Utilisation des anti-interleukine 1 dans le syndrome de Schnitzler

Use of anti-interleukin-1 agents in Schnitzler syndrome

Stéphane Mitrovic[1,@], Marion Delplanque[2], Hang-Korng Ea[3], Marie-Louise Frémond[4], Sophie Georgin-Lavialle[5], Véronique Hentgen[6], Yvan Jamilloux[7], Isabelle Koné-Paut[8], Tristan Pascart[9], Pierre Quartier[10], Pascal Richette[11], Marie-Elise Truchetet[12], Bruno Fautrel[13]

[@] auteur correspondant

[1] 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..

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

[3] Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, 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] Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

[10] 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.

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

[12] 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.

[13] 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 :

S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi et UCB. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : 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. T.

Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. 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. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. 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 :

Stéphane Mitrovic, Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital, 73013 Paris, France

E-mail: stephane.mitrovic@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, urticaire, gammapathie monoclonale IgM, dermatose urticarienne neutrophilique, maladie de Waldenström

Key words

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, urticaire, gammapathie monoclonale IgM, dermatose urticarienne neutrophilique, Waldenström's macroglobulinaemia

Résumé

Le syndrome de Schnitzler est une maladie auto-inflammatoire rare, qui se manifeste par une éruption urticarienne fébrile, des douleurs osseuses ou articulaires, un syndrome inflammatoire biologique et une gammapathie monoclonale le plus souvent de type IgM. Les inhibiteurs de l'IL-1 ont radicalement changé la prise en charge de ces patients. Ils constituent désormais le traitement de première intention du syndrome de Schnitzler, avec une efficacité élevée, une réponse rapide et peu d'effets secondaires. Les patients doivent néanmoins être régulièrement surveillés, notamment du fait du risque de développer une macroglobulinémie de Waldenström.

Abstract

Schnitzler syndrome is a rare autoinflammatory disease that manifests as a febrile urticarial rash, bone or joint pain, biological inflammatory syndrome, and monoclonal gammopathy, most often of the IgM type. IL-1 inhibitors have radically changed the management of these patients. They are now the first-line treatment for Schnitzler syndrome, offering high efficacy, rapid response, and few side effects. Patients should nevertheless be monitored regularly, particularly due to the risk of developing Waldenström's macroglobulinaemia.

Le syndrome de Schnitzler est une maladie auto-inflammatoire rare, de physiopathologie inconnue, mais la bonne réponse aux anti-IL1 laisse supposer un mécanisme médié par la voie de l'inflammasome [1]. Aucune mutation génétique n'a été retrouvée à ce jour.

1. Épidémiologie

Le syndrome de Schnitzler touche préférentiellement les sujets de plus de 50 ans et des cas ont été décrits dans tous les pays du monde [1].

2. Clinique et critères diagnostiques

Le syndrome de Schnitzler se caractérise par une éruption urticarienne généralement fébrile, s'accompagnant volontiers de douleurs osseuses et articulaires, chez un malade porteur d'une gammapathie monoclonale de type IgM le plus souvent (rarement IgG) [1].

Le diagnostic repose sur une présomption clinique, l'exclusion des diagnostics différentiels (cf. chapitre 3 ci-dessous) et la présence d'une gammapathie monoclonale associée à des symptômes systémiques comme de la fièvre, des arthromyalgies, des lésions cutanées à type d'urticaire, dans un contexte inflammatoire. Des critères diagnostiques dits de Strasbourg [2] sont résumés dans le **tableau 1**.

La biopsie cutanée, si elle est réalisée, retrouve un aspect de dermatose urticarienne neutrophilique (DUN), avec infiltrat de PNN, leucocytoclasie, sans vascularite, avec quelques fois des éosinophiles possibles [2]. A noter que cet aspect de DUN n'est pas spécifique, et peut également se rencontrer dans la maladie de Still.

3. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- La maladie de Still de l'adulte : l'âge (souvent >50 ans), l'absence de pharyngite et l'absence d'hyperferritinémie majeure ainsi que la présence d'une immunoglobuline monoclonale IgM permet d'orienter vers le Schnitzler
- La vascularite urticarienne hypocomplémentémique : la biopsie permet souvent de trancher en retrouvant une vascularite (absente dans le Schnitzler), avec la présence d'anti-C1q et le C1q effondré

- Une autre maladie auto-inflammatoire, telle que le CAPS, le TRAPS ou le déficit en mévalonate kinase, qui sont toutefois rarement vus après l'âge de 50 ans
- Une hémopathie lymphoïde
- Une MGUS avec banale urticaire chronique.

4. Pronostic

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 [1]. Un tableau général avec faiblesse et fatigue est quasi-constant.

Les principaux risques évolutifs sont une amylose 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 [3].

5. Traitement

Avant l'utilisation des inhibiteurs de l'IL-1, le syndrome de Schnitzler était une maladie difficile à traiter. Plusieurs traitements ont été utilisés, mais aucun n'a permis d'obtenir une rémission durable, à l'exception de doses inappropriées, élevées et prolongées, de stéroïdes [4]. Les inhibiteurs de l'IL-1 ont radicalement changé la prise en charge de ces patients. Ils constituent désormais le traitement de première intention du syndrome de Schnitzler, avec une efficacité élevée, une réponse rapide et peu d'effets secondaires [1].

5.1. Anakinra

L'efficacité de l'anakinra dans le syndrome de Schnitzler a été rapportée pour la première fois en 2005 [5], et ce médicament est depuis devenu le traitement principal du syndrome de Schnitzler. Les symptômes disparaissent dans les heures qui suivent l'injection, mais une rechute survient généralement dans les 24 à 48 heures si le traitement n'est pas

poursuivi. Par conséquent, des injections quotidiennes ou tous les deux jours sont généralement nécessaires pour maintenir la rémission. La plupart des patients répondent à l'anakinra, qui sert lui-même de test diagnostique. Une résistance à l'anakinra doit inciter à revoir le diagnostic [1].

