

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'affections auto-immunes (incluant les maladies démyélinisantes) chez des patients traités par anti-interleukine 1 ?

How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy with a current or past history of autoimmune disorders (including demyelinating diseases)

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

® auteur correspondant

¹ 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.

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

⁸ Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, 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, 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

Dr Yvan Jamilloux, Service de médecine interne, CHU Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix-Rousse 69004 Lyon. E-mail : yvan.jamilloux@chu-lyon.fr

Déclaration de liens d'intérêt :

Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. 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. 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 Viatrix 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, maladie auto-immunes, maladies démyélinisantes, sclérose en plaques, anticorps anti-médicament, auto-anticorps

Key words

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, autoimmune diseases, demyelinating diseases, multiple sclerosis, anti-drug antibodies, autoantibodies

Résumé

Dans l'état actuel des connaissances, ni un antécédent de maladie auto-immune, ni la positivité isolée des anticorps antinucléaires, ne contre-indiquent l'utilisation des agents bloquant l'IL-1. Aucun cas d'aggravation ou de déclenchement d'une pathologie démyélinisante de type sclérose en plaques (SEP) n'a été rapporté sous anti-IL1. Des données expérimentales et cliniques préliminaires suggèrent même un effet potentiellement bénéfique des agents bloquant l'IL-1 dans certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires à tropisme neurologique, telles que la (SEP) ou dans les encéphalites auto-immunes expérimentales. En cas d'affection démyélinisante pré-existante, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des anti-IL1. Devant l'apparition de manifestations auto-immunes, inflammatoires ou de lésions démyélinisantes sous anti-IL1, une déclaration à la pharmacovigilance doit être faite ainsi qu'une évaluation de l'imputabilité et du rapport bénéfice-risque du traitement par anakinra ou canakinumab en fonction de la sévérité des symptômes rapportés par le patient. Comme avec la plupart des biothérapies, des anticorps anti-biomédicament (*anti-drug antibody*, ADA) peuvent être mis en évidence, mais ils ne semblent neutralisants que dans une proportion très limitée de cas. Hors événement clinique évocateur (réaction majeure au point d'injection, symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité), il n'y a pas lieu de dépister, ni de monitorer les auto-anticorps (antinucléaires ou ADA) au cours du traitement par anti-IL1.

Abstract

Based on current knowledge, neither a history of autoimmune disease nor isolated positivity for antinuclear antibodies contraindicates the use of IL-1 blocking agents. No cases of worsening or triggering of a demyelinating disease such as multiple sclerosis (MS) have been reported with IL-1 inhibitors (IL-1i). Preliminary experimental and clinical data even suggest a potentially beneficial effect of IL-1 blocking agents in some autoimmune or inflammatory diseases with neurological tropism, such as MS or

experimental autoimmune encephalitis. In cases of pre-existing demyelinating disease, there is no contraindication to the use of IL-1 blocking agents. If autoimmune or inflammatory manifestations or demyelinating lesions appear while taking IL-1i, a pharmacovigilance report must be made and an assessment of the imputability and benefit-risk ratio of treatment with anakinra or canakinumab must be carried out based on the severity of the symptoms reported by the patient. As with most biotherapies, anti-drug antibodies (ADAs) may be detected, but they appear to be neutralizing in only a limited number of cases. Unless there is a suggestive clinical event (major reaction at the injection site, symptoms suggestive of a hypersensitivity reaction), there is no need to screen for or monitor autoantibodies (antinuclear antibodies or ADAs) during IL-1 blocking treatment.

L'interleukine-1 β (IL-1 β) est une cytokine ubiquitaire sécrétée à la fois dans le système nerveux central (SNC) et le système périphérique. Elle participe à de nombreux phénomènes inflammatoires physiologiques telle que la fièvre, mais est également impliquée dans des pathologies inflammatoires, où elle peut être augmentée de façon constitutionnelle comme dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine («*cryopyrin-associated periodic syndrome*» ou CAPS), et dans certaines épilepsies réfractaires.

1. État des connaissances concernant le risque de développement de maladie auto-immune ou inflammatoire

Dans l'état actuel des connaissances, ni un antécédent de maladie auto-immune, ni la positivité isolée des anticorps antinucléaires, ne contre-indiquent l'utilisation des agents bloquant l'IL-1 (anakinra, canakinumab) dans leurs indications actuelles. Les données sur l'ensemble des études et dans la limite d'un recul de l'utilisation en « vraie vie » sont rassurantes.

Ni l'apparition d'auto-anticorps associés à des maladies auto-immunes, ni l'induction d'authentiques maladies auto-immunes/auto-inflammatoires sous traitement anti-IL1 n'ont été rapportées à ce jour.

Certains arguments expérimentaux et données cliniques préliminaires suggèrent un effet potentiellement bénéfique des agents bloquant l'IL-1 dans certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires à tropisme neurologique, telles que la sclérose en plaques (SEP) ou dans les encéphalites auto-immunes expérimentales [1,2], ou les manifestations immunologiques associées aux inhibiteurs du checkpoint immunitaire [3].

