



Utilisation des anti-IL1 dans les maladies auto-inflammatoires

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Péricardites récurrentes idiopathiques

Rationnel du ciblage thérapeutique des anti-IL1 dans les péricardites récurrentes

La physiopathologie des péricardites récurrentes idiopathiques n'est pas bien établie. Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer cette récurrence. Il est notamment invoqué une durée de traitement insuffisante à l'occasion du 1^{er} épisode, une augmentation de la réplication virale dans le tissu péricardique du fait de l'utilisation de corticoïdes, ré-infestation possible, réaction auto-immune faisant suite à un 1^{er} épisode de péricardite présumée virale (1). Il n'y a pas de traitement très satisfaisant. On utilise habituellement initialement les AINS. L'adjonction de colchicine diminue le taux de récurrence à 18 mois. La péricardite récurrente idiopathique est considérée comme une authentique affection auto-inflammatoire. Les similarités entre péricardites récurrentes idiopathiques et certaines maladies auto-inflammatoires comme la maladie périodique ont amené à évoquer l'intérêt de l'utilisation des anti-IL1 pour cette pathologie.

Données de la littérature

Il n'y a actuellement que 2 publications ayant montré le bénéfice de l'anakinra en cas de péricardite récurrente. Il n'y a aucune publication concernant l'utilisation du canakinumab ou du riloncept.

La première publication rapporte 3 cas d'enfants souffrant de péricardite récurrente d'allure idiopathique faisant des rechutes malgré un traitement corticoïde avec pour l'un d'entre eux du méthotrexate associé (2). La mise sous anakinra à la dose de 1 à 1,25 mg/kg/j permettait un très rapide contrôle de la symptomatologie clinique et la disparition du syndrome inflammatoire. Dans tous les cas, le traitement corticoïde a pu être arrêté. Le traitement par anakinra a été poursuivi sans rechute clinique sur une période de suivi de 3 à 4 mois. En cas d'arrêt trop précoce, après quelques semaines par exemple, des rechutes sont possibles.

La seconde publication rapporte le cas d'un patient ayant une péricardite récurrente associée à une rare mutation du gène TNFRSF1A (3). Le patient était dépendant de doses élevées de corticoïdes, s'est avéré intolérant à l'etanercept mais répondait de façon spectaculaire à l'anakinra 100 mg/j permettant un sevrage en corticoïdes.

Pour quels patients potentiels ?

Le traitement de 1^{ère} ligne des péricardites récurrentes d'allure idiopathique repose sur l'utilisation d'AINS à fortes doses comme l'aspirine de 2 à 4 g/j, l'indométacine de 75 à 225 mg/j ou l'ibuprofène 1200 à 3200 mg/j. Dans certains cas, les corticoïdes sont

nécessaires. De fortes doses sont alors recommandées (4). **Cependant un essai randomisé a démontré que des doses de prednisone allant de 0,2 à 0,5 mg/kg en attaque donnaient des résultats comparables à des doses de 1 mg/kg (5).**

L'adjonction de colchicine diminue significativement le risque de récurrence. Les anti-IL1, et particulièrement l'anakinra, doivent être réservés aux péricardites récurrentes sévères d'allure idiopathique, restant évolutives malgré un traitement conventionnel bien mené ou chez les patients ayant des effets indésirables invalidants liés aux traitements conventionnels. La posologie d'anakinra recommandée est de 100 mg/j chez l'adulte ou 1 mg/kg chez l'enfant pour une durée qui n'est pas déterminée mais doit être au minimum de 3 à 4 mois. Il faut qu'au cours de ce traitement un sevrage en AINS ou en corticoïdes puisse être obtenu. La place de la colchicine n'est pas définie, mais il paraît assez logique de la maintenir au moins 6 à 12 mois après l'arrêt de l'anakinra.

Syndrome de Schnitzler

Le syndrome de Schnitzler se caractérise par une éruption urticarienne généralement fébrile chez un malade porteur d'une gammapathie monoclonale de type IgM. Ses critères diagnostiques sont résumés dans le tableau 1. Les principaux diagnostics différentiels sont la maladie de Still de l'adulte et la vasculite urticarienne hypocomplémentémique. Les principaux risques évolutifs sont une amylose inflammatoire (AA), une anémie inflammatoire réfractaire et une hémopathie lymphoïde, qui survient après un délai variable pouvant atteindre plus de 20 ans. Ce risque concerne environ 15% des malades et ce pourcentage ne semble pas différent du risque évolutif des gammapathies monoclonales IgM en général (6).