5.2. Canakinumab

Dans le syndrome de Schnitzler, l'efficacité et la sécurité d'emploi du canakinumab ont été démontrées dans un essai randomisé contrôlé par placebo [6], et l'étude de prolongation de 4 ans a confirmé ses effets durables [7]. L'intervalle entre les injections dans cette dernière étude était de 62 jours.

5.3. Autres traitements

5.3.1. Colchicine

La colchicine à raison d'environ 1 mg par jour peut être efficace chez un sous-groupe de patients et peut être envisagée comme traitement de première intention chez les patients atteints d'une forme légère de la maladie et ne présentant pas d'élévation persistante des marqueurs inflammatoires, ou comme traitement d'appoint chez les patients qui ne répondent pas pleinement à l'inhibition de l'IL-1 [4].

5.3.2. Tocilizumab

L'efficacité du tocilizumab a été évaluée dans une étude ouverte portant sur neuf patients traités par injections sous-cutanées hebdomadaires de 162 mg [8]. Le tocilizumab a été associé à une réponse clinique et biologique chez la plupart des patients, mais une perte d'efficacité a été observée au fil du temps. Il peut être envisagé seul ou en association dans les rares cas de patients atteints du syndrome de Schnitzler qui ne répondent pas à l'inhibition de l'IL-1 [8].

5.3.3. Ibrutinib

L'ibrutinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) approuvé pour le traitement de plusieurs troubles lymphoprolifératifs, dont la macroglobulinémie de Waldenström. Il a été démontré que la BTK est un régulateur de l'inflammasome NLRP3 et que son blocage par l'ibrutinib réduit *in vitro* la libération d'IL-1β par les cellules immunitaires [9]. Une

efficacité partielle ou complète de l'ibrutinib a été rapportée dans quelques cas cliniques [9–11].

6. Surveillance

Le syndrome de Schnitzler est une maladie récurrente/chronique, et un seul cas de rémission spontanée complète et prolongée a été rapporté dans la littérature [12].

La protéine AA sérique (SAA) est une protéine produite lors d'une inflammation qui peut former des fibrilles insolubles qui s'accumulent dans les tissus. L'amylose AA résultant de ces fibrilles amyloïdes pathogènes est une complication rare de l'inflammation chronique. Quelques cas ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Schnitzler après plusieurs années de symptômes non traités [1]. Les inhibiteurs de l'IL-1 sont très efficaces pour prévenir l'amylose AA. L'amylose à chaînes légères (AL), qui est secondaire au dépôt de fibrilles amyloïdes dérivées de la chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale, n'a pas été signalée à ce jour chez les patients atteints du syndrome de Schnitzler.

La principale complication du syndrome de Schnitzler est le développement d'une maladie lymphoprolifération, le plus souvent une macroglobulinémie de Waldenström. En raison de la rareté de la maladie et du manque de données de suivi publiées, la fréquence exacte de la progression est inconnue. Le développement d'une hémopathie maligne a été rapporté chez 35 des 281 patients (12 %) avec un suivi médian de 8 ans après l'apparition de la maladie, mais la fréquence réelle est probablement plus élevée [13]. Le risque est susceptible d'être similaire au risque de progression dans la gammapathie monoclonale IgM de signification indéterminée (MGUS).

Tableau 1 : **Critères diagnostiques de Strasbourg du syndrome de Schnitzler** [2]

Critères obligatoires • Urticaire chronique • ET gammapathie monoclonale IgM ou IgG
Critères mineurs • Fièvre récurrente (>38°C, sans autre explication) • Constatations objectives d'un remodelage osseux anormal, avec ou sans douleur osseuse * • Dermatose urticarienne neutrophilique sur la biopsie cutanée • Polynucléaires neutrophiles >10 000/mm^3 et/ou CRP >30 mg/L
Conditions à satisfaire pour retenir le diagnostic de syndrome de Schnitzler : ***Diagnostic certain*** : Deux critères obligatoires ET au moins deux critères mineurs si IgM et trois critères mineurs si IgG ***Diagnostic probable*** : Deux critères obligatoires ET au moins un critère mineur si IgM et deux critères mineurs si IgG.

*Évalué par scintigraphie osseuse, IRM ou élévation du taux de phosphatase alcaline osseuse.

Références

[1] Braud A, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: Insights into Its Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Current Management. Biomolecules 2024;14:646.

[2] Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. Allergy 2013;68:562–8.

[3] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2003;102:3759–64.

[4] Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: a Review. Curr Rheumatol Rep 2017;19:46.

[5] Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernández-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. Arthritis Rheum 2005;52:2226–7.

[6] Krause K, Tsianakas A, Wagner N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1311–20.

[7] Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. J Allergy Clin Immunol 2020;145:1681-1686.e5.

[8] Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S, Maurer M, Krause K. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: An open-label study. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:2486-2489.e4.

[9] Liu X, Pichulik T, Wolz O-O, et al. Human NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activity is regulated by and potentially targetable through Bruton tyrosine kinase. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1054-1067.e10.

[10] Jani P, Vissing MB, Ahmed S, et al. Ibrutinib for the Management of Schnitzler Syndrome: A Novel Therapy for a Rare Condition. J Oncol Pract 2018;14:387–8.

[11] Wang C. Killing Two Birds with One Stone: the Therapeutic Role of Ibrutinib in Schnitzler Syndrome. J Clin Immunol 2021;41:1706–7.

[12] Asli B, Brouet JC, Fermand JP. Spontaneous remission of Schnitzler syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:87–8.

[13] de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. Clin Transl Allergy 2014;4:41.