

# MALADIES AUTO- INFLAMMATOIRES PRATIQUES POUR LES FRANCOPHONES

---

Atelier pratique du Samedi 17 octobre: La  
bonne utilisation des biothérapies

Perrine Dusser-Benesty  
Chef de Clinique

Service de Rhumatologie Pédiatrique du Pr Koné-Paut  
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires

# CAS CLINIQUE 1

- Patient de 2 ans vu en consultation pour urticaire chronique.

# HDM

Urticaire  
généralisée

Crises 3-7 jours  
-Fièvre  
-Eruptions cutanées  
-Arthrite

Crises 3-7 jours  
-Fièvre  
-Céphalées  
-+/- dl abdominales  
-+/- ADP  
-Arthrite  
-Conjonctivite  
-Eruptions cutanées

6 mois

3 ans  
1992

6 ans  
1995



## Biologique:

- CRP: 69mg/l, VS: 45mm
- IgG et IgA  $\nearrow$
- BHC: NI
- PL: NI
- FAN (-), C 3, C4: NI
- Echo cœur: Nle
- Biopsie cutanée: dépôt complexe immun péri-vasculaire sans nécrose

## Question 1:

Dans l'hypothèse d'un déficit en mévalonate kinase: Quel(s) traitement(s) proposez-vous en première intention?

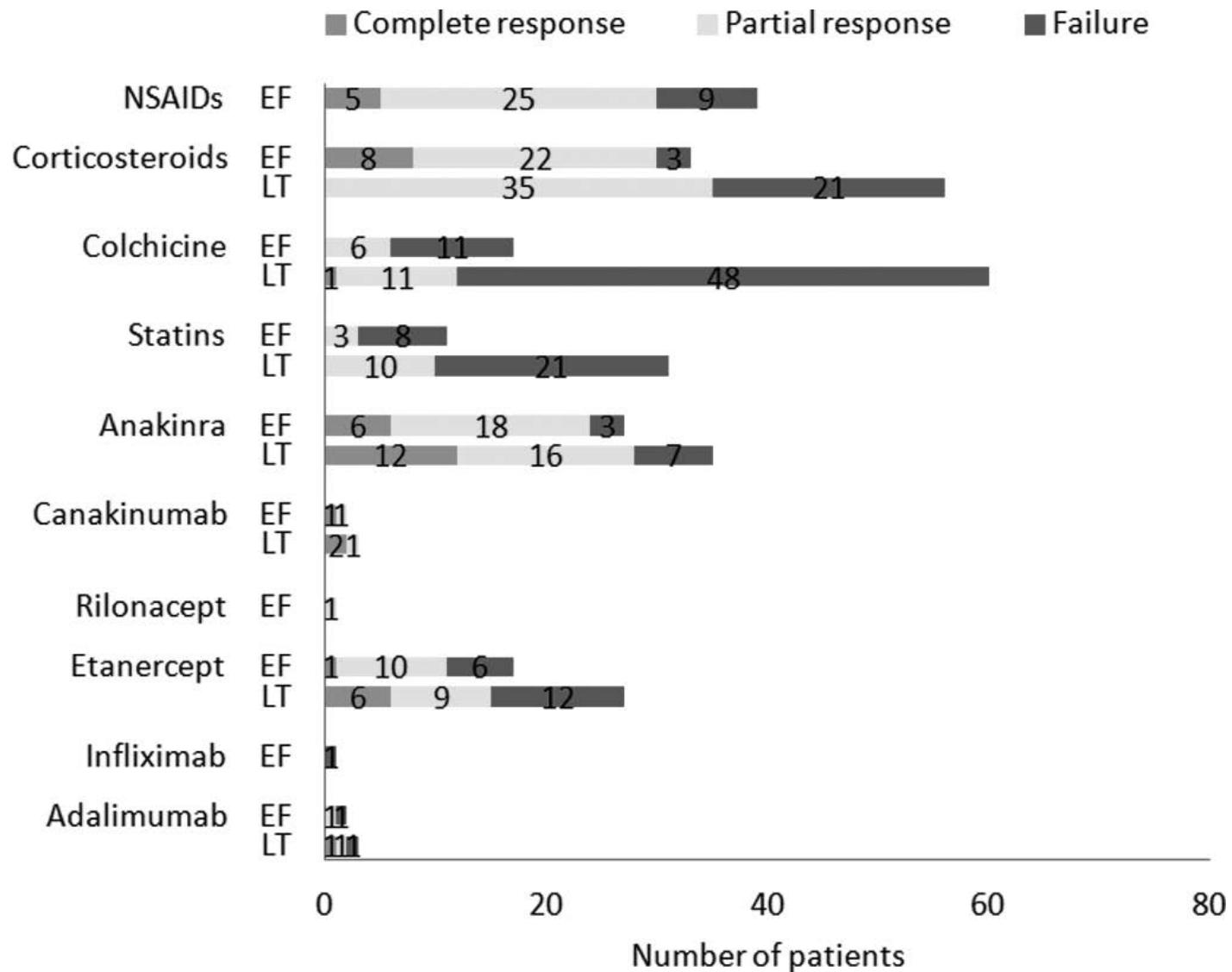
1. Colchicine
2. AINS
3. Corticothérapie
4. Anakinra
5. Etanercept
6. Abatacept

