieur au placebo en double insu à 15 et 29 jours d'une injection unique de canakinumab (22). Après consolidation de l'effet du traitement sur 3 à 8 mois, décroissance de la corticothérapie générale et randomisation des répondeurs pour

poursuite du traitement ou placebo, le taux de rechute était significativement plus bas sous traitement.

Tolérance des anti-IL1

Les données de tolérance semblent globalement satisfaisantes malgré quelques événements indésirables graves (EIG) dont quelques hépatites sévères, des syndromes d'activation macrophagique (22), des infections et une maladie inflammatoire du tube digestif (16) comme rapporté avec d'autres biothérapies dans l'AJI (23).

L'anakinra pose le problème d'injections sous-cutanées quotidiennes et souvent douloureuses.

Place actuelle des anti-IL1 dans la stratégie thérapeutique de la FS-AJI

Sur la base de l'expérience acquise, des données de la littérature et notamment des publications canadiennes (5-6), un plan national de diagnostic et de soins (PNDS) rédigé sous l'égide de la Haute Autorité de Santé et mis en ligne dès 2009 faisait part d'un consensus des experts français pour initier une biothérapie efficace chez les patients en échec d'une corticothérapie ou en situation de cortico-dépendance inacceptable à 3 ou 6 mois du début de leur maladie. Ces recommandations sont actuellement l'objet de discussions entre experts pour être mises à jour. La possibilité d'introduire très précocement un traitement anti-IL1, avant toute corticothérapie générale, tend à se banaliser (18-20) mais reste très expérimentale et à discuter au cas par cas avec un centre expert de rhumatologie pédiatrique.

Les données d'essais thérapeutiques communiquées en congrès indiquent que les patients en échec de l'anakinra pourraient pour la plupart répondre au canakinumab (22). Pour ce dernier traitement, suite à la publication de deux études de phase 3 fin 2012 (23), une AMM est attendue pour 2014.

En pratique

Chez l'enfant de petit poids, la posologie quotidienne de 2 mg/kg d'anakinra pourrait être souvent insuffisante et une dose d'attaque supérieure (3 à 5 mg/kg) pourrait être à discuter au cas par cas sur les données de pharmacocinétique disponibles (S Urien et al, soumis pour publication). Les injections d'anakinra étant souvent douloureuses, des petits moyens doivent être mis en œuvre (crème EMLA® et autres mesures antalgiques locales, variation des points d'injection, glaçage de la peau...) pour en limiter l'inconfort.

Pour l'ensemble des patients, l'initiation d'un traitement anti-IL1 doit se faire en lien avec un centre de référence ou de compétence de rhumatologie pédiatrique, lorsque cela est possible, jusqu'à obtention d'une AMM dans cette indication, dans le cadre d'un essai thérapeutique. Par ailleurs, l'étude européenne Pharmachild devrait permettre à partir du dernier trimestre 2012 de suivre ces patients et tout patient avec AJI sous biothérapie dans le cadre d'un effort visant essentiellement à documenter la tolérance au long cours de ces traitements.

Comme pour tout traitement immunosuppresseur ou biothérapie chez l'enfant, une information de la famille sur le risque infectieux ainsi que la manière de réagir est cruciale et une mise à jour de la protection vaccinale est indispensable.

Pour ces patients, certaines vaccinations sont particulièrement indiquées :

- la vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé,
- la vaccination contre le pneumocoque selon les schémas vaccinaux suivants (24) :
 - chez les nourrissons de moins de 2 ans non vaccinés préalablement : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13[®]) à M2, M3, M4 et un rappel à M11 puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) après l'âge de 2 ans,
 - chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et non préalablement vaccinés : vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13[®]) administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique non-conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de Prevenar13[®].
 - chez les enfants de plus de 5 ans :
 - non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) : une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13[®]) puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) au moins 2 mois après.
 - vaccinés depuis moins de 3 ans par le vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) : attendre un délai de 3 ans après le vaccin polysidique non conjugué 23-valent pour vacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13[®]) puis une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent (Pneumo23[®]) au moins 2 mois après (25),
 - il est à noter que le vaccin Prevenar13[®] dispose aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge, mais n'est à ce jour remboursé que chez les patients d'âge ≤5 ans ou ≥50 ans (26),
 - il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures (25),
 - dans tous les cas, la vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée en même temps que celle contre la grippe saisonnière, mais pas au même point d'injection.

Seuls sont théoriquement contre-indiqués sous traitement les vaccins vivants atténués, la vaccination de l'entourage contre rougeole, rubéole, oreillons et varicelle étant à discuter lorsqu'il n'est vraiment pas possible que l'enfant soit immunisé, ainsi que l'explication aux parents de la conduite à tenir en cas de contagion.

Le patient et/ou sa famille doivent aussi être informés des signes évocateurs de syndrome d'activation macrophagique, complication non exceptionnelle de la maladie pouvant parfois survenir sous traitement.