Dans la littérature, aucun cas d'aggravation ou de déclenchement d'une pathologie démyélinisante de type SEP n'a été décrit à ce jour sous anti-IL1. Il y a même des arguments pour penser que les interférons beta agissent en partie par la même voie que l'IL-1Ra [4]. Dans un modèle murin d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, l'IL-1Ra a montré un effet bénéfique sur la sévérité de la maladie [5]. Le cas d'un patient ayant un CAPS depuis l'enfance et qui a ensuite développé une SEP a été rapporté. L'inhibition de l'IL-1 a permis une résolution des symptômes du CAPS et, en association avec le tériflunomide, une amélioration clinique et de l'imagerie de la SEP [6]. Trois observations de SEP associées à des FMF homozygotes pour la mutation M694V suggéraient également l'effet bénéfique des agents

ciblant l'IL-1 sur les symptômes de la SEP [7]. Un essai clinique est actuellement en cours pour tester l'efficacité de l'anakinra sur l'inflammation des lésions de la substance blanche chez 10 patients atteints de SEP [8].

2. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de maladie auto-immune ou démyélinisante ?

Aucune donnée ne suggère que les agents bloquant l'IL-1 sont associés à un risque d'exacerbation de maladie inflammatoire, tant celles issues des études de développement et des études post-marketing.

- En cas de neutropénie préexistante, de nature potentiellement auto-immune (Felty, lupus...) ou non, la vigilance doit être renforcée, les anti-IL-1 ayant été associés à un risque augmenté de neutropénie.
- En cas d'affection démyélinisante, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des agents bloquant l'IL-1. *In vitro*, les agents bloquant l'IL-1 traversent la barrière hémato-encéphalique, l'anakinra environ cinq fois plus que le canakinumab [9]. Si des lésions démyélinisantes préexistent, il convient d'établir si un diagnostic a été porté et de partager avec un neurologue la décision d'initier un traitement bloquant l'IL-1. Dans ce cas, une cartographie initiale et une surveillance en imagerie peut être utile au cours des traitements prolongés par anti-IL1.
- En l'absence de manifestation clinique, il n'y a pas lieu de dépister d'éventuelles lésions de la substance blanche avant la mise en route d'un traitement par anti-IL1.
- Dans tous les cas, la compatibilité des agents bloquant l'IL-1 avec les traitements déjà en place (notamment les immunosuppresseurs) devra être établie (cf. fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses »).

3. Que faire en cas d'apparition d'une maladie auto-immune ou de lésions démyélinisantes ?

Devant l'apparition de manifestations auto-immunes, inflammatoires ou de lésions démyélinisantes, une déclaration à la pharmacovigilance doit être faite ainsi qu'une évaluation de l'imputabilité et du rapport bénéfice/risque du traitement par anakinra ou canakinumab en fonction de la sévérité des symptômes rapportés par le patient.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la conduite à tenir dans ces situations. Les propositions ci-dessous sont basées sur des avis d'experts et sur les fiches du CRI de 2014, aucune donnée plus récente n'amenant à les modifier.

1. En cas de neutropénie, il convient de rechercher une infection en priorité, ainsi que les stigmates d'un syndrome d'activation macrophagique. L'atteinte du système nerveux central est possible dans ces deux situations.
2. Quelle que soit la situation, l'arrêt du traitement ciblant l'IL-1 doit systématiquement être discuté, en fonction de l'imputabilité du médicament, de la situation clinique du patient et de la balance bénéfice-
risque. La réflexion est très différente selon la molécule utilisée du fait de leur demi-vie d'élimination : 4 à 6 heures pour l'anakinra, 26 jours pour le canakinumab. L'arrêt des anti-IL1, sans traitement alternatif ou de couverture, peut provoquer une rechute voire un rebond de la maladie sous-jacente. La décision d'interrompre le canakinumab semble pouvoir être différée le temps de l'enquête de pharmacovigilance ; cela est plus difficile avec l'anakinra.

Cas particulier du patient aux antécédents de maladies auto-immunes ou de lésions démyélinisantes : en cas de rechute clinique et/ou paraclinique (notamment apparition de nouvelles lésions de la substance blanche) : l'arrêt du traitement est systématique et sa reprise contre-indiquée. La rotation vers un autre traitement peut être nécessaire.

