



Bilan pré-thérapeutique et suivi d'un patient (adulte ou enfant) sous anti-IL1

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les anti-interleukines-1 disponibles en France en 2011

Canakinumab : Ilaris®

Le canakinumab est un anticorps monoclonal d'isotype IgG1/κ. Il se lie avec une haute affinité à l'IL1β humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL1β et la synthèse de médiateurs inflammatoires (1).

Le canakinumab a une AMM chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg **dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)**, incluant :

- le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption pseudo urticarienne induite par le froid (1).

La posologie utilisée dans cette indication est de 150 mg chez un adulte (2mg/kg chez un enfant de plus de 4 ans), en injection sous-cutanée toutes les 8 semaines, selon les modalités utilisées dans l'étude pivot (2). Des adaptations posologiques peuvent être réalisées (augmentation de la dose ou rapprochement des injections) en cas de réponse thérapeutique insuffisante et sous la surveillance étroite d'un médecin expert. Le RCP préconise une deuxième dose en cas de non réponse ou de réponse insuffisante, une semaine après l'initiation du traitement (1).

Anakinra : Kineret®

L'anakinra est un inhibiteur du récepteur antagoniste de l'IL1, produit par la technique de l'ADN recombinant dans un système d'expression dans *Escherichia coli*. Il mime l'action de l'IL1 Ra naturelle qui inhibe de façon compétitive la fixation de l'IL1 au récepteur de type 1 : IL1RI. L'anakinra bloque donc à la fois l'IL1α et l'IL1β.

L'anakinra a une AMM dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes de plus de 18 ans, dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante (3). Il est cependant utilisé hors AMM dans le traitement des maladies auto-inflammatoires de l'enfant et de l'adulte.

Les utilisations d'anti-IL1 hors AMM en France concernent le canakinumab et l'anakinra, dans le traitement de maladies auto-inflammatoires diverses :

- la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still de l'enfant),
- les syndromes CAPS (particulièrement chez les enfants de moins de 4 ans),
- les syndromes auto-inflammatoires héréditaires sévères rebelles au traitement de référence ou sans autre alternative thérapeutique,
- la goutte.

En l'absence de données cliniques d'efficacité et de sécurité suffisante, ils doivent rester des médicaments d'exception.

Plusieurs publications de haut niveau ont montré dans des essais ouverts non contrôlés l'efficacité d'anakinra dans les FCAS, les MWS et les CINCA (niveau B et C) (4-6). La dose utilisée chez l'adulte est de 100 mg à 200 mg. Chez l'enfant la dose de départ est de 2mg/kg. Elle peut être augmentée graduellement en cas de réponse insuffisante. Les doses d'anakinra requises pour supprimer l'inflammation dépendent de la sévérité de la maladie et sont faibles pour les patients atteints de FCAS et plus élevées chez les patients atteints de MWS (3,5 mg/kg/j) et de CINCA (6 à 10 mg/kg/j en 2 injections quotidiennes, les doses les plus fortes étant tout particulièrement nécessaires chez les nourrissons de moins de 6 mois) (5). La littérature fait état de traitements ayant atteint des doses jusqu'à 10mg/kg chez des enfants atteints de maladie de Still réfractaire (7). L'anakinra et le canakinumab ont été utilisés pour le traitement de formes sévères de déficits en mévalonate kinase et également dans le traitement de patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale avec intolérance ou inefficacité de la colchicine (8, 9).

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan avant traitement d'un enfant par anti-IL1 découle des effets secondaires connus et/ou attendus avec ces produits. Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des maladies concernées.

Risque accru d'infections

Le blocage de l'interleukine-1, et particulièrement chez le jeune enfant ayant un système immunitaire immature, expose au risque d'infections à germe encapsulé.

Le RCP Ilaris® mentionne « *Des infections touchant principalement les voies respiratoires hautes, graves dans certains cas, ont été plus fréquemment rapportées avec Ilaris® qu'avec le placebo. Toutes les infections ont répondu à un traitement standard. Chez les patients traités par le canakinumab et présentant des infections systémiques graves, il a été observé le maintien d'une inflammation physiologique, caractérisée par la présence concomitante de fièvre et de l'élévation de la protéine C réactive (CRP). Une diminution de la réponse inflammatoire aux infections ne peut être exclue et par conséquent une vigilance accrue est recommandée. Aucune infection inhabituelle ou opportuniste n'a été rapportée avec Ilaris®* » (1).

Les données de la littérature concernant l'anakinra ont montré la survenue chez l'enfant atteint de maladie de Still d'infections respiratoires hautes, d'infections bactériennes sévères dont notamment des septicémies à pneumocoque (7) ainsi que d'une infection opportuniste, leishmaniose viscérale (10, 11). Concernant les syndromes CAPS, des infections bactériennes sévères à pneumocoque ont également été rapportées (5).

