

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'anomalies biologiques hématologiques (hors hémopathie maligne et syndrome d'activation macrophagique) chez des patients traités par anti-interleukine 1?

How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy and with a current or past history of haematologic laboratory abnormalities (excluding malignant hemopathy and macrophage activation syndrome)

Stéphane Mitrovic^{1,®}, Marion Delplanque², Hang-Korng Ea³, Marie-Louise Frémond⁴, Sophie Georgin-Lavialle⁵, Véronique Hentgen⁶, Yvan Jamilloux⁷, Isabelle Koné-Paut⁸, Tristan Pascart⁹, Pierre Quartier¹⁰, Pascal Richette¹¹, Marie-Elise Truchetet¹², Bruno Fautrel¹³

® 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.

Auteur correspondant :

Stéphane Mitrovic, Department of Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Email: stephane.mitrovic@aphp.fr

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 Viartis that includes: consulting or advisory and funding grants.

Financements

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, neutropénie, thrombopénie, risque infectieux, risque hémorragique, hémopathie maligne, syndrome d'activation macrophagique

Key words

IL-1 inhibitors, anakinra, canakinumab, neutropenia, thrombocytopenia, risk of infection, risk of hemorrhage, malignant blood disorder, macrophage activation syndrome

Résumé

Les neutropénies et thrombopénies sont des effets secondaires décrits comme peu fréquents à fréquents sous anti-IL1. La plupart du temps, la diminution des leucocytes ou des plaquettes est légère, transitoire, et ne s'accompagne pas d'évènements infectieux ou hémorragiques. Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant l'initiation d'un traitement par anti-IL1, puis tous les mois pendant 3 à 6 mois, et tous les 3 mois ensuite. En cas de cytopénie(s) importante(s) il convient de : (i) toujours rechercher un syndrome d'activation macrophagique ou une hémopathie maligne (se référer aux fiches correspondantes) ; (ii) l'anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) doit être arrêté et l'hémogramme surveillé ; (iii) une alternative thérapeutique doit être envisagée, *a fortiori* si la cytopénie est persistante ; (iv) si la prescription d'un anti-IL1 est indispensable dans le cas du patient, l'avis d'un centre expert de la pathologie inflammatoire sous-jacente (centres de la filière FAI2R <https://www.fai2r.org/> ou du CEREMAIA <https://www.ceremaia.fr/>); (v) une déclaration à la pharmacovigilance doit être effectuée.

Abstract

Neutropenia and thrombocytopenia are side effects described as uncommon to common with IL-1 inhibitors (IL-1i). In most cases, the decrease in white blood cells or platelets is mild, transient, and not accompanied by infectious or hemorrhagic events. A complete blood count should be performed in all patients before initiating IL-1i treatment, then every month for 3 to 6 months, and every 3 months thereafter. In the event of significant cytopenia, the following measures should be taken: (i) always check for macrophage activation syndrome or malignant hematological disease (refer to the relevant information sheets); (ii) IL-1i (anakinra or

canakinumab) should be discontinued and the blood count monitored; (iii) an alternative treatment should be considered, especially if the cytopenia is persistent; (iv) if the prescription of an IL-1i is essential in the patient's case, the opinion of a center with expertise in the underlying inflammatory condition (FAI2R centres <https://www.fai2r.org/> or CEREMAIA centers <https://www.ceremaia.fr/>) should be sought; (v) a pharmacovigilance report must be submitted.

Les neutropénies et les thrombopénies sont décrites comme des effets indésirables peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 personnes sur 1.000) à fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$). La plupart du temps, ces cytopénies sont légères, transitoires, et n'entraînent pas d'événements infectieux ou hémorragiques. La survenue d'une ou plusieurs cytopénies doit faire rechercher une hémopathie maligne ou un syndrome d'activation macrophagique. En cas de cytopénie importante et/ou chronique, la décision de maintenir, adapter la dose ou changer de traitement dépendra de l'état du patient, de la pathologie sous-jacente et le plus souvent de l'avis d'un centre expert de la pathologie auto-inflammatoire pour laquelle l'anti-IL1 est prescrit.