La maladie a un retentissement important sur la qualité de vie, du fait des poussées fébriles parfois quotidiennes, avec une température pouvant atteindre 40°C, de l'éruption et des douleurs musculaires et/ou osseuses. Un tableau général avec faiblesse et fatigue est quasi-constant.

Traitement

- **Forme peu invalidante**

Dans les formes débutantes peu invalidantes, il est possible d'essayer un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène 400 à 1.200 mg/j pour contrôler le tableau algique fébrile. En cas d'échec ou d'émblée, il paraît légitime d'essayer un traitement, soit par la colchicine 1 mg/j, soit par la dapsonne 100 mg/j, soit en combinant ces deux molécules qui chez certains malades permettent de contrôler en partie l'éruption, la fièvre et le tableau algique. Des réponses durables sont cependant exceptionnelles. De la même façon, la pefloxacin (2 x 400 mg/j) a été créditée de succès thérapeutiques (7), avec un risque cependant de photosensibilité, de pigmentation (faciale), de vertiges et de tendinopathies. Le traitement par antihistaminiques anti-H1 en revanche, même à forte dose, ne permet que rarement de contrôler l'éruption.

● **Forme invalidante**

Les formes invalidantes et/ou s'accompagnant d'une anémie inflammatoire grave étaient jusqu'à présent extrêmement difficiles à traiter, même avec une corticothérapie par voie générale. En effet, il existe un seuil de cortico-dépendance généralement situé au-dessus de 40 mg/j équivalent de prednisone. L'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL1, a transformé la prise en charge des malades atteints d'un syndrome de Schnitzler.

Aujourd'hui, le premier choix thérapeutique des sujets atteints du syndrome de Schnitzler invalidant est l'anakinra, administré par injection sous-cutanée de 100 mg/j. Les réactions érythémato-oedémateuses parfois relativement étendues au site d'injection ne sont pas rares en début de traitement. L'anakinra permet de contrôler dès la première injection toutes les manifestations du syndrome de Schnitzler, avec notamment amélioration constante et rapide de l'état général et des signes généraux, de la fièvre, de l'éruption et du tableau algique. Pour l'énorme majorité des malades, ce traitement permet un contrôle complet de ces signes pendant 35 à 40 heures, puis le tableau se réinstalle. Ceci explique que des injections quotidiennes sont nécessaires. Seuls de rares malades sont contrôlés par une injection 1 jour/2. En revanche, chez la plupart des malades, la posologie quotidienne peut être diminuée à 50 ou 60 mg/j, sans perdre en efficacité. **Dans l'expérience de cet auteur (8), il n'y a pas de nécessité, contrairement au CAPS, de majorer la posologie d'anakinra avec le temps. Le traitement reste efficace et à ce jour, aucun échappement thérapeutique n'a été publié. Il existe une seule publication de 3 malades « résistants » à différents inhibiteurs de l'IL1, mais il n'est pas certain que ces malades avaient un vrai syndrome de Schnitzler (9).**

● **Suivi des malades**

Le suivi des malades impose un examen clinique complet, cherchant notamment des signes d'évolutivité vers une hémopathie lymphoïde, au moins une à deux fois par an. Les autres paramètres de la surveillance incluent un hémogramme, une vitesse de sédimentation, un dosage de la CRP et de la SAA, de la créatinine, de la calcémie, de l'électro- et de l'immuno-électrophorèse des protéines sériques et un dosage pondéral des immunoglobulines. L'anakinra impose de plus une surveillance épisodique du bilan hépatique et des paramètres lipidiques. Le syndrome de Schnitzler est responsable d'une leucocytose à polynucléaires neutrophiles, que l'anakinra corrige ; l'anakinra quant à lui entraîne parfois une leuconéutropénie.

Il n'existe que peu de données publiées avec les autres antagonistes de l'IL1, l'anticorps anti-IL1 β (le canakinumab) semblant également efficace.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Schnitzler (8)

Eruption urticarienne ^{***} et gammopathie monoclonale IgM^{***} et au moins 2 des critères suivants ^{****}
Fièvre
Arthralgie ou arthrite
Douleur osseuse
Adénopathies palpables
Hépto- ou splénomégalie
Elévation de la VS
Leucocytose
Anomalies osseuses (investigations radiologiques)

*: L'éruption urticarienne a été démembrée nosologiquement et correspond à une dermatose neutrophilique urticarienne.

** : Certains auteurs ont décrits des maladies avec tous les signes du syndrome de Schnitzler à l'exception de l'exanthème (10) ; bien que ces malades aient probablement une affection proche sinon similaire, pour l'instant l'exanthème doit rester un critère diagnostique obligatoire.

