Utilisation des anti-interleukine 1 dans les accès aigus goutteux

Use of anti-interleukin-1 agents in acute gout attacks

Pascal Richette[1,*,@], Tristan Pascart[2,*], Hang-Korng Ea[1,*], Marion Delplanque[3], Marie-Louise Frémond[4], Sophie Georgin-Lavaille[5], Véronique Hentgen[6], Yvan Jamilloux[7], Isabelle Koné-Paut[8], Pierre Quartier[9], Marie-Elise Truchetet[10], Stéphane Mitrovic[11], Bruno Fautrel[12]

[@] auteur correspondant

*Pascal Richette, Tristan Pascart et Hang-Korng Ea ont contribué à égalité et sont co-premier auteurs.

[1] Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

[2] Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

[3] Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

[4] Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants–Malades, AP–HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

[5] Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

[6] Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

[7] Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA),

Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

[8] Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

[9] Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants–Malades, AP–HP, Université Paris Cité, Paris, France.

[10] Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

[11] Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMRS 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

[12] Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDIATE, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

Déclarations de liens d'intérêt :

P. Richette : aucun. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. H-K. Ea : aucun. M. Delplanque : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, SOBI, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour Sobi, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi et UCB. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac,

MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viatris that includes: consulting or advisory and funding grants.

Auteur correspondant :

Pr Pascal Richette, Service de rhumatologie, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris. E-mail : pascal.richette@aphp.fr

Financement

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

Mots clés

anti-IL1, anakinra, canakinumab, goutte, recommandations SFR, recommandations EULAR, recommandations ACR, neutropénies

Keywords

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, gout, SFR recommendations, EULAR recommendations, ACR recommendations, neutropenia

Résumé

L’implication de la voie de l’inflammasome dans la crise de goutte justifie le rationnel de l’utilisation des anti-IL1 dans cette indication, comme l’ont rappelées les recommandations françaises (SFR), européennes (EULAR) et américaines (ACR). Compte tenu de sa demi-vie courte, de son prix et d’un profil de tolérance acceptable lorsqu’il est prescrit quelques jours, l’anakinra en injection sous-cutanée de 100 m/jour sur 3-5 jours est l’anti-IL1 de choix pour contrôler les accès aigus goutteux chez des patients qui ne peuvent recevoir AINS, corticoïde ou colchicine. L’administration en milieu hospitalier est

préférable, et un point de vigilance est requis quant à de possibles neutropénies.

Abstract

The involvement of the inflammasome pathway in gout attacks justifies the use of IL-1 inhibitors for this indication, as reiterated in the French (SFR), European (EULAR), and American (ACR) guidelines. Given its short half-life, price, and acceptable tolerance profile when prescribed for a few days, anakinra administered as a subcutaneous injection of 100 mg/day for 3-5 days is the IL-1 inhibitor of choice for controlling acute gout attacks in patients who cannot receive NSAIDs, corticosteroids, or colchicine. Administration in a hospital setting is preferable, and vigilance is required with regard to possible neutropenia.

1. Justification d'un traitement ciblant l'IL-1 dans l'accès aigu goutteux

La goutte est définie par la présence de symptômes articulaires dans l'immense majorité des cas, et induits par des cristaux d'urate de sodium. Ces cristaux apparaissent lorsque l'uricémie s'élève durant de nombreuses années au-dessus de la valeur du point de saturation de l'urate dans les conditions de pH et de concentration sodée du plasma, qui se situe entre 6 mg/dl (360 μM) et 7 mg/dl (420 μM), selon la température.
De longues années d'hyperuricémie sont donc nécessaires à la formation de ces cristaux qui, lorsqu'ils sont en contact avec les macrophages synoviaux, peuvent activer l'immunité innée et déclencher une intense réaction inflammatoire au sein de l'articulation : c'est l'accès aigu goutteux qui se caractérise par son début soudain, l'intensité des signes inflammatoires et sa résolution spontanée en une dizaine de jours [1].

Cette inflammation est liée à l'activation par les cristaux d'une plateforme protéique appelée inflammasome NLRP3, au sein des macrophages ; cet inflammasome permet le clivage de la forme immature vers la forme mature de l'interleukine 1, qui est ainsi libérée en grande quantité dans l'espace articulaire [1].
L'impact des accès aigus goutteux sur la qualité de vie des patients est considérable, compte tenu de leur intensité et de leur soudaineté. Par ailleurs, ils exposent les patients à un risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral dans les mois qui suivent [2].