## Réponse 1:

Dans l'hypothèse d'un déficit en mévalonate kinase: Quel(s) traitement(s) proposez-vous en première intention?

1. Colchicine
2. AINS
3. Corticothérapie
4. Anakinra
5. Etanercept
6. Abatacept

# Traitements et MKD



# EVOLUTION (1)

Urticaire  
généralisée

Crises 3-7 jours  
-Fièvre  
-Eruptions  
cutanées  
-Arthrite

Crises 3-7 jours  
-Fièvre  
-Céphalées  
-+/- dl abdominales  
-+/- ADP  
-Arthrite  
-Conjonctivite  
-Eruptions cutanées

6 mois

3 ans  
1992

6 ans  
1995



## Biologique:

-CRP: 69mg/l, VS: 45mm, IgG et IgA  $\nearrow$   
-BHC: NI  
-PL: NI  
-FAN (-), C 3, C4: NI  
-Echo cœur: Nle  
-Biopsie cutanée: dépôt complexe immun péri-vasculaire  
sans nécrose

—→  
- Paracétamol  
- Ibuprofen

—→  
Colchicine

—→  
Corticoïdes

# Antécédents familiaux

- Mère:
  - Urticaire
  - Surdité
- 4 s eurs et 2 fr eres
  - 2 s eurs avec urticaire
  - 2 fr eres en bonne santé



## Question 2:

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous?

1. Maladie de Still
2. Déficit en mévalonate kinase
3. Vascularite hypo-complémentémique
4. Syndrome NLRP12
5. Syndrome CAPS
6. Syndrome CANDLE

## Réponse 2:

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous?

1. Maladie de Still
2. Déficit en mévalonate kinase
3. Vascularite hypo-complémentémique
4. Syndrome NLRP12
5. **Syndrome CAPS**
6. Syndrome CANDLE

## Question 3:

Quels éléments sont en faveur d' un CAPS?

1. Le début avant 1 an
2. Les antécédents familiaux d' urticaires
3. L' absence de réponse à la colchicine
4. L' urticaire déclenchée par le froid
5. L' hyperleucocytose à PNN
6. Le taux élevé d' IgD

## Réponse 3:

# Quels éléments sont en faveur d' un CAPS?

1. Le début avant 1 an
2. Les antécédents familiaux d' urticaires
3. L' absence de réponse à la colchicine
4. L' urticaire déclenchée par le froid
5. L' hyperleucocytose à PNN
6. Le taux élevé d' IgD

# EVOLUTION (2)

- Crises 3-7 jours
- Fièvre
  - Céphalées
  - +/- dl abdominales
  - +/- ADP
  - Arthrite
  - Conjonctivite
  - Urticaire au froid

Syndrome de Muckle-Wells  
Mutation R-260W du gène *NLRP3*

- Difficultés scolaires
- Retard statural et pubertaire
- Surdité de perception bilatérale

13 ans  
2002

15 ans 15M  
Juillet 2004

16 ans 15M  
Juillet 2005

17 ans  
Janvier 2006

18 ans 3M  
Avril 2007

## Question 4:

Quel traitement mettez-vous en place?

