



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladies démyélinisantes ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'interleukine-1b (IL1b) est une cytokine ubiquitaire sécrétée à la fois dans le système nerveux central (SNC) et 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 «*cryopyrin-associated periodic syndrome*» (CAPS), et dans certaines épilepsies réfractaires.

### Que faire en cas d'antécédent de lésions de démyélinisation ?

En dehors des situations évoquées dans le chapitre «Quelle est l'efficacité des anti-IL1 sur les lésions neurologiques dans leurs indications ?» où le traitement est indiqué avec une bonne réponse thérapeutique clinique et radiologique, une recherche étiologique est nécessaire, et la décision d'initier un anti-IL1 devra être discutée avec un neurologue en fonction du diagnostic.

### Quelle est l'efficacité des anti-IL1 sur les lésions neurologiques dans leurs indications ?

- Dans les syndromes CAPS : il a été noté une bonne efficacité d'un anticorps anti-IL1, le canakinumab, sur les atteintes neurologiques (1). En effet, parmi les 20/166 patients ayant présenté des signes neurologiques initiaux, l'examen neurologique s'est normalisé ou amélioré au bout de 2 ans chez 11 patients (55%).
- Dans des CINCA : une autre étude rétrospective a également montré une efficacité sur les signes neurologiques mais avec des doses d'anti-IL1 plus élevées (2).

L'ensemble de ces résultats suggère que le traitement par anti-IL1 agit sur le SNC soit via un contrôle des cellules immunocompétentes qui peuvent passer la barrière hémato-encéphalique, soit par un passage direct de la barrière hémato-encéphalique par ces molécules. Des preuves de ce passage existent, plus particulièrement pour l'anakinra, puisqu'une étude chez des patients ayant une hémorragie sous arachnoïdienne et une dérivation ventriculaire externe a montré que l'administration IV de l'anakinra permettait d'obtenir une concentration thérapeutique dans le LCR (3). Ce passage dans le LCR se ferait *a priori* de façon passive, particulièrement dans les zones où il y aurait une atteinte de la barrière hémato-méningée.

### Que faire en cas d'apparition de lésions de substance blanche sous anti-IL1 ?

Dans la littérature, aucun cas d'aggravation ou de déclenchement d'une pathologie démyélinisante de type sclérose en plaques 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 anti-IL1RA.

Cependant, la survenue possible d'une neutropénie qui est un facteur de risque infectieux, particulièrement des voies aériennes supérieures, a été décrite sous anti-IL1

(1, 4, 5). Par ailleurs, ont également été observées sous anti-IL1, une infection à EBV et une méningite à pneumocoques chez un sujet âgé qui ne seraient pas liées au traitement pour les investigateurs (6-7). Ces éléments sont des arguments pour rechercher une infection du SNC lors de la survenue de lésions de démyélinisation, particulièrement chez l'enfant où des doses plus importantes d'anticorps sont nécessaires et chez lesquels le risque d'infections par des germes encapsulés est élevé.

De plus, un syndrome d'activation du macrophage a été noté dans une étude et l'existence, particulièrement chez les enfants, de formes neurologiques de ce syndrome d'activation suggère l'intérêt de la recherche de stigmates de cette maladie (7-8).

Si une évolution radiologique isolée est notée, une maladie inflammatoire neurologique doit être recherchée (sclérose en plaques, vascularite intra-cérébrale ou périphérique avec expression intra-cérébrale tel le Behcet, le lupus...).

### **1- En cas d'apparition de lésions démyélinisantes et stabilité clinique :**

1. Arrêt du traitement anti-IL1
2. Bilan étiologique :
  - Etude du LCR :
    - cytologie, biochimie, bactériologie
    - virologie : PCR EBV, CMV, VZV, HSV 1, 2, 6, JCV, mycoplasme
    - isoélectrofocalisation des protéines
    - sérologie Lyme
  - Bilan sanguin :
    - CRP, VS
    - sérologie infectieuse : EBV, CMV, VZV, HSV 1, 2, 6, Lyme, mycoplasme
    - isoélectrofocalisation des protéines.
  - IRM à 1 mois
3. Conduite à tenir :
  - si bilan positif (surtout infectieux) : traitement de la cause
  - si stabilité des lésions et bilan négatif : reprise du traitement
  - si apparition de nouvelles lésions ou disparition des lésions : évoquer autres diagnostics et discussion avant reprise du traitement

### **2- En cas d'apparition de lésions démyélinisantes et aggravation clinique :**

1. Arrêt du traitement anti-IL1
2. Prise en charge : des séances de plasmaphérèses (5 séances au minimum) peuvent être proposées suivies par une corticothérapie (3-5 bolus de solumedrol 30 mg/kg sans dépasser 1 g chez l'enfant)
3. Bilan étiologique : idem bilan proposé ci-dessus
4. Pas de reprise du traitement par anti-IL1

### **3- Cas particulier du patient avec antécédent de lésions démyélinisantes :**

Si une rechute clinique apparaît, le traitement par anti-IL1 devra être arrêté et sa reprise est contre-indiquée.

## Références

1. 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;70:2095-2102.
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. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Greenhalgh A, et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:439-47.
4. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:2432-42.
5. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: A cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64:2375-86.
6. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
7. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012;64:557-67.
8. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1150-56.