***: Certains malades peuvent avoir une gammopathie monoclonale IgG à place du composant monoclonal IgM habituel.

****: Une réponse thérapeutique immédiate à l'anakinra est habituelle; en cas de non-réponse, le diagnostic de syndrome de Schnitzler doit être remis en question.

Une autre cause doit être éliminée dans tous les cas, notamment le syndrome hyper IgD (déficit en mévalonate kinase), la maladie de Still de l'adulte, la vasculite urticarienne hypocomplémentémique, le déficit acquis en inhibiteur de la C1 estérase et une cryoglobulinémie.

Fièvre méditerranéenne familiale

La FMF est la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires héréditaires, touchant essentiellement les populations du pourtour méditerranéen et du Moyen Orient. Elle est caractérisée typiquement par la récurrence de crises fébriles de courte durée associées à une inflammation des séreuses : douleurs abdominales de péritonite, douleurs thoraciques, et arthrites. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à des mutations de 2 allèles du gène MEFV, codant pour une protéine appelée pyrine (ou marenostrine). Bien que sa fonction exacte ne soit pas encore bien connue, il est clair que le rôle majeur de la pyrine se situe dans la régulation de l'inflammation grâce à son interaction avec l'inflammasome (11, 12).

Certains auteurs ont donc essayé les inhibiteurs de l'IL1 chez des malades atteints d'une FMF résistante à la colchicine, traitement de référence, efficace dans plus de 90% des cas. La plupart des publications concernent des cas cliniques isolés chez lesquels un traitement par anakinra a montré une efficacité élevée et rapide (13-15). Une série de 7 patients (dont 5 en âge pédiatrique) traités par anakinra (5 patients) ou canakinumab (2 patients) a été récemment rapportée, confirmant une bonne efficacité des ces agents, aussi bien sur la récurrence des crises que des situations de vascularite sévère (16).

Globalement, dans la FMF les inhibiteurs de l'IL1 ont été indiqués dans les cas suivants :

- contrôle incomplet de l'activité de maladie (crises fréquentes et/ ou niveau constamment élevé de SAA et/ou complications rénales, malgré un traitement par colchicine) ;
- association de la FMF à une vascularite ;
- intolérance sévère à la colchicine.

En pratique

Le traitement de référence de la FMF reste la colchicine au long cours qui administrée quotidiennement et à une dose suffisante garantit une efficacité sur la fréquence et la sévérité des crises dans plus de 90% des cas (dont 50% d'efficacité complète avec disparition totale des crises). C'est un traitement sûr quand on respecte les doses 0,5-2 mg/j chez un enfant et au maximum 2,5 mg/j chez un adulte, et si on tient compte de certaines interférences médicamenteuses pouvant ralentir son métabolisme hépatique et augmenter sa toxicité (ciclosporine, macrolides, hypocholestérolémifiants, jus de pamplemousse et plantes contenant du millepertuis).

La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale. Il n'existe pas de définition de la résistance à la colchicine mais les experts la considèrent au delà de 3 crises typiques sur une période de 6 mois (les syndromes douloureux chroniques : myalgies, douleurs abdominales sont exclues). Par ailleurs la persistance de signes inflammatoires biologiques en dehors des poussées pourrait être prise en compte car elle augmente le risque d'apparition d'une amylose secondaire.

Les modalités d'utilisation des anti-IL1 pour une FMF ne sont pas codifiées ; ces traitements doivent rester exceptionnels et leur prescription indiquée par un centre de référence pour la FMF.

Comme pour les syndromes CAPS, leur toxicité hépatique et hématologique, doit être

surveillée régulièrement. L'administration concomitante de colchicine (que nous recommandons en l'absence de données concernant un effet préventif des anti-IL1 sur l'amylose rénale) peut renforcer cette toxicité, mais il faut envisager en cas d'association de réduire la dose de colchicine de l'ordre de 50%.

Maladie d'Erdheim Chester

Rationnel du ciblage thérapeutique des anti-IL1 dans la maladie d'Erdheim Chester

La maladie d'Erdheim Chester (MEC) est une forme rare d'histiocytose non langerhansienne (moins de 500 cas rapportés dans la littérature) diagnostiquée vers 50 ans, caractérisée par une infiltration granulomateuse lipoïdique tissulaire par des macrophages spumeux exprimant le CD68 mais non le CD1a, à la différence des histiocytes Langerhansiens (17). Son étiologie et ses mécanismes pathogéniques étant encore très peu connus.

