

Utilisation des anti-IL1 dans la maladie de Kawasaki

Use of anti-IL-1 therapy in Kawasaki disease

Isabelle Koné-Paut^{1,®}, Marion Delplanque², Hang-Korng Ea³, Marie-Louise Frémond⁴, Sophie Georgin-Lavialle⁵, Véronique Hentgen⁶, Yvan Jamilloux⁷, Tristan Pascart⁸, Pierre Quartier⁹, Pascal Richette¹⁰, Marie-Elise Truchetet¹¹, Stéphane Mitrovic¹², Bruno Fautrel¹³

® auteur correspondant

¹ 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.

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, 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, 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 :

I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Frezenius Kabi, Pfizer et LFB. 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. 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. 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 Viartis that includes: consulting or advisory and funding grants.

Auteur correspondant :

Pr Isabelle Koné-Paut, Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre. E-mail : isabelle.kone-paut@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, maladie de Kawasaki, hors AMM, immunoglobulines intraveineuses

Keywords

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, Kawasaki disease, off-label use, intravenous immunoglobulins

Résumé

La Maladie de Kawasaki (MK) est la vascularite la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans. Elle touche préférentiellement les artères de moyen calibre et son pronostic réside dans la survenue de complications cardiaques. Le rôle de l'IL-1 dans l'inflammation de la maladie et dans le

développement des anévrismes coronaires et la myocardite est de plus en plus évident. Actuellement, seul l'anakinra est utilisé hors AMM, selon les recommandations de l'*American Heart Association* (AHA) 2017 et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la maladie de Kawasaki, uniquement en cas d'échec des immunoglobulines intraveineuses.

Abstract

Kawasaki disease is the most common vasculitis in children under 5 years of age. It primarily affects medium-sized arteries, and its prognosis depends on the occurrence of cardiac complications. The role of IL-1 in the inflammation of the disease and in the development of coronary aneurysms and myocarditis is becoming increasingly clear. Currently, only anakinra is used off-label, according to the 2017 American Heart Association (AHA) recommendations and the French National Diagnosis and Treatment Protocol (PNDS) for Kawasaki disease, only in cases of failure of intravenous immunoglobulins.

La Maladie de Kawasaki (MK) est la vascularite la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans. Elle se manifeste initialement comme une affection inflammatoire multi-systémique associant fièvre élevée, irritabilité, adénopathie cervicale et signes cutanéomuqueux : érythème et œdèmes des extrémités, érythème de la cavité buccale, lèvres sèches et fissurées et rougeur conjonctivale.

Elle touche préférentiellement les artères de moyen calibre et son pronostic réside dans la survenue de complications cardiaques (anévrismes coronaires, myocardite, péricardite, insuffisance mitrale, choc cardiogénique) pouvant être rapidement fatales (rarement) ou laisser des séquelles définitives (myocardiopathie ischémique, athérosclérose accélérée). Ces complications touchent principalement les enfants les plus jeunes (<1 an), un peu plus souvent de sexe masculin et ayant un syndrome inflammatoire biologique le plus marqué avec parfois une note de syndrome d'activation macrophagique (SAM).

1. Traitement

Aujourd'hui le seul traitement ayant prouvé un effet préventif sur la survenue des complications cardiaques est la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses à la dose de 2g/kg, administré dans un délai maximum de 10 jours après le début de la fièvre. Cette stratégie est efficace dans environ 80% des cas avec une apyrexie rapide et une réduction de 5 à 25% du risque d'anévrisme coronaire. Cependant celui-ci dépend très nettement de l'âge de l'enfant et ceux de moins d'un an présentent une fréquence d'anévrismes de 40% dès les premiers jours de fièvre ce qui limite l'intérêt des seules IgIV.

L'adjonction des corticoïdes aux IgIV initiales chez les patients les plus à risque a permis de réduire l'incidence des complications cardiaques dans une seule étude, jusqu'ici non reproduite.

Le rôle de l'IL-1 dans l'inflammation de la maladie et dans le développement des anévrismes coronaires et de la myocardite est de plus en plus évident [1-3]. Aujourd'hui, l'anakinra est utilisé hors AMM, et selon les recommandations de l'*American Heart Association* (AHA) 2017 et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la maladie de Kawasaki [4], uniquement en cas d'échec des IgIV [5]. Sa place par rapport aux corticoïdes et aux anti-TNF reste à définir.

Dans la seule étude ouverte expérimentale publiée, la dose médiane d'anakinra permettant une réponse thérapeutique était de 4 mg/kg/j,

pendant une durée de 14 jours. L'apyrexie en 48h a été obtenue chez 87% des patients [6]. A l'initiation du traitement, 10/16 patients avaient des dilatations coronaires avec un Z-score max > 2,5 ; à J45, 50% des patients étaient revenus dans les valeurs normales. L'inflammation chez les patients de l'étude (n= 16) était caractérisée par une surexpression des médiateurs immunitaires innés (en particulier l'IL-6, CXCL10, S100A12, IL-1Ra) et des marqueurs d'activation des cellules endothéliales (sICAM-1, sVCAM-1) ; ces biomarqueurs avaient significativement diminué au cours du traitement par anakinra [7].

Références

- [1] Dusser P, Koné-Paut I. IL-1 Inhibition May Have an Important Role in Treating Refractory Kawasaki Disease. *Front Pharmacol* 2017;8:163.
- [2] Armaroli G, Verweyen E, Pretzer C, et al. Monocyte-Derived Interleukin-1 β As the Driver of S100A12-Induced Sterile Inflammatory Activation of Human Coronary Artery Endothelial Cells: Implications for the Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2019;71:792–804.
- [3] Porritt RA, Markman JL, Maruyama D, et al. Interleukin-1 Beta-Mediated Sex Differences in Kawasaki Disease Vasculitis Development and Response to Treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:802–18.
- [4]

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/pndskawasaki_version_finale_1.pdf
- [5] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–99.
- [6] 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.
- [7] Kessel C, Koné-Paut I, Tellier S, et al. An Immunological Axis Involving Interleukin 1 β and Leucine-Rich- α 2-Glycoprotein Reflects Therapeutic Response of Children with Kawasaki Disease: Implications from the KAWAKINRA Trial. *J Clin Immunol* 2022;42:1330–41.