1. Leucopénies et neutropénies

1.1. Données des Résumés des Caractéristiques des Produits et de la littérature

1.1.1. Anakinra

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'anakinra, les neutropénies sont décrites comme un effet secondaire fréquent de la molécule ($\geq 1/100$, $< 1/10$) [1].

Dans les essais cliniques, l'administration de l'anakinra a été associée à une neutropénie (nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1500/\text{mm}^3$) chez 2,4% des patients en comparaison à 0,4 % des patients sous placebo [1]. Aucun de ces patients n'a présenté d'infection grave associée à la neutropénie.

L'interrogatoire de la base nationale de pharmacovigilance (<https://data.anism.sante.fr/s>) rapporte 19 cas de leuco-neutropénie déclarés après utilisation d'anakinra. Les indications concernaient des patients traités pour polyarthrite rhumatoïde (PR), autre rhumatisme inflammatoire, maladie de Still, maladie de Schnitzler ou fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Les délais d'apparition de cette leuco-neutropénie étaient variables selon les cas et on pouvait distinguer deux situations :

- soit une leuco-neutropénie apparaissant brutalement dans des délais compris entre 2 jours et 6 mois après le début de l'anakinra avec une remontée rapide à l'arrêt du traitement ;

- soit une leuco-neutropénie d'apparition plus progressive avec une diminution au long cours des leucocytes et des neutrophiles et un arrêt nécessaire lorsque le chiffre de neutrophiles était à $1000/\text{mm}^3$.

A chaque fois, l'arrêt de l'anakinra a entraîné une augmentation rapide des polynucléaires neutrophiles. Dans 6 observations, l'anakinra a été réintroduit avec une diminution de la posologie à 50 mg/j. Dans un cas sur deux cette réintroduction a été responsable d'une nouvelle neutropénie imposant l'arrêt définitif du traitement. En revanche pour les autres cas, la réintroduction s'est révélée négative à demi-dose permettant de continuer le traitement.

En synthèse, il apparaît que l'anakinra peut être responsable de leucopénie, le plus souvent liée à une neutropénie, de sévérité variable. La plupart des neutropénies sont des neutropénies modérées, le plus souvent de grade I de la classification OMS. Cette leuco-neutropénie de grade I peut concerner jusqu'à 8% des patients traités suivant les études [2-5]. On note parallèlement, mais de manière beaucoup plus rare, des neutropénies plus graves avec un compte de neutrophiles inférieur à $1000/\text{mm}^3$ (0,3% des patients traités). Ce risque de neutropénie sévère est augmenté lors de l'association entre l'anakinra et une autre biothérapie notamment les anti-TNF [6]. Cette association est d'ailleurs déconseillée (cf. fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses »).

Il n'y a pas cependant de lien clair entre d'un côté la survenue et la sévérité de la neutropénie et de l'autre la survenue d'événements infectieux notamment sévères. Ainsi, la neutropénie est le plus souvent cliniquement asymptomatique et des événements infectieux graves surviennent le plus souvent chez des patients ayant un chiffre normal de neutrophiles. Enfin, cette neutropénie est réversible à l'arrêt de l'anakinra, et, même si le caractère dose-dépendant n'est pas clairement établi, une diminution de 50% de la dose permet de reprendre le traitement sans récurrence de la neutropénie chez 1 patient sur 2.

1.1.2. Canakinumab

Le RCP du canakinumab décrit les leucopénies et neutropénies (définies comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $<1500/\text{mm}^3$) comme un effet secondaire fréquent de la molécule ($\geq 1/100$, $< 1/10$) [7]. Dans une étude rétrospective portant sur 101 patients avec FMF traités par anti-IL1 au long cours, dont 27 sous canakinumab, et avec une médiane (Q1-Q3) de suivi de 35 (24-47,5) mois, il n'y avait eu aucun cas de

neutropénie chez les patients traités par canakinumab, et 4 cas dans le groupe anakinra, dont 1 dit « sévère » (défini par un nombre absolu de PNN $< 500/\text{mm}^3$) mais non compliqué d'infection clinique [8].