Il est donc recommandé avant de démarrer un traitement anti-IL1 :

- de s'assurer de l'absence d'infection intercurrente et de l'absence d'antécédents d'infections bactériennes sévères récurrentes ;
- de vérifier la réalisation de la vaccination anti-pneumocoque selon le calendrier vaccinal du nourrisson de moins de 2 ans. Mise à jour ensuite par vaccin Prevenar 13® préférable jusqu'à 5 ans et vaccin Pneumo 23® après 5 ans. Chez l'adulte, réalisation d'une injection de Pneumo 23®, à renouveler tous les 5 ans.

Comme pour toutes les autres biothérapies, il convient de vérifier l'absence de tuberculose latente par la réalisation d'une IDR et en cas de doute d'une radiographie du thorax et d'un test QuantiFERON® ou T-SPOT®. Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR, ont montré un résultat positif pendant le traitement par canakinumab, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

Les vaccins vivants doivent être effectués au moins **3 semaines** avant le traitement anti-IL1.

Les anti-IL1 ne doivent pas être associés à d'autres biothérapies : anti-TNF notamment, en raison du risque accru d'infections sévères.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Neutropénie

Les patients présentant une neutropénie significative ne doivent pas être mis sous traitement par anti-IL1. Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement, 1 à 2 mois après son instauration, ainsi qu'à intervalle régulier pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Grossesse

Il n'y a pas de donnée connue concernant les risques liés à une grossesse sous anti-IL1, notamment ceux de foetopathie. Le RCP Ilaris® mentionne : « *Dans une étude de développement embryo-fœtal effectuée chez le singe marmoset, le canakinumab n'a pas révélé de materno-toxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogénèse* » (1).

Un test de grossesse est donc à réaliser chez toute jeune fille pubère avant la mise en route du traitement et une contraception efficace sera prescrite durant toute la durée du traitement.

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes jeunes ayant un CAPS traité par biothérapie doit être effectuée directement avec le médecin expert ayant en charge le suivi du traitement en coordination avec le gynécologue obstétricien.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Insuffisance hépatique

Ni anakinra, ni canakinumab n'ont été étudiés chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. Des hépatites sévères mais réversibles après arrêt du traitement ont été rapportées sous anakinra. Lors des essais cliniques avec le canakinumab, des cas rares, bénins, transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés. Le bilan hépatique : transaminases, bilirubine et γ GT doit donc être réalisé avant toute mise sous traitement par anti-IL1.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique de anakinra est diminuée de 50% en cas d'insuffisance rénale modérée et de plus de 70% en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 mL/min), ce qui nécessite une réduction posologique en conséquence. Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant du canakinumab et ayant une insuffisance rénale.

Insuffisance cardiaque

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Anomalies métaboliques

Le contrôle de l'inflammation chronique peut modifier le profil lipidique avec augmentation du cholestérol et des triglycérides. Par ailleurs des prises de poids parfois importantes ont été observées chez des patients traités par anti-IL1.

Traitement concomitant par colchicine

Dans le cas d'un traitement par de puissants inhibiteurs de cytokines, comme le canakinumab et l'anakinra, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée (alors qu'elle est inhibée dans les états inflammatoires aigus), ce qui implique une adaptation posologique (réduction de la dose d'environ 50%) de la colchicine qui peut devenir toxique car elle utilise le même système enzymatique (13). Un avis auprès d'un centre de référence ou de compétence est vivement conseillé.

En résumé : bilan pré-thérapeutique anti-IL1

Examen clinique complet :

- Poids, IMC
 - Eliminer un foyer infectieux
 - Faire une IDR (Radio du thorax et test QuantiFERON® ou T-SPOT® si nécessité)
 - Faire un test de grossesse, une sérologie VIH, VHB et VHC
 - Instaurer une contraception efficace
 - Mettre à jour la vaccination anti-pneumocoque, effectuer les vaccins vivants avant de débiter le traitement
 - Arrêter les biothérapies en cours, en respectant un wash out approprié
 - Arrêter sauf exceptions (ex : ciclosporine, tacrolimus en situation de greffe, méthotrexate selon l'indication), les traitements immunosuppresseurs en cours
 - Adapter s'il y a lieu la dose de colchicine
 - Explorations biologiques : NFS plaquettes, créatininémie, transaminases, bilirubine, γ GT, cholestérol total et HDL et triglycérides
- (Δ Faire CRP (si possible protéine SAA) pour suivi de la maladie auto-inflammatoire et protéinurie sur 1 échantillon)

Suivi du traitement

Réactions au point d'injection

Elles sont rares avec le canakinumab mais fréquentes avec l'anakinra, pouvant durer jusqu'à 28 jours après le début du traitement. Sont observées : rougeur, douleur, tuméfaction et ecchymoses pouvant compromettre la poursuite du traitement, particulièrement chez un jeune enfant. Il est recommandé d'appliquer une pommade anesthésique 1h avant l'injection, de varier les sites d'injection et de sortir à l'avance le produit du réfrigérateur. Il est possible d'en atténuer les symptômes en appliquant pendant 10 minutes de la glace dans un gant de toilette sur la zone à injecter.