2. Les traitements recommandés pour les accès aigus goutteux

Quatre molécules peuvent être utilisées, le plus souvent durant quelques jours. Il s'agit de la colchicine, des AINS, de la corticothérapie orale ou intra articulaire, et enfin des inhibiteurs de l'IL-1 (**Figure 1**).
Le choix sera fonction des comorbidités présentes mais aussi des thérapeutiques en cours du fait des interactions médicamenteuses possibles [3]. Rappelons ici la grande fréquence des comorbidités chez les goutteux, notamment l'insuffisance rénale, qui est un frein à l'utilisation de la colchicine et des AINS.

Selon les recommandations françaises [3], de l'EULAR [4] et de l'ACR [5], les inhibiteurs de l'IL-1 doivent être prescrits uniquement en cas d'échec,

d'intolérance ou de contre-indication aux AINS, aux corticostéroïdes et à la colchicine.

3. Données d'efficacité des anti-IL1 dans l'accès aigu goutteux

L'anakinra et le canakinumab sont les deux seules molécules disponibles en France et ayant fait l'objet d'évaluation dans un essai randomisé et contrôlé *versus* comparateur actif. Seul le canakinumab a obtenu une AMM avec le libellé suivant : « traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les AINS et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées ».
Il existe deux différences majeures entre ces deux molécules. Une demi-vie courte (4 à 6h) et un coût raisonnable pour l'anakinra ; une demi-vie longue (26 jours) et un coût très important pour le canakinumab.

4. Essais conduits avec le canakinumab

L'efficacité du canakinumab a été démontrée dans deux études multicentriques conduites en parallèle, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* l'acétonide de triamcinolone. Les patients randomisés devaient avoir présenté au moins 3 accès aigus au cours des 12 mois précédents et des contre-indications aux AINS et à la colchicine [6].

Au total, 225 patients présentant un accès aigu de moins de 5 jours ont été traités par 150 mg de canakinumab (une seule injection SC) tandis que 229 patients étaient traités par de l'acétonide de triamcinolone (une seule injection IM de 40 mg). Les co-critères principaux d'évaluation étaient les suivants : (i) intensité de la douleur (EVA) 72 heures après l'administration des molécules, et (ii) délai de survenue d'un nouvel accès aigu.
Dans la population étudiée, la douleur à 72h était significativement plus faible avec le canakinumab : 25,0 mm *vs* 35,7 mm pour le corticoïde ($p \leq 0,0001$). Par ailleurs, le risque d'un nouvel accès était réduit de 60% avec l'anti-IL1 ($p \leq 0,0001$). Un plus grand nombre d'infections étaient observées chez les patients exposés au canakinumab : 20,4 % *versus* 12,2%.

5. Essai conduit avec l'anakinra

L'anakinra, à deux doses différentes, a aussi été comparé à l'acétonide de triamcinolone, dans un essai randomisé, en double aveugle, chez des goutteux présentant un accès aigu depuis moins de 4 jours et chez qui AINS et colchicine ne pouvaient être prescrits [7].
Dans cette étude, l'anakinra était administré durant 5 jours à la dose de 100mg/j ou 200 mg/ à respectivement n=56 et n=54 patients, tandis que n=55 patients recevaient une injection IM de 40 mg du corticoïde.

Cet essai n'a pas démontré la supériorité de l'anti-IL1 sur le premier critère d'évaluation, qui était la diminution de la douleur (EVA) à 2-3 j de la première injection des traitements reçus : -41,2 mm dans le groupe anakinra *versus* -39,4 mm dans le groupe triamcinolone. Fait important, l'efficacité des deux doses d'anakinra était similaire. La tolérance était globalement bonne, sans cas d'infections sévères. En revanche, 4 cas de neutropénie étaient rapportés avec l'anakinra.