Certaines études démontrent l'existence d'une hyper-expression monocytaire des IL1 β , IL1 α , IL2 et IL8, en comparaison à des contrôles sains (18). Certains auteurs ont démontré un biais vers la voie Th1 avec une augmentation de l'IL12 et une diminution de l'IL-4 (une cytokine associée à la voie Th2) chez les patients traités ou non (19). Son appartenance nosologique au groupe des affections tumorales ou à celui des affections inflammatoires est controversée. Très récemment, la mutation BRAF^{V600E} du proto-oncogène BRAF (impliquée dans de nombreuses tumeurs) a contribué à maintenir cette ambiguïté car elle a été détectée dans 54% des prélèvements histologiques de MEC (13/24), laissant peut-être la place à l'utilisation future d'inhibiteur pharmacologique de cette voie (20).

La MEC est une affection protéiforme, l'éventail de ses formes cliniques allant de l'atteinte osseuse isolée indolente à l'atteinte multiorganique floride menaçant le pronostic vital. Sa description comporte typiquement une atteinte sclérosante bilatérale tibiale douloureuse (dont la biopsie apporte le meilleur critère diagnostique). Cependant l'atteinte d'autres sites osseux avec notamment des lésions de pseudo-infarctus ou de lyse osseuse sont aussi décrites ; l'atteinte osseuse étant présente dans 95% des cas dans une série de 37 patients reflétant ce qui s'observe dans la littérature. Il est donc classique de constater au moins une manifestation extra-osseuse telles des atteintes des sinus maxillaires, des vaisseaux de gros calibre et du rétropéritoine, pouvant se compliquer d'une hydronéphrose (59% chacun), cardiaque (57%), pulmonaire (46%), du système nerveux central (41%), hypothalamo-hypophysaire (diabète insipide), rétro-orbitaire (exophtalmie) 22% chacune. Des manifestations constitutionnelles avec accès fébriles hectiques épisodiques, amaigrissement et altération sévère de l'état général sont aussi observées.

Son pronostic global reste sévère, notamment dans les formes multiorganiques. La série récemment rapportée par l'équipe de La Pitié montre une survie à 96% à 1 an et 68% à 5 ans (21). Plusieurs approches thérapeutiques empiriques ont été rapportées dans cette affection rare, incluant les corticostéroïdes, les bisphosphonates, diverses chimiothérapies avec ou sans une procédure d'autogreffe médullaire, mais essentiellement sur des cas-report ou de petites séries. Les résultats sont variables, avec souvent des réponses transitoires et/ou partielles. Les toxicités de ces procédures, notamment des

chimiothérapies intensifiées (association hebdomadaire vinblastine-étoposide, cladribine) sont parfois non acceptables en terme de menace du pronostic vital et au vu de leur bénéfice final (22). L'efficacité des corticostéroïdes seuls est médiocre.

Depuis le début des années 2000, l'interféron-alpha (INFa) s'est imposé comme le traitement de première ligne de la MEC. Il s'agit d'une thérapeutique montrant une efficacité globale intéressante dans la MEC, notamment sur les manifestations constitutionnelles, sans effets secondaires engageant directement le pronostic vital. Cependant sa tolérance est parfois très médiocre et dose-limitative, obérant son observance et l'obtention d'une réponse complète chez certains patients ou même sa prescription chez d'autres patients eu égard à des contre-indications formelles (syndrome dépressif par exemple). **En effet, il est établi que l'efficacité des doses tolérables de l'INFa est faible sur les manifestations cardiovasculaires, mésentériques et neurologiques centrales de la MEC, autrement dit sur les atteintes organiques qui alourdissent son pronostic (19). Il s'agit cependant du seul traitement ayant un bénéfice sur la survie globale dans l'étude rétrospective d'Arnaud L. et al. (hazard ratio = 0,32; IC95% : 0,14-0,70) (21).** Tous les patients ne doivent pas nécessairement être traités au diagnostic. On s'accorde à débiter un traitement chez les patients symptomatiques ou avec une atteinte neurologique centrale asymptomatique, une dysfonction organique (obstruction des voies urinaires, insuffisance cardiaque, etc.). La posologie de l'INFa pégylé est de 135 µg par semaine ; les patients ne répondant pas à cette dose peuvent recevoir jusqu'à 200 µg par semaine. L'INFa conventionnel est délivré à la dose de 3 millions d'unités internationales (MUI), 3 fois par semaine ; la dose est titrée jusqu'à 9 MUI, 3 fois par semaine pour les non répondeurs. La durée de traitement est indéfinie, dépend de la tolérance et justifie généralement une réévaluation à 2 ans.