1.2. Que faire avant la prescription d'anti-IL1

Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant l'initiation d'un traitement par anti-IL1.

Suivant les recommandations de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), l'anakinra et le canakinumab ne doivent pas être instaurés chez les patients ayant un chiffre de neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$.

1.3. Que faire durant le traitement par anti-IL1

Il convient de surveiller la numération formule sanguine tous les mois pendant 3 à 6 mois, puis régulièrement (par exemple tous les 3 mois).

En cas de survenue d'une neutropénie $< 1500/\text{mm}^3$, le maintien de l'anakinra ou du canakinumab doivent être discutés et la numération formule sanguine (NFS) surveillée.

En cas de persistance de la neutropénie $< 1500/\text{mm}^3$, une alternative thérapeutique doit être envisagée. Si la prescription d'anti-IL1 apparaît indispensable, une tentative de réintroduction progressive du traitement sous surveillance de la NFS et avec éventuellement une adaptation de dose peut être tentée. Cette stratégie de réintroduction progressive et d'adaptation de dose sera différente en fonction de la molécule (anakinra ou canakinumab, car les schémas posologiques et la demi-vie diffèrent) et de la pathologie auto-inflammatoire sous-jacente.

En cas de neutropénie et/ou de leucopénie chronique et/ou récidivante, le cas devrait idéalement être déclaré à la pharmacovigilance.

En cas de signes évoquant une infection ou une fièvre, une neutropénie devra être recherchée systématiquement par une NFS.

2. Thrombopénies

2.1. Données des RCP et de la littérature

2.1.1. Anakinra

Le RCP de l'anakinra classe les thrombopénies comme effet secondaire fréquent (c'est-à-dire $\geq 1/100$, $< 1/10$) [1]. Au cours des études cliniques conduites chez des patients atteints de PR, une thrombopénie a été rapportée chez 1,9 % des patients traités contre 0,3 % dans le groupe placebo. La thrombopénie était légère, c'est-à-dire avec une numération plaquettaire $> 75 \times 10^9/L$. Une thrombopénie légère a également été observée chez les patients atteints de CAPS. Au cours de l'utilisation post-marketing de l'anakinra, des cas de thrombopénie ont été rapportés, dont occasionnellement des cas de thrombopénie grave (c'est-à-dire avec une numération plaquettaire $< 10 \times 10^9/L$) [1].

2.1.2. Canakinumab

Le RCP du canakinumab classe les thrombopénies comme effet secondaire peu fréquent (c'est-à-dire qui peut survenir chez 1 à 10 personnes sur 1000) [7]. La plupart du temps, ces diminutions sont décrites comme légères et transitoires (Grade 1), sans effet indésirable à type de saignement. Les réductions plus importantes ($\geq$ Grade 2) ne se sont produites que chez 0,6% des patients, sans qu'un saignement ait été rapporté [7].

2.2. Que faire avant la prescription d'anti-IL1

Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant l'initiation d'un traitement par anti-IL1.

Il n'existe pas de recommandation officielle dans les RCP de l'anakinra et du canakinumab. Les recommandations proposées ci-dessous sont donc des propositions d'experts mandatés par le CRI :

- En cas de thrombopénie $< 100.000/mm^3$, il n'y a pas de contre-indication à débiter l'anakinra. Il conviendra toutefois de surveiller la NFS de façon rapprochée initialement, par exemple tous les mois pendant 6 mois, puis espacement à tous les 3 mois en cas de stabilité du taux de plaquettes.
- En cas de thrombopénie $\leq 50.000/mm^3$, la stratégie dépend de l'étiologie de la thrombopénie et de l'indication de l'anti-IL1 (celui-ci étant parfois prescrit dans le traitement du syndrome d'activation macrophagique, cf. fiche correspondante). Le dossier est donc à discuter au cas par cas, idéalement en concertation avec un centre expert de la pathologie inflammatoire sous-jacente (centres de la filière FAI2R <https://www.fai2r.org/> ou du CEREMAIA <https://www.ceremaia.fr/>).

