

Conduite à tenir chez les enfants de petit poids traités par anti-interleukine 1

Course of action in low-weight children treated with anti-interleukin-1 therapy

Pierre Quartier^{1,®}, Marion Delplanque², Hang-Korng Ea³, Marie-Louise Frémond⁴, Sophie Georgin-Lavialle⁵, Véronique Hentgen⁶, Yvan Jamilloux⁷, Isabelle Koné-Paut⁸, Tristan Pascart⁹, Pascal Richette¹⁰, Marie-Elise Truchetet¹¹, Stéphane Mitrovic¹², Bruno Fautrel¹³

® auteur correspondant

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, Université Paris Cité, 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 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, 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-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 :

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. 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. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. 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 Viatrix that includes: consulting or advisory and funding grants.

Auteur correspondant :

Pr Pierre Quartier, Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Necker, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris. E-mail : pierre.quartier@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, jeunes enfants, faible poids, dose élevée, avis d'expert, vaccination, toxicité hématologique, toxicité hépatique

Keywords

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, young children, low weight, high dose, expert opinion, vaccination, haematological toxicity, hepatic toxicity

Résumé

A ce jour, il existe plusieurs AMM pour un anti-IL1 chez des enfants même très jeunes. L'anakinra, dans certaines indications, a une AMM dès 8 mois et 10kg ; après avis d'expert, il peut parfois même être initié chez des enfants encore plus jeunes et de plus faible poids. Plus l'enfant est de petit poids et plus le phénotype de la maladie est sévère, plus la dose à administrer d'anti-IL-1 et notamment d'anakinra doit être élevée en mg/kg pour obtenir des résultats pharmacocinétiques et surtout d'efficacité satisfaisants. Chez ces enfants de petit poids comme chez les autres patients, il est important qu'il y ait mise à jour du carnet de vaccination. L'utilisation des anti-IL1 à des doses élevées peut potentiellement augmenter leur toxicité hématologique et hépatique ce qui incite à une surveillance plus rapprochée ces complications.

Abstract

To date, there are several marketing authorisations for an IL-1 inhibitor in children, even very young. Anakinra, in certain indications, has a marketing authorisation from 8 months and 10 kg; after expert opinion, it can sometimes even be initiated in younger children and those with lower weights. The lower the child's weight and the more severe the phenotype of the disease, the higher the dose of IL-1 inhibitory, particularly anakinra, that must be administered in mg/kg to achieve satisfactory pharmacokinetic and, above all, efficacy results. In these low-weight children, as in other patients, it is important that their vaccination records are kept up to date. The use of IL-1 inhibitors at high doses may potentially increase their haematological and hepatic toxicity, which calls for closer monitoring of these complications.

A ce jour, il existe plusieurs AMM pour un anti-IL1 chez des enfants même très jeunes. L'anakinra, dans certaines indications, a une AMM dès 8 mois et 10kg ; après avis d'expert, il peut parfois même être initié chez des enfants encore plus jeunes et de plus faible poids.

Dans la littérature, il est bien rapporté que plus l'enfant est de petit poids et plus le phénotype de la maladie est sévère, plus la dose à administrer d'anti-IL1 et notamment d'anakinra doit être élevée en mg/kg pour obtenir des résultats pharmacocinétiques et surtout d'efficacité satisfaisants [1-3]. Ceci est vrai qu'il s'agisse de maladies monogéniques comme les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ou de maladies systémiques complexes comme la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique. Des essais thérapeutiques dans d'autres maladies auto-inflammatoires ont proposé ces dernières années des doses d'anakinra de l'ordre de 6 mg/kg par jour chez de jeunes enfants avec maladie de Kawasaki [4].

Chez ces enfants de petit poids comme chez les autres patients, il est important qu'il y ait mise à jour du carnet de vaccination, idéalement avant la mise sous traitement mais à défaut le plus tôt possible sous traitement incluant la réalisation systématique de la vaccination antigrippe, anti-pneumocoque et anti-*Haemophilus influenzae*. Certains vaccins vivants très atténués (anti-varicelle, ROR) peuvent être discutés au cas par cas chez ces enfants comme chez les plus grands, même sous anti-IL1 en l'absence de déficit immunitaire primitif (cf. fiche « Conduite à tenir en cas de vaccination »).

L'utilisation des anti-IL1 à des doses élevées peut potentiellement augmenter leur toxicité hématologique et hépatique ce qui incite à une surveillance plus rapprochée (environ 1 fois par mois au début du traitement) de ces complications.

Références

- [1] Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54.
- [2] Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258-67.
- [3] Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of

canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095–102.

- [4] Koné-Paut I, Tellier S, Belot A, et al. Phase II Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2021;73:151–61.