Données de la littérature

Les mécanismes d'induction de l'IL1RA par l'INFa et l'INFb furent récemment élucidés (23). C'est en effet après sa fixation sur son récepteur membranaire que l'INF induit l'activation par phosphorylations successives de diverses tyrosine-kinases (TYK2, JAK1, STAT2 et STAT6) jusqu'à la formation d'un homodimère activé de STAT6. C'est ce dernier qui finalement induit l'augmentation de la transcription moléculaire et de la synthèse de l'IL1RA. **Nous avons efficacement traité 2 patients adultes intolérants à l'INFa, par anakinra à la dose conventionnelle de 100 mg/j (24).** Le traitement fut très bien toléré et montra une réponse clinique et biologique (CRP) complète (disparition spectaculaire des signes constitutionnels et du xanthélesma, retrait des sondes urétérales JJ respectivement). La réponse radiologique a été dissociée avec disparition de la fibrose péri-urétérale et des hyperfixations scintigraphiques osseuses et chez l'un et persistance avec atténuation de la fibrose péri-urétérale, sans modification des images osseuses chez le 2^{ème} patient. Il semblerait ainsi que la rémission des signes iconographiques soit plus difficile ou plus tardive à obtenir. **C'est ce que semble montrer les données récentes d'Aubert et al. qui ont pu constater une améliorations du PET-scan après un an de traitement chez un patient (25).** Un dernier cas tchèque a été rapporté récemment, traité quotidiennement par 100 mg d'anakinra, avec au 6^{ème} mois une diminution significative des signes généraux, du

syndrome inflammatoire et de la fibrose rétro-péritonéale (26).

En pédiatrie, une jeune fille de 10 ans a pu être traitée par anakinra à la dose de 2 mg/kg/jour permettant d'obtenir en plus d'une disparition du syndrome inflammatoire, une diminution de l'expression membranaire monocytaire de l'IL1 α , une prise de poids de 8 kg et de taille de 6 cm en 10 mois, malgré la persistance d'anomalies morphologiques au PET-scan, à l'IRM et à la scintigraphie osseuse (27).

Pour quels patients potentiels ?

Le traitement de 1^{ère} ligne de la MEC repose sur l'IFN α . En cas d'échappement thérapeutique, de mauvaise tolérance, l'utilisation d'anakinra paraît être une alternative reposant sur le fait qu'il utilise probablement un mécanisme d'action situé en aval de l'IFN α . Le rationnel repose également sur la démonstration que l'hyperexpression membranaire monocytaire de l'IL1 α semble être corrélée à l'activité de la maladie et aux taux de l'IL-6 et de la CRP, en comparaison aux valeurs observées chez des témoins et diminue sous l'effet du traitement (24). Le canakinumab n'a pas été délivré à notre connaissance dans cette indication.

L'anakinra peut être proposé au long cours à la posologie standard de 100 mg chez l'adulte et 1 mg/kg/j chez l'enfant. Les posologies, utilisées dans la littérature, rapportées au poids, ont varié de 1 à 1,5 mg/kg/j chez les adultes et étaient de 2 mg/kg/j chez l'enfant traité. Il semble donc que l'on puisse utiliser des posologies supérieures, mais seule une étude ouverte prospective avec escalade de dose pourrait documenter cette proposition. La réponse thérapeutique ostéo-articulaire doit avant être évaluée cliniquement car souvent dissociée des test morphologiques, même s'il semble que le PET-scanner puisse y trouver une place (25).

Déficit en mévalonate kinase

Rationnel du ciblage thérapeutique des anti-IL1 dans le déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase lié à par des mutations du gène *MVK* qui code pour la mévalonate kinase. Il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire.

Le déficit en mévalonate kinase constitue un spectre de manifestations cliniques allant de l'acidurie mévalonique constituant le phénotype clinique le plus sévère (perte totale de l'activité enzymatique mévalonate kinase), au syndrome HyperIgD à l'autre extrême (déficit partiel de l'activité mévalonate kinase).

La mévalonate kinase est une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoides.

Le lien entre le défaut métabolique et les manifestations cliniques n'est pas complètement élucidé. Les cellules mononuclées des patients avec un déficit en mévalonate kinase produisent des quantités importantes de l'IL1 β après stimulation *in vitro* (28). Des études ont suggéré qu'un déficit en protéines géranylgeranylées

(isoprénoïdes) serait responsable de l'augmentation de la sécrétion augmentée de l'IL1 β par des cellules mononuclées des patients ayant un déficit en mévalonate kinase (29, 30).