Rationnel théorique d'un traitement anti-IL1 dans la maladie de Still de l'adulte

La maladie de Still de l'adulte est une maladie systémique inflammatoire auto-immune caractérisée par des pics fébriles, une éruption cutanée, une polyarthrite, des myalgies, des adénopathies voire une hépato-splénomégalie (27). Son étiologie est actuellement inconnue mais des preuves expérimentales soutiennent l'hypothèse qu'une hyperproduction d'interleukine IL-1 β est centrale dans la pathogenèse de cette maladie comme dans celle d'autres pathologies partageant avec la maladie de Still de l'adulte des caractéristiques cliniques et biologiques (28).

Anakinra

Un nombre croissant de publications décrivent une réponse rapide à l'anakinra caractérisée par une réduction importante de l'activité de la maladie, la résolution de la fièvre, et la normalisation des paramètres hématologiques et biochimiques quelques heures à quelques jours après la première injection chez les malades réfractaires à tout autre traitement biologique (28, 34). Les résultats les plus remarquables ont été obtenus chez les patients ayant des formes systémiques (27). Chez certains patients pour lesquels a pu être obtenue une rémission complète et stable, il peut être envisageable de diminuer ou d'arrêter le traitement associé, mais également l'anakinra lui-même (35).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions au site d'injection mais l'anakinra n'est pas associé à une augmentation du risque de tuberculose ou d'infections fongiques. Des comparaisons indirectes effectuées dans une récente revue systématique de la littérature ayant inclus 163 études randomisées contrôlées et 50010 patients ont par ailleurs montré que le risque d'événement indésirable grave était plus faible sous anakinra qu'avec des biothérapies ciblant d'autres cytokines (27).

Riloncept et canakinumab

Henderson et al. ont étudié l'utilisation de riloncept dans une petite cohorte de patients réfractaires atteints de maladie de Still de l'adulte et ont observé une bonne réponse clinique et biologique (36).

Dans les essais cliniques, le riloncept est associé à une légère augmentation de l'incidence des infections (34%) *versus* placebo (27%) (37).

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain ciblant l'IL-1 β . Sa longue $\frac{1}{2}$ vie permet une administration tous les 2 mois (38).

Le canakinumab et le riloncept ne sont indiqués à ce jour que pour le traitement des CAPS (Syndromes Périodiques Associés à la Cryopyrine) mais pourraient représenter une nouvelle option thérapeutique pour la maladie de Still de l'adulte (39, 40).

Références

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
2. Andersson Gäre B. Juvenile arthritis - who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:367-74.
3. Woo P, Southwood TR, Prieur AM et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
4. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-101.
5. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2402-9.
6. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-601.
7. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:452-7.
8. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr* 2004;145:856-7.
9. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:465-82.

10. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1001-10.
11. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
12. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
13. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
14. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
15. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2385-95.
16. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54.
17. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1505-15.
18. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
19. Swart JF, Barug D, Möhlmann M, Wulfraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1743-52.
20. De Jager W, Vastert SJ, Noordman BJ. IL-1 receptor antagonist restores IL-18 NK cell axis in systemic JIA. *EULAR 2012* : OP0055.
21. Ruperto N, Quartier P, Wulfraat N et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012;64:557-67.
22. Ruperto N. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic arthritis. *EULAR 2012* : AB1182.
23. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406.
24. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport 2012.
25. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
26. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13®. Avis du 10 juillet 2013."
27. Giampietro C and Fautrel B. Anti-interleukin-1 agents in Adult Onset Still's Disease. *Int J Inflamm* 2012;2012:317820.
28. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:842-3.
29. Kötter I, Wacker A, Koch S et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:189-97.
30. Maier J, Birkenfeld G, Pfisteringer J et al. Effective treatment of steroid refractory adult-onset Still's disease with anakinra. *J Rheumatol* 2008;35:939-41.
31. Raffener B, Botsios C, Dinarello C et al. Adult-onset Still's disease with myocarditis successfully treated with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Joint Bone Spine* 2011;78:100-101.
32. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas Da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647-48.
33. Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.
34. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.

35. Giampietro C et al. Long term treatment with anakinra in patients with Adult-onset Still Disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(Suppl10):902.
36. Henderson et al. Safety and efficacy of IL-1 trap in resistant adult onset Still's disease: 24 month follow-up of open label treatment and biomarkers of response. *Arthritis Rheum* 2010;62(Suppl10):1831.
37. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases: its initial disappointments and recent successes in the treatment of autoinflammatory diseases. *Ann New York Acad Sciences* 2009;1182:111-23.
38. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *New Engl J Med* 2009;360:2416-25.
39. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ et al. Efficacy and safety of riloncept (Interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
40. Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Riloncept and canakinumab. *Brit J Clin Pharmacol* 2011;71:639-