3. La réalisation d'un bilan complet est importante pour éliminer les hypothèses diagnostiques alternatives :
 - NFS, créatinine, CRP, étude de la coagulation dont TP, fibrinogène et marqueurs de fibrinolyse, triglycérides, ferritine et sa fraction glycosylée (si disponible),

- Prélèvements microbiologiques multiples, sérologies bactériennes et virales et/ou charges microbiennes par PCR ciblées, mycobactéries (BK),
 - Recherches d'auto-anticorps (dépistage et anticorps spécifiques des maladies inflammatoires démyélinisantes), examens d'imagerie (radiographies, échographies, scanner, IRM, voire PET scanner), etc...
4. En cas de signes neurologiques ou lésions de la substance blanche, des explorations complémentaires exhaustives sont également nécessaires : ponction lombaire pour recherche de méningite ou méningoencéphalite (myco)bactérienne ou virale (virus JC, HSV, VZV) et recherche de bandes oligoclonales, IRM cérébrale +/- médullaire. En cas d'évolution radiologique isolée, une maladie inflammatoire neurologique doit être recherchée (SEP, vascularite avec atteinte ou expression cérébrale comme au cours de la maladie de Behçet, du lupus...). Le traitement symptomatique et étiologique sera adapté en fonction du diagnostic et de l'imputabilité éventuelle de l'anti-IL1.
5. La décision finale de maintien ou d'arrêt d'un traitement anti-IL1 doit être pluridisciplinaire, incluant les équipes de pharmacovigilance et les centres de références ou de compétences de la pathologie auto-inflammatoire pour laquelle l'anti-IL1 a été prescrit (listes des centres disponibles sur le site de la filière FAI2R <https://www.fai2r.org/> et du CEREMAIA <https://ceremaia.fr/>). A noter : les deux traitements ciblant l'IL-1 ont des mécanismes d'action différents et la rotation de l'un vers l'autre est souvent à privilégier.

4. Immunogénicité des agents bloquant l'IL-1 et monitoring des auto-anticorps

Comme avec la plupart des biothérapies, des anticorps dirigés contre la drogue (*anti-drug antibody*, ADA) ont été mis en évidence, parfois avec une fréquence élevée (jusqu'à 83%) [10]. Toutefois, les ADA n'avaient un caractère neutralisant que dans une proportion très limitée de cas (2%). Les ADA apparaissaient généralement dans les premiers mois de traitement, diminuaient ensuite avec le temps, n'étaient pas corrélés à la dose reçue et n'entraînaient pas de perte d'efficacité ou de modification thérapeutique.

Les corticoïdes n'impactent pas l'apparition des ADA [10]. Aucune donnée n'existe sur l'intérêt d'autres immunosuppresseurs pour limiter leur apparition.

Des auto-anticorps dirigés contre l'IL-1Ra endogène ont été incriminés dans la pathogenèse du *Multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) [11]. Ces auto-anticorps étaient spécifiques de l'infection à COVID-19 et n'étaient pas retrouvés dans d'autres maladies inflammatoires ou dans les formes modérées de COVID-19. Ils ont été reliés à la production d'une forme hyperphosphorylée d'IL-1Ra par l'hôte. Bien que l'anakinra partage >99% de sa structure avec l'IL-1Ra endogène, de tels anticorps n'ont pas été décrits, à ce jour, en association avec la prise prolongée d'un traitement par anakinra.

Hors événement clinique évocateur (réaction majeure au point d'injection, symptômes évocateurs de réaction d'hypersensibilité), il n'y a pas lieu de dépister, ni de monitorer les auto-anticorps (antinucléaires ou ADA) au cours du traitement par anti-IL1.

Références

- [1] Warabi Y. Role of IL-1 and potential therapies in multiple sclerosis. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2007;4:19-24.
- [2] Musella A, Freseghna D, Rizzo FR, et al. "Prototypical" proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:37-46.
- [3] Talele NP, Kumra H, Gomes-Santos IL, et al. IL-1 β blockade prevents cardiotoxicity and improves the efficacy of immune checkpoint blockers and chemotherapy against pancreatic cancer in mice with obesity. *J Immunother Cancer* 2025;13:e011404.
- [4] Comabella M, Julià E, Tintoré M, et al. Induction of serum soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNF-RII) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) by interferon beta-1b in patients with progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:1136-41.
- [5] Colantuoni M, Jofra Hernandez R, Pettinato E, et al. Constitutive IL-1RA production by modified immune cells protects against IL-1-mediated inflammatory disorders. *Sci Transl Med* 2023;15:eade3856.
- [6] Papagoras C, Lampropoulou V, Mavraki E, et al. Multiple sclerosis in a patient with cryopyrin-associated autoinflammatory syndrome:

- Evidence that autoinflammation is the common link. Clin Immunol 2021;227:108750.
- [7] Ozdogan H, Ugurlu S, Uygunoglu U, et al. The efficacy of anti- IL-1 treatment in three patients with coexisting familial Mediterranean fever and multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2020;45:102332.
 - [8] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Anakinra for the Treatment of Chronically Inflamed White Matter Lesions in Multiple Sclerosis. clinicaltrials.gov; 2024.
 - [9] Sjöström EO, Culot M, Leickt L, et al. Transport study of interleukin-1 inhibitors using a human in vitro model of the blood-brain barrier. Brain Behav Immun Health 2021;16:100307.
 - [10] Wikén M, Hallén B, Kullenberg T, Koskinen LO. Development and effect of antibodies to anakinra during treatment of severe CAPS: sub-analysis of a long-term safety and efficacy study. Clin Rheumatol 2018;37:3381-6.
 - [11] Pfeifer J, Thurner B, Kessel C, et al. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Rheumatol 2022;4:e329-37.