Le traitement du déficit en mévalonate kinase n'est pas codifié. Les AINS sont indiqués au moment des poussées. De courtes cures de corticoïdes à 1mg/kg/j per os peuvent être nécessaires. Des traitements par statines ont été tentés avec un succès mitigé (31).

Données de la littérature

Plusieurs case-reports et deux séries de patients ont fait part de l'efficacité des anti-IL1 (31-37). Plus récemment, une étude prospective a montré l'efficacité de l'anakinra à la demande sur la durée et la sévérité des crises mais pas sur la fréquence des crises, chez 8 patients ayant un HIDS (38).

Nous venons d'effectuer une étude rétrospective portant sur l'utilisation l'anakinra (n=9 patients) et canakinumab (n=6 patients) au long cours. Nos résultats montrent également l'efficacité de ces traitements au long cours. Les doses d'anakinra allaient de 1 à 5 mg/kg/jour. Les doses de canakinumab allaient de 2 à 7 mg/kg toutes les 4 à 8 semaines. Les effets secondaires constatés avec l'anakinra étaient une réaction inflammatoire et une douleur au site d'injection. Les effets secondaires constatés avec le canakinumab étaient une réaction au site d'injection (moins fréquente qu'avec l'anakinra) et une cytolyse hépatique (mais avec des doses très élevées de canakinumab : 7 mg/kg toutes les 4 semaines), réversible à la diminution des doses (39).

Pour quels patients potentiels ?

Le traitement de 1^{ère} ligne des déficits en mévalonate kinase repose sur l'utilisation d'AINS. Dans les cas les plus sévères, on est amené à utiliser les anti-IL1. Quelques patients ont été traités par des statines (40) ou par des anti-TNF (41, 42). Dans certains cas, les corticoïdes sont nécessaires pour contrôler les crises.

Les anti-IL1 sont réservés aux déficits en mévalonate kinase sévères. Le traitement peut être proposé à la demande ou au long cours. L'anakinra et le canakinumab peuvent être proposés. La posologie de l'anakinra recommandée est de 100 mg/j chez l'adulte ou 1 mg/kg chez l'enfant pour une durée qui n'est pas déterminée. Néanmoins, il a été constaté une meilleure efficacité de l'anakinra à des doses plus élevées (jusqu'à 5 mg/kg/j, sans effet secondaire supplémentaire). La posologie recommandée du canakinumab est de 2 mg/kg toutes les 8 semaines. Néanmoins, nous avons constaté que des équipes utilisaient des doses plus importantes, mais avec un risque plus important de cytolyse hépatique.

Syndrome TRAPS

Sur le plan clinique, le syndrome TRAPS, se présente sous forme d'une fièvre prolongée en pic toutes les 12 heures durant plusieurs semaines, associée à des signes généraux marqués, des douleurs abdominales, un œdème palpébral, des myalgies intenses, des péricardites, ainsi que des éruptions maculeuses œdémateuses sensibles, de taille variable, débutant à la racine des membres et migrant vers l'extrémité distale et de lésions annulaires confluentes du tronc et des membres. L'âge de début est variable, les symptômes pouvant débuter après l'âge de 10 ans.

La maladie étant de transmission dominante, il est habituel de retrouver dans les formes typiques des antécédents familiaux du premier degré. Originellement le syndrome TRAPS a été décrit dans une grande famille d'origine irlandais-écossaise sous le terme de fièvre hibernienne familiale mais il s'avère aujourd'hui que d'autres populations sont touchées.

Rationnel du criblage thérapeutique des anti-IL1 dans le syndrome TRAPS

Le syndrome TRAPS est lié à des mutations dominantes dans le gène TNFRSF1A qui code pour le récepteur du TNF (TNFR). Les mutations affectent essentiellement le domaine extra cellulaire du récepteur. Les mutations situées au niveau d'un résidu cystéine affectent la structure tridimensionnelle du TNFR et provoquent un défaut de clivage et de libération pour inhiber le TNF circulant et arrêter la réponse inflammatoire. D'autres mutations dont l'effet pathogène est débattu affectent d'autres résidus ; on retiendra particulièrement le variant de séquence R92Q qui est associé à des phénotypes variables allant du TRAPS typique, au syndrome de Marshall et à un sujet parfaitement asymptomatique. Dans ce cas, les TNF mutants peuvent présenter diverses anomalies : défaut d'affinité pour le TNF, défaut d'expression à la surface de la cellule avec rétention dans le réticulum endoplasmique entraînant une activation de NFκB et une production excessive d'IL1β.

Pour quels patients potentiels ?