1. Enbrel 0,8mg/Kg/semaine en IV
2. Enbrel 0,8mg/kg/semaine en SC
3. Anakinra 2mg/kg/j en SC
4. Anakinra 1mg/Kg/j en SC
5. Anakinra 1mg/kg/8S en SC
6. Canakinumab 3mg/kg/8S en SC

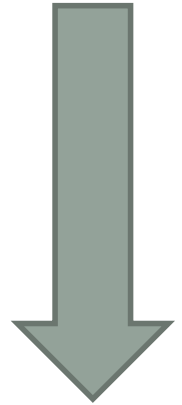
## Réponse 4:

Quel traitement mettez-vous en place?

1. Enbrel 0,8mg/Kg/semaine en IV
2. Enbrel 0,8mg/kg/semaine en SC
3. **Anakinra 2mg/kg/j en SC**
4. Anakinra 1mg/Kg/j en SC
5. Anakinra 1mg/kg/8S en SC
6. Canakinumab 3mg/kg/8S en SC

# CAPS

- Cryopyrin-associated periodic syndrome
  - Urticaire familiale au froid
  - Sd de Muckle Wells
  - CINCA ou NOMID



Signes généraux	Stérilité	Retard de croissance Dysmorphie faciale
Urticaire, Erythème noueux, ictyose, aphtes Urticaire		
Arthralgies		Arthropathie déformante
	Acouphène	Surdité
Conjonctivite	Œdème papillaire	Atrophie du nerf optique
Irritabilité, migraines	Méningite chronique	Anomalies de la SB, HTIC



# Mutation autosomique dominante

- Gène *CIAS1* dit *NLRP3*
  - Cold-induced autoinflammatory syndrome 1
- Chromosome 1q44
  - Mutation faux-sens
- Cryopyrine:
  - Détection des signaux de danger: NLR (NOD like receptor)
  - Participe à la formation de l'inflammasome → IL-1
- Mutation gain de fonction
  - Production excessive d'IL-1 $\beta$
- Une mutation dans le gène *NLRP3* est retrouvée :
  - chez presque tous les patients FCAS
  - Syndromes de MWS: 70%
  - Syndromes CINCA: 50-60

*Hoffman et al. Nat Genet. 2001.*

*Hoffman HM et al. Allergy Asthma Rep. 2010 Jul.*

*Toker O et al. Biologics. 2010.*

# Activation de l'inflammation NF<sub>κ</sub>B médiée:

# Activation de la synthèse d'IL-1:

Signal 1

Signaux dangers



TLR

Signaux intracellulaire:  
DAMPs/PAMPs (débris infectieux, cristaux, ROS, efflux K<sup>+</sup>, cathepsine G...)