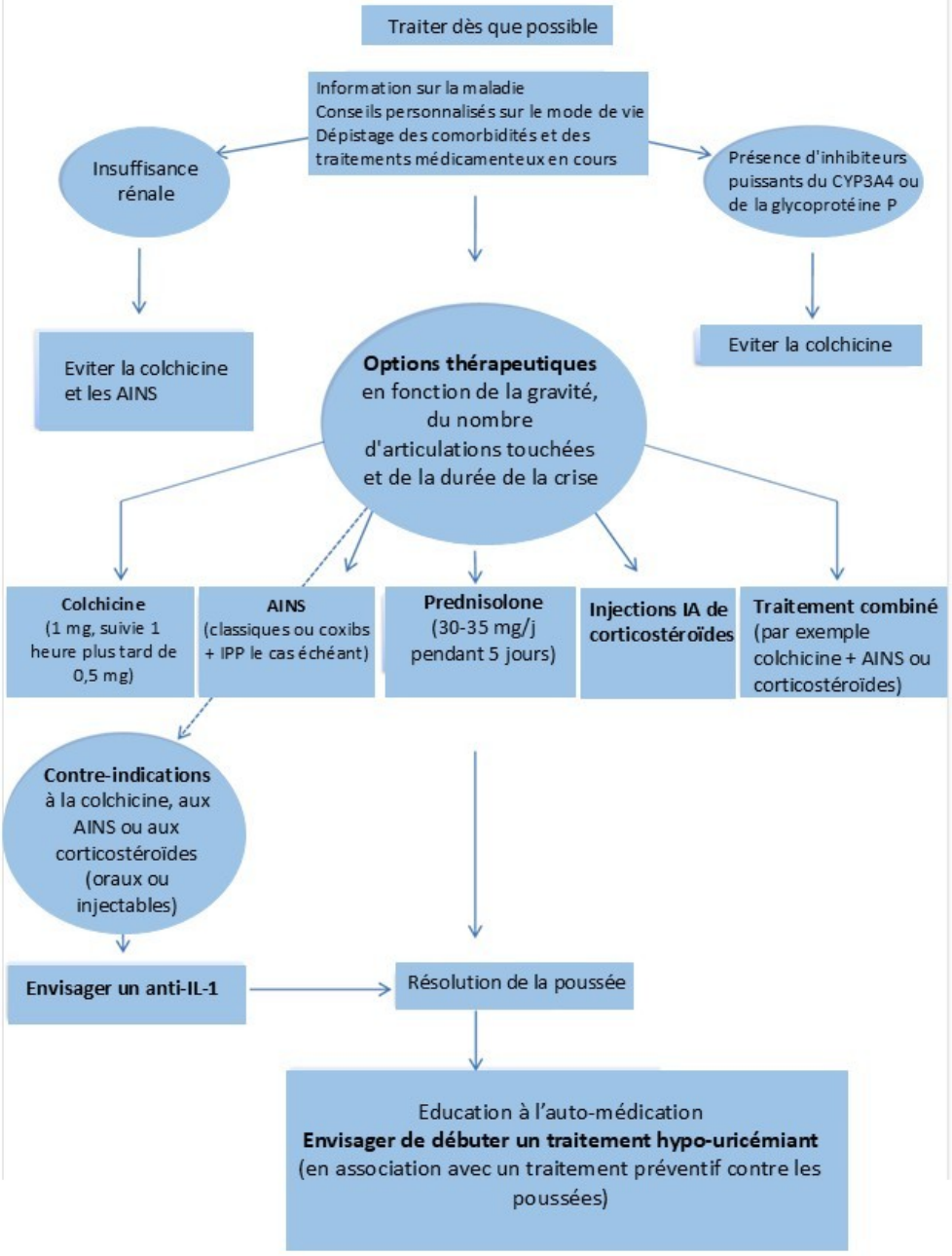
En pratique

- Compte tenu de sa demi-vie courte, de son prix et d'un profil de tolérance acceptable lorsqu'il est prescrit quelques jours, l'anakinra en injection SC de 100 m/jour sur 3-5 jours est l'anti-IL1 de choix pour contrôler les accès aigus goutteux chez des patients qui ne peuvent recevoir AINS, corticoïde ou colchicine. L'administration en milieu hospitalier est préférable, et un point de vigilance est requis quant à de possibles neutropénies.
- Rappelons que le traitement d'un accès aigu, même s'il s'agit du premier, doit toujours faire discuter de l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant au décours [4,8] (**Figure 1**).
- Enfin, il n'est pas recommandé d'utiliser les anti-IL1 au long cours comme traitement prophylactique.

Figure 1 : Recommandations EULAR pour le traitement des accès aigus goutteux

Les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P ou du CYP3A4 sont la ciclosporine, la clarithromycine, le kétoconazole et le ritonavir. IL, interleukine ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IA, intra-articulaires ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

RECOMMENDATIONS EULAR POUR LA PRISE EN CHARGE DES POUSSÉES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE GOUTTE



Références

[1] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. Lancet Lond Engl 2021;397:1843–55.
[2] Cipolletta E, Tata LJ, Nakafero G, Avery AJ, Mamas MA, Abhishek A. Association Between Gout Flare and Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Gout. JAMA 2022;328:440–50.
[3] Latourte A, Pascart T, Flipo R-M, et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Management of acute flares. Joint Bone Spine 2020;87:387–93.
[4] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42.
[5] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ 2020;72:879–95.
[6] Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis 2012;71:1839–48.
[7] Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, et al. A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ 2021;73:1533–42.
[8] Pascart T, Latourte A, Flipo R-M, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. Joint Bone Spine 2020;87:395–404.