

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'une intolérance cutanée ou systémique chez des patients traités par anti-interleukine 1?

How to care for patients treated with anti-IL-1 therapy who have a current or past history of skin or systemic intolerance

Marie-Louise Frémond^{1,*,@}, Pierre Quartier^{2,*}, Marion Delplanque³, Hang-Korng Ea⁴, Sophie Georgin-Lavialle⁵, Véronique Hentgen⁶, Yvan Jamilloux⁷, Isabelle Koné-Paut⁸, Tristan Pascart⁹, Pascal Richette¹⁰, Marie-Elise Truchetet¹¹, Bruno Fautrel¹², Stéphane Mitrovic¹³

*Marie-Louise Frémond et Pierre Quartier ont contribué à égalité et sont co-premier auteurs.

@ auteur correspondant

Affiliations

¹ 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.

² 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.

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

¹¹ 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.

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.

¹³ 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.

Auteur correspondant :

Pr Marie-Louise Frémond, Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Necker, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris. E-mail : marie-louise.fremond@aphp.fr

Déclaration de liens d'intérêt :

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

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, réactions cutanées locales, HLA-DRB1*15, réactions DRESS-like, syndrome d'activation macrophagique

Keywords

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, injection site reactions, HLA-DRB1*15, DRESS-like reactions, macrophage activation syndrome

Résumé

Les réactions cutanées locales sous anti-IL1 sont fréquentes, notamment sous anakinra en début de traitement. Elles sont le plus souvent transitoires, et quelques mesures physiques simples permettent le plus souvent de « passer le cap » et de poursuivre le traitement. Les réactions d'hypersensibilité anaphylactoïdes sont exceptionnelles, et ne doivent pas être confondues avec les réactions d'allure toxidermique « DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) -like », rapportées exclusivement dans la maladie de Still. Celles-ci ont été décrites aussi bien sous anti-IL1 ou anti-IL6 qu'en l'absence de ces traitements, le plus souvent chez des sujets positifs pour le HLA-DRB1*15. Leur survenue doit motiver une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en urgence.

Abstract

Local injection site reactions to IL-1 inhibitors are common, particularly with anakinra at the start of treatment. They are usually transient, and a few simple physical measures are usually sufficient to get through this phase and continue treatment. Anaphylactoid hypersensitivity reactions are rare and should not be confused with DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)-like toxic skin reactions, which have been reported exclusively in Still's disease. These have been described with or without exposure to IL-1 and IL-6R inhibitors, most often in HLA-DRB1*15-positive subjects. Their occurrence should prompt discussion at a specialised multidisciplinary consultation meeting in an emergency.

1. Réactions cutanées locales

Les réactions cutanées locales aux injections sous-cutanées d'anti-IL1 sont fréquentes avec certains produits (90% dans les premières semaines de traitement sous anakinra) [1], 7-9% sous canakinumab [2,3]. Il s'agit le plus souvent d'érythème, de douleurs, d'un prurit et d'une réaction inflammatoire locale au point de piqûre. Elles sont parfois si intenses qu'elles nécessitent l'arrêt du traitement.

1.1. En cas d'apparition, voire en prévention primaire des réactions cutanées chez le jeune enfant, nous conseillons :

- d'appliquer de la crème EMLA au site d'injection au minimum 1h avant d'injecter le produit ; toutefois, lorsque la réaction est essentiellement érythémateuse et/ou prurigineuse post-injection, il est parfois préférable de renoncer à l'EMLA tout en ayant recours aux mesures ci-dessous ; une prescription d'antihistaminique par voie orale est également possible
- de ramener le produit à température ambiante avant l'injection,
- d'appliquer des glaçons sur le site d'injection 10 minutes avant l'injection (cela n'entraîne pas de réaction systémique dans les CAPS puisque le test au glaçon est négatif chez ces patients)
- éventuellement, de procéder à une injection sous-cutanée lente sur 1 minute.

1.2. En cas de réaction locale intense, on peut appliquer des dermocorticoïdes de type diprosone.

La pratique montre que la poursuite des injections sous-cutanées est possible et que les réactions d'intolérance cutanée ont tendance à s'estomper avec le temps [1]; néanmoins, un recours aux spécialistes des centres de référence ou de compétence peut être utile.

En l'absence de donnée publiée ou de recommandation particulière, il est déconseillé de se livrer à des mélanges entre lidocaïne et inhibiteurs de l'IL1 dans le but d'atténuer les réactions locales.

Les autres manifestations cutanées sont rares : exanthèmes maculo-papuleux et urticariens, phénomène de Wells (cellulite à éosinophiles), dermatite granulomateuse interstitielle, exacerbation de psoriasis (probable coïncidence) [1]. Pour ces 3 derniers types de réaction, après

évaluation du bénéfice/risque avec le malade (ou ses parents s'il s'agit d'un enfant), le maintien de l'anti-IL1 peut être envisagé. Si le phénomène s'aggrave, il est préférable de changer de molécule anti-IL1.

2. Réactions systémiques

Les réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique ou anaphylactoïde sont exceptionnelles mais doivent conduire, si elles surviennent, à l'interruption immédiate et, en vertu du principe de précaution, définitive du traitement par l'inhibiteurs de l'IL-1 en cause. L'utilisation d'une autre molécule anti-IL1 est en général possible, aucune allergie croisée n'ayant été décrite.