Signal 2

Inflammasome

Pyrin\*

NLRP3\*

Pro-caspase 1

Pro-IL-1β

IL-1β

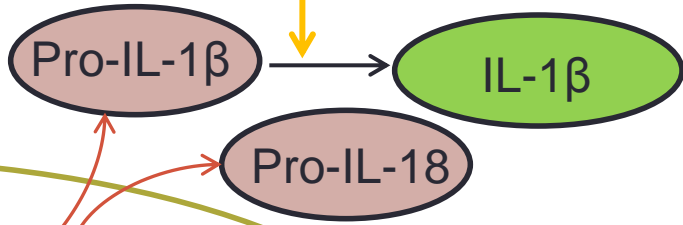
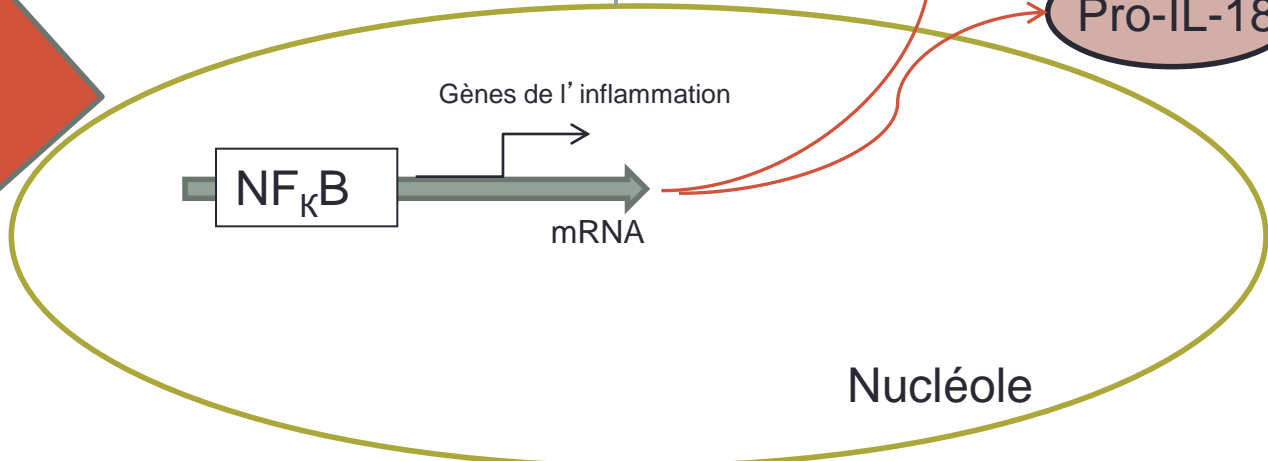
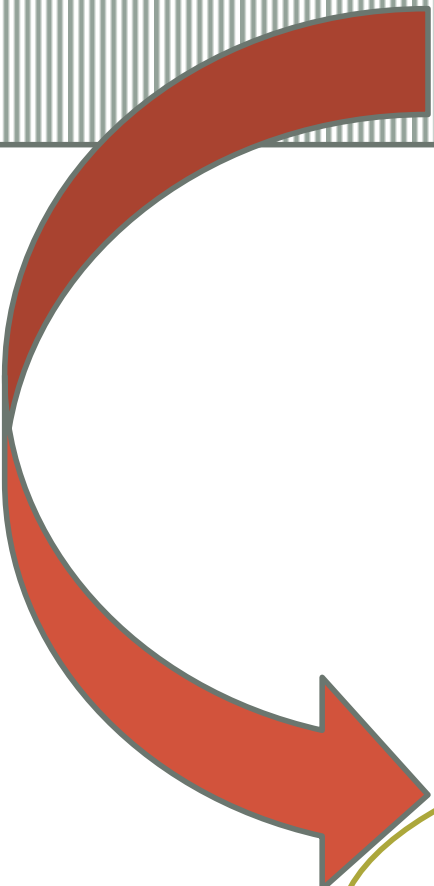
Pro-IL-18