Le traitement du syndrome TRAPS n'est pas codifié. Il peut être relativement simple si les crises sont peu fréquentes et que le patient reste parfaitement asymptomatique en phase intercritique. Il est habituel de proposer en début de crises des corticoïdes sur une durée limitée à 5 jours. Les patients ayant une symptomatologie plus chronique sont plus difficiles à traiter car des doses élevées et prolongées de cortisone peuvent être nécessaires.

Données de la littérature

Les alternatives aux corticoïdes sont d'une part les anti-TNF avec utilisation dans la littérature de l'etanercept et de l'infliximab donnés au long cours et donnant des réponses plutôt partielles que complètes avec un effet semblant s'amenuiser dans le temps (43, 44). Les résultats avec l'anakinra sont plus constants dans les cas reportés dans la littérature (45, 46). Les données du registre EUROFEVER, confirment ces résultats avec une efficacité complète atteignant 78% avec l'anakinra contre 29% avec l'etanercept (47). L'intérêt d'anti-IL1 de longue durée (canakinumab) chez les patients dont le cours évolutif du TRAPS est chronique, est en cours d'évaluation une étude ouverte prospective donne des résultats très prometteurs avec un bon profil d'efficacité et de tolérance (48).

En pratique

- Forme de TRAPS purement intermittente, peu de crises : corticoïdes en début de crise à dose élevée sur une durée de 5 jours
- TRAPS plus chronique : anti-TNF ou de préférence anti-IL1 après avis auprès d'un centre de référence car traitement d'exception délivré hors AMM.

Maladie de Castleman

Rationnel du ciblage thérapeutique des anti-IL1 dans la maladie de Castleman multicentrique

La maladie de Castleman est un syndrome lymphoprolifératif B polyclonal. Elle est liée à la production excessive d'interleukine 6 (IL-6) par les centres germinatifs (49). Il existe une relation entre le taux d'IL6 et les symptômes dans la maladie de Castleman (50). La cause du taux élevé d'IL6 n'est pas encore connue. Il a été suggéré que celle-ci était liée au HHV8, responsable de la sécrétion de l'IL6 viral (51). Mais le HHV8 n'est retrouvé que chez 41% des patients non atteints par le SIDA (52). Le rationnel pour utiliser des anti-IL1 est que l'IL1 active la voie de signalisation du NFK-B, entraînant la transcription des gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires incluant l'IL6.

Données de la littérature

Il n'y a actuellement que 2 publications ayant montré le bénéfice de l'anakinra en cas de maladie de Castleman. Il n'y a aucune publication concernant l'utilisation du canakinumab ou du riloncept. Nous avons rapporté le premier case-report en 2008 (53). Nous avons traité un patient de 15 ans souffrant d'une maladie de Castleman

avec de l'anakinra. Celui-ci avait déjà reçu des corticoïdes, ainsi que 6 cycles de chimiothérapie associant de la cyclophosphamide, de la vinblastine et du rituximab. Ce traitement a eu un effet bénéfique partiel transitoire sur l'état général, mais il y a eu une rechute au bout de 6 mois de traitement. La mise sous anakinra à la dose de 1 mg/kg/jour a permis une nette amélioration de l'état général, une diminution de la taille des adénopathies abdominales ainsi que du syndrome inflammatoire. Il a eu une accélération de la croissance staturo-pondérale. Néanmoins, il y avait une persistance de quelques pics fébriles avec des céphalées. Ce traitement a permis une diminution de la corticothérapie à 5 mg/j.

La seconde publication concerne une patiente de 61 ans ayant une maladie de Castleman, ayant résisté à un anti-interleukine 6 expérimental, le CNTO-328, aux corticoïdes, à l'étanercept, à la cladribine, à la naprosyne, et au rituximab (54). A cause de la persistance des symptômes, l'équipe d'El-Osta a décidé de la traiter avec de l'anakinra à 100 mg/j. Il y a eu une nette amélioration de l'état général au bout d'une semaine, puis une normalisation du syndrome inflammatoire. Au bout de 7 mois de traitement, elle était toujours en rémission.

Pour quels patients potentiels ?

Le traitement de 1^{ère} ligne de la maladie de Castleman multicentrique repose sur l'utilisation du tocilizumab, un anti-IL6. Un essai clinique de phase 1 au Japon chez les adultes a suggéré que le tocilizumab était efficace chez des patients adultes ayant une maladie de Castleman (55). Dans le cadre d'une étude prospective multicentrique, Nishimoto et al ont administré du tocilizumab à 28 patients ayant une maladie de Castleman (56). Le tocilizumab a permis de diminuer de façon significative la taille des lymphadénopathies au bout d'un an. L'anakinra doit être réservé aux patients ayant un Castleman résistant au tocilizumab comme dans le deuxième cas. Le premier patient a été traité par anakinra car nous n'avions pas eu en 2005 l'autorisation temporaire d'utilisation pour le tocilizumab.