En l'absence d'alternative thérapeutique, des explorations allergologiques peuvent être entreprises.

2.1. Réaction immédiate, dans les 2 à 6 heures suivant l'injection

2.1.1. Signes d'appel

- fièvre, frissons, nausées, vomissements, céphalées, troubles de conscience
- prurit, exanthème allant d'un érythème discret avec sensation de cuisson, au tableau « d'homme rouge », flushs, urticaire
- douleur thoracique, palpitation, dyspnée, poussée tensionnelle
- réactions graves à type d'hypotension, de bronchospasme ou d'état de choc, pouvant engager le pronostic vital.

2.1.2. Conduite à tenir en cas de réaction systémique immédiate

Les mesures thérapeutiques varient selon la gravité des symptômes :

- antihistaminiques dans les réactions bénignes
- corticothérapie, adrénaline, oxygène, voire techniques de réanimation dans les formes les plus sévères.

2.1.3. Possibilité de reprise du traitement par anti-IL1

Cette question doit être évaluée au cas par cas en collaboration avec des experts du médicament et des allergologues.

Une réaction sévère (avec hypotension ou bronchospasme) contre-indique

formellement la poursuite du traitement.

L'instauration ultérieure d'un autre traitement anti-IL1 est possible, mais devra se faire sous surveillance médicale, après avis du centre régional de pharmacovigilance.

2.2. Réaction retardée

2.2.1. Signes d'appel

Ils se manifestent 3 à 12 jours après l'injection ; ce sont des :

- arthralgies, myalgies
- fièvre
- prurit
- éruption cutanée (urticaire)
- œdème de la face ou des mains
- céphalées
- gêne douloureuse à la déglutition.

2.2.2. Conduite à tenir en cas de réaction retardée

- Hospitaliser en urgence les formes sévères
- Arrêter le traitement par anti-IL1
- Faire des explorations infectieuses selon l'orientation clinique et demander un avis de pharmacovigilance pour déterminer le degré d'imputabilité de l'anti-IL1.
- Un traitement par corticoïdes peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères.

2.2.3. Possibilité de reprise du traitement par anti-IL1

Les réactions allergiques retardées contre-indiquent la poursuite du traitement par anti-IL1 en raison de leur gravité potentielle.

L'utilisation ultérieure d'un autre anti-IL1 est possible, mais il doit être introduit avec prudence sous surveillance médicale (éventuellement hospitalisation), après signalement en pharmacovigilance.

3. Cas particulier des réactions d'allure toxidermique dans certaines formes sévères de maladie de Still chez l'enfance (anciennement AJI

systémiques) ou chez l'adulte (cf. fiche correspondante)

Dans une sous population de patients avec maladie de Still de début précoce (avant 2 ans), associant volontiers hyperéosinophilie, syndrome d'activation macrophagique récurrent, dosages très élevés d'IL-18 et la présence quasi-systématique / d'un facteur de susceptibilité HLA (HLA-DRB1*15), des réactions d'allures allergiques et / ou paradoxales à des traitements ciblés anti-IL1 ou -IL6 sont observées, avec rash cutané généralisé, volontiers fixe, et s'accompagnant souvent d'atteintes pulmonaires interstitielles avec protéinose alvéolaire [4,5].

Des réactions similaires ont été décrites chez des patients adultes avec maladie de Still ayant développé une hypertension artérielle pulmonaire [6]. L'origine de ces réactions chez les patients Still n'est pas établie. Si une réaction de type DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) a initialement été évoquée [5], d'autres auteurs ont proposé la théorie de la plasticité cytokinique pour expliquer leur survenue [7], ce d'autant que ces réactions ont été rapportés uniquement chez des patients avec maladie de Still, le plus souvent traités par anti-IL1 (anakinra ou canakinumab) ou anti-IL6. Des cas ont néanmoins été rapportés en l'absence d'exposition à ces traitements.

Dans ce contexte, les recommandations européennes EULAR/PReS pour la maladie de Still pédiatrique et adulte ont clairement indiqué que la présence de facteurs de risque d'atteinte pulmonaire (notamment la positivité du HLA-DRB1*15) ne représente pas une contre-indication à l'introduction d'un traitement anti-IL1 ou anti-IL6 ; en cas de survenue d'une réaction systémique et/ou pulmonaire, le dossier doit impérativement être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée [8].

Références

- [1] Swart JF, Barug D, Möhlmann M, Wulffraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1743-52.
- [2] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilarisepar-product-information_fr.pdf.
- [3] 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.
- [4] Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1722–31.
 - [5] Saper VE, Ombrello MJ, Tremoulet AH, et al. Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. *Ann Rheum Dis* 2022;81:406–15.
 - [6] Boucly A, Mitrovic S, Carmagnat M, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults with Still's disease: another pulmonary manifestation associated with HLA-DRB1*15. *Ann Rheum Dis* 2025:S0003-4967(25)00905-7.
 - [7] Binstadt BA, Nigrovic PA. The Conundrum of Lung Disease and Drug Hypersensitivity-like Reactions in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:1122–31.
 - [8] 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.