Risque infectieux

Les anti-IL1 favorisent surtout les infections respiratoires hautes mais des septicémies graves à pneumocoque ont été rapportées, ainsi que des infections à herpes et des infections opportunistes.

En cas d'infection grave, l'anakinra a une durée de vie très courte, ce qui permet un arrêt instantané et momentané du traitement. Le canakinumab a une demi-vie beaucoup plus longue (environ 28 jours), cependant ne bloquant que partiellement l'interleukine-1, des modifications inflammatoires (élévation de la CRP) se produisent en principe normalement sous traitement. Le RCP d'Ilaris® mentionne « *Chez les patients traités par le canakinumab et présentant des infections systémiques graves, il a été observé le maintien d'une inflammation physiologique, caractérisée par la présence concomitante de fièvre et de l'élévation de la protéine C réactive (CRP). Une diminution de la réponse inflammatoire aux infections ne peut être exclue et par conséquent une vigilance accrue est recommandée* ». Toutefois en cas de suspicion d'infection (fièvre durant plus de 3 jours) ou d'infection avérée, le patient doit être rapidement examiné par un médecin et des consignes doivent être demandées à l'expert qui a prescrit le traitement. Le vaccin anti-grippe doit être proposé tous les ans.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés sous traitement par anti-IL1. En cas de force majeure (ex : vaccin contre la fièvre jaune), le rapport bénéfice/risque pour le patient doit être sérieusement évalué. Des études faites chez des témoins sains recevant du canakinumab ont montré une immunisation satisfaisante (14). Durant l'extension de l'étude pivotale avec le canakinumab dans les syndromes CAPS les patients ayant reçu une vaccination pneumocoque, grippe et ROR, ont développé des taux d'anticorps protecteurs (15).

Neutropénies

Des neutropénies importantes sont rapportées avec anakinra, un peu moins fréquentes et profondes avec canakinumab. Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée 1 à 2 mois après l'instauration du traitement, ainsi qu'à intervalle régulier tous les 3 mois, pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles. L'interruption du traitement doit être envisagée si les PNN sont inférieurs à 500/mm³.

Hépatites

Des hépatites nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées avec anakinra (10, 11). Le canakinumab peut entraîner une élévation modérée de la bilirubine et des transaminases (1).

Anomalies du profil lipidique

Le contrôle de l'inflammation chronique peut modifier le profil lipidique avec augmentation du cholestérol et des triglycérides.

Vertiges

Des vertiges peuvent être observés chez environ 14% des patients recevant un traitement par canakinumab.

En résumé : bilan de suivi pré-thérapeutique anti-IL1

- Examen clinique complet, poids, IMC tous les 3-6 mois
- Surveiller la tolérance locale des injections et la survenue éventuelle de vertiges
- Proposer la vaccination anti-grippe chaque début d'hiver
- Faire NFS, transaminases, bilirubine, γ GT à 4 semaines du début du traitement puis tous les 3 mois. Cholestérol total LDL et HDL et triglycérides, tous les 6 mois
(Faire CRP (si possible protéine SAA) pour suivi de la maladie auto-inflammatoire et protéinurie sur 1 échantillon) tous les 3 à 6 mois en fonction du contexte
- Si infection sévère avérée ou suspicion (fièvre durant plus de 3 jours), arrêter les injections et prendre l'avis du médecin expert prescripteur
- Vaccin vivants contre indiqués, autres vaccins pouvant être poursuivis

Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Ilaris® : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf
2. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
3. Résumé des Caractéristiques Produit Kineret® : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kineret/H-363-PI-fr.pdf>
4. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
5. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258-67.
6. Goldbach-Mansky R, Plass N, Chapelle D, et al. Treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA) with IL-1 blocker anakinra, after 3 years on treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:S633.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Koné-Paut I, Retornaz K, Garnier JM, Bader-Meunier B. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic juvenile arthritis treated by IL-1RA agonist (Anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:119.
13. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Evidence basis of a novel colchicine dose reduction algorithm to predict & prevent colchicine toxicity in the presence of P-gp/CYP P450 3A4 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:2226-37.
14. Chioato A, Nosedà E, Felix SD, et al. Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1952-7.
15. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095-102.