Références

1. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. N Engl J Med 2004;351:2195-202.
2. Picco P, Brisca G, Traverso F, et al. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? Arthritis Rheum 2009;60:264-8.
3. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Galeazzi M. Recurrent pericarditis caused by a rare mutation in the TNFRSF1A gene and with excellent response to anakinra treatment. Clin Exp Rheumatol 2010;28:802.
4. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25:587-610.
5. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. Circulation 2008;118:667-71.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2003;102:3759-64.
7. Asli B, Bienvu B, Cordoliani F, et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. Arch Dermatol 2007;143:1046-50.
8. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. Orphanet J Rare Dis 2010;5:38.
9. Krause K, Feist E, Fiene M, et al. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. J Allergy Clin Immunol 2012;129:848-50.

10. Soubrier M, Dubost JJ, Jouanel P, et al. Multiples complications d'une IgM monoclonale. *Rev Med Interne* 1994;15:484-6.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982-7.
12. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol* 2009;146:467-78.
13. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-83.
14. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, et al. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med* 2007;146:825-6.
15. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of Anakinra in an adolescent with Colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008;167:695-6.
16. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:265-71.
17. Geissmann F, et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001;97: 1241-8.
18. Myra C, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004;88:844-7.
19. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117:2783.
20. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120:2700-3.
21. Arnaud L, Hervier B, Néel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117:2778-82.
22. Al-Quran S, Reith J, Bradley J, Rimsza L. Erdheim-Chester disease: case report, PCR-based analysis of clonality, and review of literature. *Mod Pathol* 2002;15:666.
23. Wan, L, et al., Type I IFN induced IL1-Ra expression in hepatocytes is mediated by activating STAT6 through the formation of STAT2: STAT6 heterodimer. *J Cell Mol Med* 2008;12:876-88.
24. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010;116:4070.
25. Aubert O, Aouba A, Deshayes S, et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 2012 Sep 19. pii: S1297-319X(12)00174-1. doi:10.1016/j.jbspin.2012.07.005. [Epub ahead of print]
26. Adam Z, Szturz P, Bučková P, et al. [Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim-Chester disease - case study and a review of literature]. *Vnitr Lek* 2012;58:313-8.
27. Tran TA, Pariente D, Lecron JC, et al. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. *Arthritis Rheum* 2011;63:4031-2.
28. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. HyperIgD and periodic fever syndrome. *The clinical spectrum, Medicine (Chicago)* 1994;73:133-44.
29. Frenkel J, Rijkers GT, Mandey SH, et al. Lack of isoprenoid products rises ex vivo interleukin-1 beta secretion in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2794-803.
30. Mandey SH, Kuijk LM, Frenkel J, Waterham HR. A role for geranylgeranylation in interleukin-1 beta secretion. *Arthritis Rheum* 2006;54:3690-5.
31. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:301-10.
32. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011;128:e152-9.
33. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med* 2005;63:260-4.
34. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:763.
35. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int* 2006;27:97-100.

36. Nevyjel M, Pontillo A, Calligaris L, et al. Diagnostics and therapeutic insights in a severe case of mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics* 2007;119:e523-7.
37. Lequerre T, Vittecoq O, Pouplin S, et al. Mevalonate kinase deficiency syndrome with structural damage responsive to anakinra. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1860-2.
38. Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155-8.
39. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1855-9.
40. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:476-83.
41. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:2645-51.
42. Topaloglu R, Ayaz NA, Waterham HR, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome; treatment with etanercept and follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:1317-20.
43. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:235-39.
44. Drewe E, Powell RJ, McDermott EM. Comment on: Failure of anti-TNF therapy in TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1865-66.
45. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:349-68.
46. 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.
47. Ter Haar NM, Lachmann HJ, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the EUROFEVER registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2012, in press.
48. M. Gattorno, L. Obici, A. Meini, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome TRAPS. EULAR meeting Berlin 2012. Abstract THU0396.
49. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-67.
50. Katsume A, Saito H, Yamada Y, et al. Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine* 2002;20:304-11.
51. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003;102:2786-88.
52. Larroche C, Cacoub P, Godeau P. La maladie de Castleman. *Rev Méd Interne* 1996;17:1003-13.
53. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S, et al. IL1-RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal Castleman disease : case-report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:920-4.
54. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther* 2010;9:1485-8.
55. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61.
56. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106:2627-32.