NF<sub>κ</sub>B

Gènes de l'inflammation

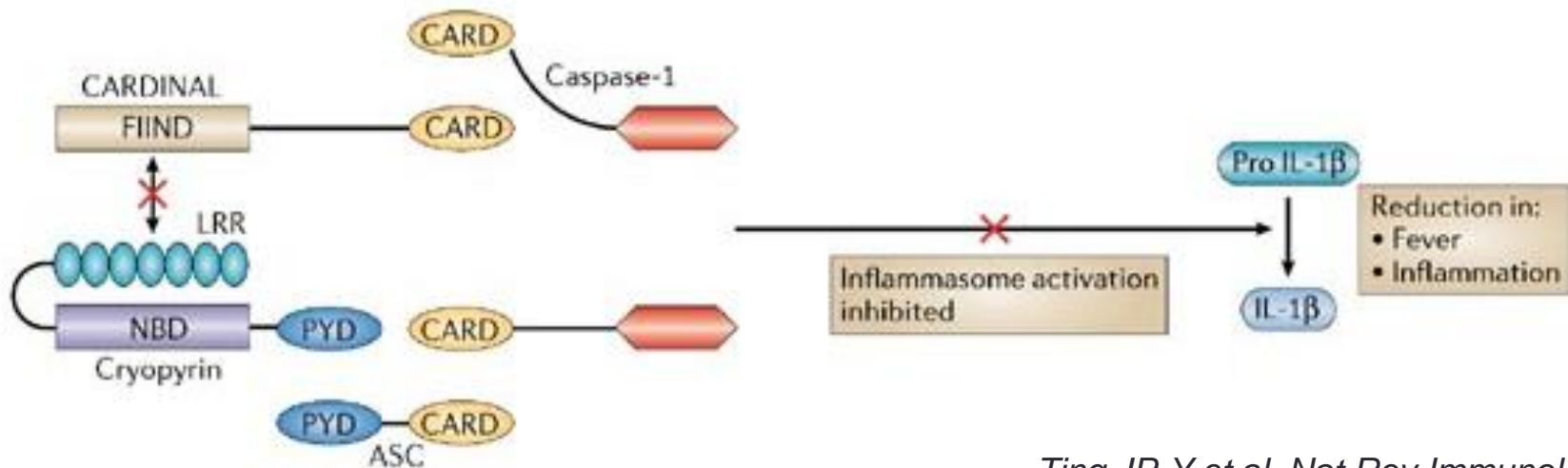
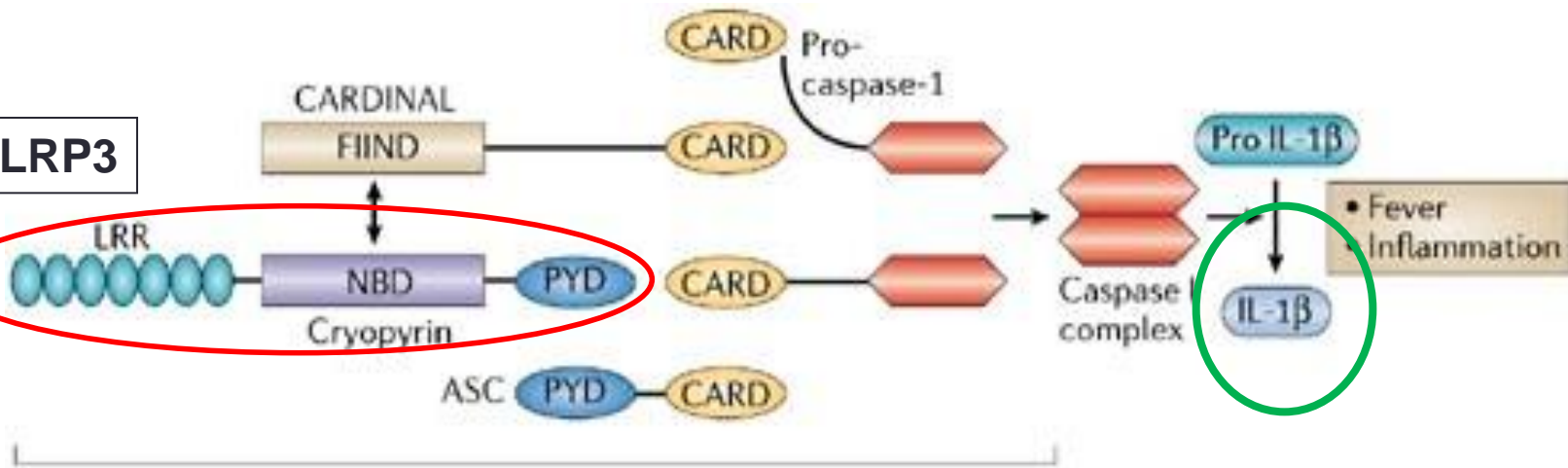
mRNA