2.3. Que faire durant le traitement par anti-IL1

Il convient de surveiller l'hémogramme tous les mois pendant 3 à 6 mois puis tous les 3 mois.

En cas de signes cliniques évoquant une thrombopénie (purpura, syndrome hémorragique clinique, etc.), une thrombopénie devra systématiquement être recherchée par la réalisation d'un hémogramme en urgence. Il conviendra également de rechercher d'autres signes évoquant un syndrome d'activation macrophagique (cf. fiche correspondante).

En cas de survenue d'une thrombopénie $\leq 50.000/\text{mm}^3$, là encore, il n'existe pas de recommandation officielle dans les RCP de l'anakinra et du canakinumab. Les recommandations proposées sont donc des propositions d'experts mandatés par le CRI :

- o L'anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) doit être arrêté et l'hémogramme surveillé.
- o Une alternative thérapeutique doit être envisagée.
- o Si la prescription d'un anti-IL1 est indispensable dans le cas du patient, l'avis d'un centre expert de la pathologie inflammatoire sous-jacente (centres de la filière FAI2R <https://www.fai2r.org/> ou du CEREMAIA <https://www.ceremaia.fr/>).

3. Signes devant faire évoquer une hémopathie maligne (cf. fiche correspondante)

Outre les anomalies éventuelles de l'hémogramme, différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic d'hémopathie maligne, en particulier :

- fièvre inexpliquée
- altération de l'état général
- amaigrissement
- asthénie
- adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie, infections récidivantes, sueurs, prurit.

Si une hémopathie maligne est suspectée, se rapporter à la fiche correspondante : « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasie solide ou d'hémopathie maligne ? ».

4. Signes devant faire évoquer un syndrome d'activation macrophagique (cf. fiche correspondante)

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) doit être envisagé, *a fortiori* lorsque la pathologie auto-inflammatoire sous-jacente est à risque de cette complication (par exemple la maladie de Still), devant une fièvre persistante, une splénomégalie, une ferritine sérique élevée ou en hausse, une numération cellulaire anormalement basse, des anomalies des transaminases, une activation intravasculaire de la coagulation, des triglycérides sériques élevés ou en hausse [9]. Le diagnostic et la prise en charge du SAM chez un patient sous anti-IL1 est décrite dans la fiche correspondante (cf. fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de syndrome d'activation macrophagique sous anti-IL1 ? »).

5. Conclusion : anomalies biologiques hématologiques, en pratique

Les neutropénies et thrombopénies sont des effets secondaires décrits comme peu fréquents à fréquents sous anti-IL1.

La plupart du temps, la diminution des leucocytes ou des plaquettes est légère, transitoire, et ne s'accompagne pas d'évènements infectieux ou hémorragiques.

Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant l'initiation d'un traitement par anti-IL1, puis tous les mois pendant 3 à 6 mois, et tous les 3 mois ensuite.

En cas de cytopénie(s) importante(s) il convient de :

- o Toujours rechercher un syndrome d'activation macrophagique ou une hémopathie maligne (se référer aux fiches correspondantes).
- o L'anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) doit être arrêté et l'hémogramme

surveillé.

- o Une alternative thérapeutique doit être envisagée, *a fortiori* si la cytopénie est profonde et/ou persistante.
- o Si la prescription d'un anti-IL1 est indispensable dans le cas du patient, l'avis d'un centre expert de la pathologie inflammatoire sous-jacente (centres de la filière FAI2R <https://www.fai2r.org/> ou du CEREMAIA <https://www.ceremaia.fr/>).
- o Une déclaration à la pharmacovigilance doit être effectuée.

Références

- [1] Résumé caractéristiques produits de l'anakinra. Consultable sur le site : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 19 avril 2026.
- [2] Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196–204.
- [3] Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614–24.
- [4] Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:927–34.
- [5] Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062–8.
- [6] Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412–9.
- [7] Résumé caractéristiques produits du canakinumab. Consultable sur le site : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 19 avril 2026.
- [8] Atas N, Eroglu GA, Sodan HN, et al. Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 132:30–6.
- [9] Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PreS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1614–27.