



## Utilisation des anti-IL1 chez les enfants de moins de 4 ans

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

A ce jour, il n'existe aucune AMM pour un anti-IL1 chez des enfants de moins de 4 ans. A cet âge, les bénéfices et les risques de ces traitements n'ont pas encore été évalués avec précision. L'immaturation du système immunitaire expose de façon importante ces patients aux infections à germes encapsulés, particulièrement au pneumocoque. Les effets sur le système nerveux central en développement sont également inconnus.

Dans la littérature des enfants très jeunes atteints de formes sévères de CAPS ont reçu de l'anakinra et/ou du canakinumab, généralement après l'âge de 2 ans si on s'en tient à l'âge rapporté du diagnostic de la maladie (1, 2). Seul l'article de Neven et al fait état de deux nourrissons traités par anakinra pour syndrome CINCA dès l'âge de 3 mois et 4 mois respectivement (2). Chez ces deux patients, les doses d'anakinra ont dû être augmentées jusqu'à 6 mg/kg et 10 mg/kg en 2 prises en raison d'une réapparition rapide des symptômes. Ces doses ont permis de faire disparaître la méningite aseptique chez ces deux patients et aucune atteinte neurosensorielle n'a été observée sur la durée du traitement qui reste limitée dans l'évolution naturelle d'un syndrome CAPS (max 42 mois). Ils n'ont pas eu d'infection bactérienne mais recevaient en parallèle de l'anakinra, une antibioprophylaxie par bactrim et pénicilline. Ils avaient été vaccinés contre le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*.

Dans l'extension de l'étude princeps du canakinumab pour les syndromes CAPS (3), une petite fille de 3 ans atteinte d'un syndrome de Muckle et Wells a été incluse. Elle a répondu parfaitement aux doses standard du traitement à 2 mg/kg mais a développé des angines à répétition ayant nécessité secondairement une amygdalectomie (*données personnelles*). La vaccination anti-pneumocoque était à jour avant le début du traitement et elle a été vaccinée régulièrement contre la grippe saisonnière.

Aucune donnée de la littérature n'est exploitable quant à l'utilisation des anti-IL1 chez les patients de moins de 4 ans et atteints de maladie de Still. L'utilisation plus précoce de ces biothérapies que certains commencent à utiliser (hors recommandations avant les corticoïdes), justifie une surveillance particulière et prolongée.

L'expérience des anti-IL1 au cours des syndromes par déficit en mévalonate kinase montre que deux patients sur les 11 décrits étaient âgés de 3 ans à l'initiation de l'anakinra (3 mg/kg) et du canakinumab (4 mg/kg) (4). La durée de ces traitements était assez courte (autour de 12 mois) mais ils n'ont pas entraîné d'effets secondaires particuliers à cette tranche d'âge.

### En pratique

L'utilisation d'un traitement anti-IL1 chez un enfant de moins de 4 ans doit rester une exception pour laquelle le rapport bénéfice/risque devra avoir été sérieusement évalué. La question de l'intérêt de traiter efficacement et le plus tôt possible les enfants atteints des formes les plus sévères des syndromes CAPS pour prévenir les complications irréversibles reste posée. Une étude ouverte pour les enfants de 2 mois à 4 ans atteints de syndrome

CAPS et traités par canakinumab est en cours. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'homme pour juger de la diffusion des anti-IL1 dans le système nerveux central. L'expérience clinique encore limitée montre que des doses allant jusqu'à 10 mg/kg d'anakinra réparties en 2 prises sont nécessaires pour obtenir une rémission complète de la méningite chronique. Ces doses élevées incitent à une prévention et une surveillance renforcée de la survenue d'infections bactériennes chez les enfants de moins de 4 ans dont le système immunitaire est immature. La mise à jour du carnet de vaccination avant la mise sous traitement ainsi que la réalisation systématique de la vaccination anti pneumocoque et anti-*Haemophilus influenzae* est fortement recommandée. La mise sous antibioprophylaxie systématique des enfants de moins de deux ans devant recevoir des doses très élevées d'anti-IL1 (>2 fois la dose théorique) pourrait être une sécurité mais il n'existe pas d'évidence par preuve sur ce sujet. La durée de vie très courte de l'anakinra pourrait représenter une sécurité dans cette tranche vis à vis du traitement d'une infection bactérienne. 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) de ces complications.

#### Références

1. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr* 2010;157:310-15.
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. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, et al. Efficacy of Interleukin-1 targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1855-9.