Nucléole



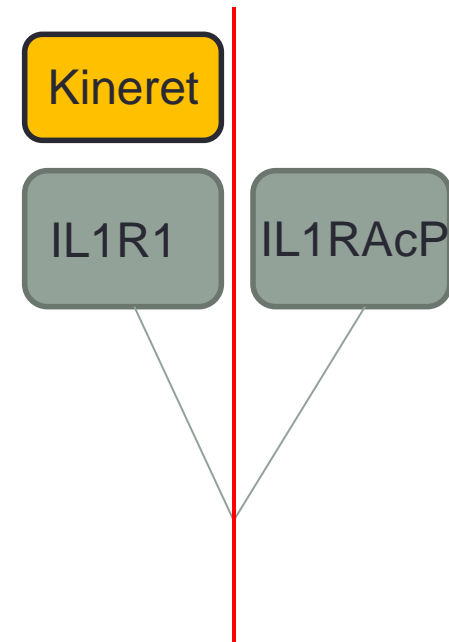
# SIGNAL 2

NLRP3



# ANAKINRA (KINERET®)

- Analogue du récepteur humain IL-1RA.
  - Protéine recombinante
  - Non-glycosylée
- Inhibe IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$



# EVOLUTION (2)

Crises 3-7 jours  
-Fièvre  
-Céphalées  
-+/- dl abdominales  
-+/- ADP  
-Arthrite  
-Conjonctivite  
-Urticaire au froid

Syndrome de Muckle-Wells  
Mutation R-260W du gène *NLRP3*

- Difficultés scolaires
- Retard statural et pubertaire
- Surdité de perception bilatérale

13 ans  
2002

15 ans 15M  
Juillet 2004

16 ans 15M  
Juillet 2005

17 ans  
Janvier 2006

18 ans 3M  
Avril 2007

Anakinra

1mg/Kg/j

## Question 5:

Le traitement est insuffisant que faites-vous?

1. Anakinra 6 mg/Kg/j en SC
2. Anakinra 4 mg/kg/j en SC
3. Canakinumab 4 mg/kg/8S en SC
4. Canakinumab 2mg/Kg/8S en SC
5. Canakinumab 3mg/kg/8S en SC

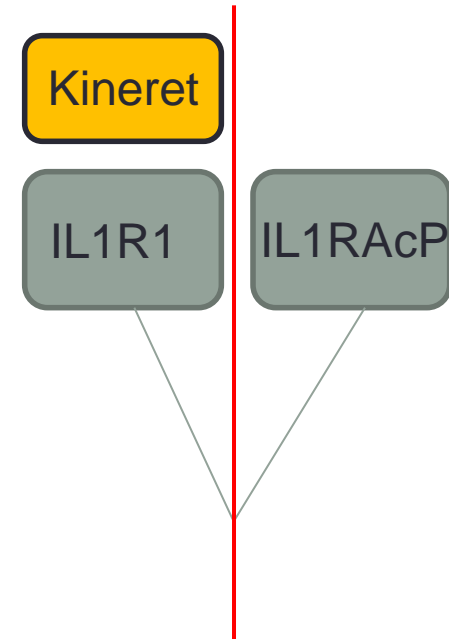
## Réponse 5:

Le traitement est insuffisant que faites-vous?

1. Anakinra 6 mg/Kg/j en SC
2. **Anakinra 4 mg/kg/j en SC**
3. Canakinumab 4 mg/kg/8S en SC
4. **Canakinumab 2mg/Kg/8S en SC**
5. Canakinumab 3mg/kg/8S en SC

# ANAKINRA (KINERET®)

- Analogue du récepteur humain IL-1RA.
- $\frac{1}{2}$  vie: 6h
- Suspensif: ON/OFF
- Sous-cutanée quotidienne
- Doses:
  - Enfant  $\geq 8M$  et  $\geq 10Kg$ 
    - 1-10mg/kg/j
  - Adultes
    - 100mg/j max 300mg/j
- Coût annuel: 100mg/j  $\rightarrow$  11 000 €





