

Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses chez des patients traités par anti-interleukine 1

Course of action in case of drug combinations in patients treated with anti-interleukin-1 therapy

Marie-Elise Truchetet^{1,®}, Sophie Georgin-Lavialle², Isabelle Koné-Paut³, Marion Delplanque⁴, Hang-Korng Ea⁵, Marie-Louise Frémond⁶, Véronique Hentgen⁷, Yvan Jamilloux⁸, Tristan Pascart⁹, Pierre Quartier¹⁰, Pascal Richette¹¹, Stéphane Mitrovic¹², Bruno Fautrel¹³

® auteur correspondant

¹ 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.

² 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.

³ 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.

⁴ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

⁵ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁶ 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.

⁷ Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

⁸ 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.

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, 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.

¹³ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDATE, 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.

Déclaration de liens d'intérêt :

M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. 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. 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. 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 Marie-Elise Truchetet, Service de Rhumatologie, CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux. E-mail : marie-elise.truchetet@chu-bordeaux.fr

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, csDMARDs, colchicine, bDMARDs, index thérapeutique étroit, cytochrome CYP450

Key words

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, csDMARDs, colchicine, bDMARDs, index thérapeutique étroit, cytochrome CYP450

Résumé

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes et/ou de traitements de fond synthétique avec les anti-IL1. Dans

certaines indications, leur co-prescription est même conseillée (colchicine et fièvre méditerranéenne familiale par exemple). Les combinaisons entre anti-IL1 et autres thérapies ciblées n'ont été que très peu étudiées. La co-prescription avec les anti-TNF majore le risque d'infection sévère. L'IL1 étant un inhibiteur du CYP450, la prescription d'un anti-IL1 peut réactiver les fonctions de ce dernier et modifier le seuil thérapeutique de certaines molécules à index thérapeutique étroit (par ex. warfarine et phénytoïne). La surveillance est requise à l'initiation de l'anti-IL1 et la dose individuelle du médicament métabolisé par le CYP450 pourra être ajustée si nécessaire.

Abstract

There are no contraindications to the concomitant use of NSAIDs, corticosteroids and/or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs with IL-1 inhibitors. In certain indications, their co-prescription is even recommended (colchicine and Familial Mediterranean Fever, for example). Combinations of IL-1 inhibitors and other targeted therapies have been studied very little. Co-prescription with TNF inhibitors increases the risk of severe infection. As IL-1 is a CYP450 inhibitor, prescribing an IL-1 inhibitor may reactivate CYP450 functions and alter the therapeutic threshold of certain molecules with a narrow therapeutic index (e.g. warfarin and phenytoin). Monitoring is required at the start of IL-1 inhibitor treatment and the individual dose of the drug metabolized by CYP450 may be adjusted if necessary.

Au cours d'une inflammation chronique, les taux accrus de cytokines (notamment IL-1) inhibent la formation d'enzymes CYP450. Lors de l'utilisation d'un anti-IL1 (anakinra ou canakinumab), une normalisation de la formation d'enzymes CYP450 peut être attendue. Cela peut avoir une conséquence clinique pour les substrats de CYP450 ayant un index thérapeutique étroit (par ex. warfarine et phénytoïne).

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou colchicine

Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou de colchicine avec les anti-IL1 [1,2].

Au moment de son développement pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), plusieurs essais randomisés avait testé l'anakinra en co-prescription avec un AINS ou des corticoïdes [3,4]. On peut en retenir qu'aucune majoration de la toxicité des différents traitements ni qu'aucune modification de leur pharmacocinétique n'a été rapportée lors de l'association d'un AINS à l'inhibiteur de l'IL1. Il est donc possible de poursuivre ou d'initier un traitement par AINS au cours d'un traitement par antagoniste de l'IL1.

Avec l'utilisation de plus en plus large des anti-IL1 pour le traitement des maladies auto-inflammatoires, la co-prescription avec la colchicine a été abordée dans le RCP [1,2].

Il existe un intérêt à maintenir la colchicine lors de l'introduction du traitement par anti-IL1 dans le cadre de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) compte-tenu du fait qu'elle est à l'heure actuelle le traitement de référence de cette maladie, particulièrement dans la prévention de l'apparition d'une amylose rénale de type AA. Elle doit être poursuivie à la posologie de 1 mg/j en association avec le canakinumab et ou l'anakinra dans cette indication, à l'exception des patients dialysés chez qui on gardera une dose de colchicine de 0,5 mg/j [5].

2. Traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARDs)

Dans son développement initial pour le traitement de la PR, l'anakinra a été évalué dans les essais randomisés en association avec un csDMARD, le plus souvent du méthotrexate (MTX). Il existe donc de nombreuses données dans la littérature établissant l'innocuité de l'association de ces 2 traitements [6,7].

Des données sur l'association de l'anakinra à un csDMARD ont été évalués principalement dans la PR, avec une méta-analyse un peu ancienne et 2 essais ouverts ultérieurs [4,7,8]. Que ce soit avec le MTX, le léflunomide ou la ciclosporine, un gain d'efficacité était observé avec l'association de l'anakinra avec un csDMARD, sans majoration des effets indésirables en dehors des réactions au point d'injection (29%). Notamment aucune infection opportuniste ou événement indésirable grave n'a été observé avec une association csDMARD et anakinra.

Il n'existe pas de données spécifiques dans les maladies auto-inflammatoires, notamment sur le gain d'efficacité autorisé par l'association anakinra-csDMARD par rapport à l'anakinra en monothérapie.

Il est donc prévu par leur RCP respectifs que anakinra et canakinumab peuvent être administrés en monothérapie ou en association avec d'autres csDMARDs [1,2].

3. Traitements de fond ciblés

L'association avec des traitements de fond biologiques ou l'association de deux anti-IL1 n'est pas recommandée en pratique courante à l'heure actuelle en raison du manque de données. Le risque d'infection grave pourrait être majoré.

3.1. Anti-TNF

Une étude randomisée en double aveugle a évalué pendant 6 mois l'intérêt de l'association de l'anakinra à l'éta nercept chez des patients atteints de PR et vierges de toute biothérapie [8]. Il n'a pas été observé d'efficacité supérieure de cette association par rapport à l'éta nercept seul (31% de réponse ACR50 *versus* 41% sous éta nercept seul, différence non significative). En revanche, la combinaison des 2 biothérapies prises simultanément était associée à une incidence plus importante d'infections sévères (de 3,7 à 7,4% *versus* 0% sous éta nercept seul), de réactions allergiques au site d'injection, et même de neutropénie.

3.2. Abatacept

Il existe quelques données de l'association anakinra-abatacept : l'étude ASSURE (*abatacept study of safety in use with other RA therapies*) [9] et une autre étude [10] rapportent notamment 4 cas d'enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique tirant un net bénéfice de l'association anakinra-abatacept. Une méta-analyse reprenant les combinaisons de traitements biologiques n'a pas retrouvé de nouveaux essais évaluant la combinaison d'anti-IL1 avec d'autres bDMARDs [11].

Au total, il n'existe pas de données par ailleurs sur l'association du canakinumab à d'autres traitements de fond ciblés. De ce fait, tant pour l'anakinra que pour le canakinumab, une association ne peut être envisagée qu'après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avec un centre de référence maladies rares, en estimant la balance risque-bénéfique dans le contexte clinique spécifique du patient.

En pratique

- Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes et/ou de traitements de fond synthétiques avec les anti-IL1.
- Dans certaines indications, leur co-prescription est même conseillée (colchicine et FMF par exemple).
- Les combinaisons entre anti-IL1 et autres thérapies ciblées n'ont été que très peu étudiées. La co-prescription avec les anti-TNF majore le risque d'infection sévère.
- L'IL1 étant un inhibiteur du CYP450, la prescription d'un anti-IL1 peut réactiver les fonctions de ce dernier et modifier le seuil thérapeutique de certaines molécules. La surveillance est requise à l'initiation de l'anti-IL1 et la dose individuelle du médicament métabolisé par le CYP450 pourra être ajustée si nécessaire.

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 : 20 avril 2026
- [2] 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 : 20 avril 2026
- [3] 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.

- [4] Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47:1384–8.
- [5] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644–51.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807–16.
- [10] Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol* 2011;38:180–1.
- [11] Boleto G, Kanagaratnam L, Dramé M, Salmon J-H. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:35–42.