# CANAKINUMAB (ILARIS®)

- Ac monoclonal humanisé IgG1
- Forte affinité pour IL-1 $\beta$
- $\frac{1}{2}$  vie: 21-28 jours
- Sous-cutanée toutes les 8 semaines
- Doses:
  - Enfant  $\geq 24M$  et  $\geq 7,5Kg$ 
    - 2 à 4 mg/kg max 300mg toutes les 4 à 8 semaines
      - 2-4ans: 4 mg/kg  $\rightarrow$  max 8mg/kg
      - $\geq 4$  ans et 15 Kg: 2mg/kg
    - Adultes
      - 150mg/j toutes les 8 semaines (max: 600mg/j ou 8mg/kg)
        - Escalade thérapeutique: 2mg/Kg toutes les 7 jours
- Coût annuel: 2m/kg/8S  $\rightarrow$  73 000 €

# HDM 2: CAPS en 2002

- Crises 3-7 jours
- Fièvre
- Céphalées
- +/- dl abdominales
- +/- ADP
- Arthrite
- Conjonctivite
- Urticaire au froid



Syndrome de Muckle-Wells  
Mutation R-260W du gène *NLRP3*

- Difficultés scolaires
- Retard statural et pubertaire
- Surdité de perception bilatérale



13 ans  
2002

15 ans 15M  
Juillet 2004

16 ans 15M  
Juillet 2005

17 ans  
Janvier 2006

18 ans 3M  
Avril 2007

**Anakinra**



1mg/Kg/j

puis

1mg/kg/J 4j/7

puis

1mg/Kg/j 3j/7

2 mg/kg/j

## Question 6:

Quels éléments pourraient limiter l'observance chez ce patient?

1. Un hirsutisme secondaire aux injections
2. Les injections quotidiennes
3. L'asthénie secondaire aux injections
4. Les douleurs locales à chaque injection
5. L'efficacité même à l'arrêt du traitement
6. Une prise de poids importante

# Réponse 6:

## Quels éléments pourraient limiter l'observance chez ce patient?

1. Un hirsutisme secondaire aux injections
2. **Les injections quotidiennes**
3. L'asthénie secondaire aux injections
4. **Les douleurs locales à chaque injection**
5. L'efficacité même à l'arrêt du traitement
6. **Une prise de poids importante**

# TOLERANCE DE L'ANAKINRA:

- Réaction au site d'injection (20-40%)
  - Douleur, rougeur, prurit
  - Transitoire: 4 premières semaines
- Infections VAS (40-80%)
- Infection urinaire rare
- Prise de poids (10-30%)
- Foie et NFS: rare
- SAE:
  - SAM (X2) chez un patient
  - GEA sévère
- Grossesses: 9
  - 4 UF, 1 MWS, 4 NOMID

*Koné-Paut et al. Expert Rev Clin Immunol. 2015 août.  
Chang Z et al. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2014 Nov.  
Rossi-Semerano L et al. Orphanet J Rare Dis. 2015.*

## Question 7:

Quelle alternative thérapeutique possible en France?

1. Canakinumab 150mg/8S en IV
2. Canakinumab 150mg/8S en SC
3. Enbrel 0,8mg/kg/S en SC
4. Riloncept 160mg/S en SC
5. Infliximab 3mg/Kg/8S
6. Tocilizumab 10mg/Kg/4S en IV

## Réponse 7:

Quelle alternative thérapeutique possible en France?

1. Canakinumab 150mg/8S en IV
2. **Canakinumab 150mg/8S en SC**
3. Enbrel 0,8mg/kg/S en SC
4. Rilonacept 160mg/S en SC
5. Infliximab 3mg/Kg/8S
6. Tocilizumab 10mg/Kg/4S en IV

# ANAKINRA VS CANAKINUMAB

## ANAKINRA

- Réaction au site d'injection (20-40%)
  - Douleur, rougeur, prurit
  - Transitoire: 4 premières semaines
- Infections VAS (40-80%)
- Infection urinaire rare
- Prise de poids (10-30%)
- Neutropénie: rare
- SAE:
  - SAM (X2) chez un patient
  - GEA sévère
- Grossesses: 9
  - 4 UF, 1 MWS, 4 NOMID

## CANAKINUMAB

- Peu de réaction au site d'injection
  - 90% vs 59% ( $p < 0,05$ )
    - Douleur 68% vs 6% ( $p < 0,0001$ )
    - Réaction: 58% vs 0% ( $p < 0,0001$ )
- Pas de différence significative pour les autres effets



# RILONACEPT (Acarlyst®)

- Protéine chimérique:
  - Domaine extracellulaire de IL-1R1
  - Protéine adaptatrice: IL-1RAcP
  - IgG
- Récepteur soluble de l' IL-1 → Bloque l' IL-1 $\beta$  et IL-1 $\alpha$
- $\frac{1}{2}$  vie: 34-57h
- Sous-cutanée par semaine
- Doses:
  - Enfant  $\geq$  12 ans (FDA et non EMA)
    - J1: 4,4mg/kg max 320mg
    - Puis 2,2mg/kg max 160mg/semaine
  - Adultes  $\geq$  18 ans
    - J1: 320mg ( soit 160mg x 2)
    - Puis 160mg/semaine
- Coût annuel: 220mg/S → 320 000 \$

# Evolution 3: Mauvaise compliance

- Difficultés scolaires
- Retard statural et pubertaire
- Surdité de perception bilatérale
- Troubles psychiatriques

Poussée en juin 2015  
-Méningite  
-Tble psychiatrique

18 ans 7M  
Aout 2007

20 ans  
2009

22 ans  
2011

25 ans  
Octobre 2014

26 ans  
Janvier 2015

26 ans  
Novembre 2015

Protocole ACZ (canakinumab)

1 dose/ 8S (2mg/kg) puis 150mg (d s 50kg)

AMM = canakinumab (150mg/8S)

Ilaris® 2 injections en nov puis 1/8S

## Question 8:

Quels facteurs auraient permis une meilleure évolution neurologique?

1. Une prise en charge thérapeutique précoce
2. Une bonne compliance
3. Un traitement d'emblée par Canakinumab
4. Des bolus de corticoïdes
5. Un doublement des doses d'Anakinra
6. Une prise en charge au CAMPS

## Réponse 8:

Quels facteurs auraient permis une meilleure évolution neurologique?

1. Une prise en charge thérapeutique précoce
2. Une bonne compliance
3. Un traitement d'emblée par Canakinumab
4. Des bolus de corticoïdes
5. Un doublement des doses d'Anakinra
6. Une prise en charge au CAMPS

# Efficacité: EUROFEVER

- Identique
  - Canakinumab:
    - Complète (64%)
    - Partielle (34%)
  - Anakinra
    - Complète (75%)
    - Partielle (25%)

# Anti-IL1 et SNC

- 26 patients NOMID (0.8 ans-42 ans) suivi à 5 ans
- Traité pendant au moins 36-60 mois
  - 18/24 atteinte SNC
  - 18/26 atteinte auditive peu sévère
- Sous anti-IL1
  - SNC:
    - Amélioration des céphalées
    - Persistance d'une inflammation neurologique
  - Audition: 30% d'amélioration
  - 4 patients <2ans
    - Pas d'évolution neurologique ou auditive

# Au total

- CAPS:
  - Maladie à début néonatal
  - Durée des crises: 24h
  - Mutation autosomique dominante du gène *CIAS1* ou *NLRP3*
- Traitement de référence: antagoniste de l'IL1
  - Anakinra / Canakinumab
    - Efficacité identique
    - Tolérance meilleure pour le canakinumab
- Un traitement précoce pourrait éviter l'évolution neurologique et auditive
- La grossesse est possible sous antagoniste de l'IL1
- En cas d'infection → ne pas arrêter le traitement

MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION

---