



HAL
open science

Effets indésirables des biothérapies anti-IL1 dans une cohorte européenne de maladies auto-inflammatoires (JIR cohorte)

Sandrine Roque

► **To cite this version:**

Sandrine Roque. Effets indésirables des biothérapies anti-IL1 dans une cohorte européenne de maladies auto-inflammatoires (JIR cohorte). Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03828568

HAL Id: dumas-03828568

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03828568>

Submitted on 25 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Effets indésirables des biothérapies anti-IL1 dans une cohorte
européenne de maladies auto-inflammatoires (JIR cohorte)**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 7 Octobre 2022

Par Madame Sandrine ROQUE

Née le 2 avril 1993 à Papeete (POLYNÉSIE FRANÇAISE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Président
Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre	Assesseur
Madame le Professeur GEORGIN-LAVIALLE Sophie	Assesseur
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Assesseur
Madame le Docteur JURQUET Anne-Laure	Assesseur
Madame le Docteur CERUTTI Diane	Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Effets indésirables des biothérapies anti-IL1 dans une cohorte
européenne de maladies auto-inflammatoires (JIR cohorte)**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 7 Octobre 2022

Par Madame Sandrine ROQUE

Née le 2 avril 1993 à Papeete (POLYNÉSIE FRANÇAISE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Président
Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre	Assesseur
Madame le Professeur GEORGIN-LAVIALLE Sophie	Assesseur
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Assesseur
Madame le Docteur JURQUET Anne-Laure	Assesseur
Madame le Docteur CERUTTI Diane	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 et Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Remerciements

Membres du jury,

Professeur KAPLANSKI, je vous remercie de présider cette thèse et pour votre encadrement lors de sa rédaction. Je vous serai toujours infiniment reconnaissante pour une multitude de raisons : pour avoir éveillé mon intérêt pour l'auto-inflammatoire et m'accompagner dans cette voie en transmettant votre expérience, pour représenter un modèle de chef de service, qui inspire et soude toute son équipe, pour m'avoir acceptée dans cette même équipe et dans les projets à venir, pour votre dévouement durant les temps difficiles (COVID) sans contre-partie. Je suis très chanceuse de vous avoir comme mentor.

Professeur GEORGIN-LAVIALLE, merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je vous ai d'abord rencontrée grâce au DIU de maladies auto-inflammatoires que vous organisez, très didactique et captivant, et je vous dois secondairement ce sujet de thèse qui fut un défi et une expérience très enrichissante. J'espère que nous aurons l'occasion de collaborer avec vous concernant les maladies auto-inflammatoires au travers de RCP nationales ou d'autres projets.

Professeur SCHLEINITZ, je vous remercie pour votre présence dans ce jury et pour la mise en relation avec le Pr GEORGIN-LAVIALLE. Je vous suis très reconnaissante pour vos enseignements durant les deux semestres passés dans votre service : d'abord, jeune interne à l'unité 1 puis plus expérimentée à l'Hôpital de Jour et pour votre encadrement lors du Printemps de la Médecine Interne.

Professeur LAFFORGUE, merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. J'ai grandement apprécié mon semestre en Rhumatologie, je garde une profonde admiration pour vous et j'utilise vos enseignements fréquemment dans ma pratique clinique. J'espère que nous continuerons à travailler ensemble par le biais de patients communs.

Docteur JURQUET, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Nous nous rencontrons pour la première fois en présentiel même si j'ai eu l'occasion de vous côtoyer lors de nos staffs pluridisciplinaires en visioconférence. Merci de nous offrir votre point de vue de pédiatre et votre expertise dans les maladies auto-inflammatoires.

Docteur CERUTTI, Diane, si je n'avais pas croisé ton chemin à Montpellier, je ne serai certainement pas à cette place aujourd'hui. Merci de m'avoir transmis la passion de la médecine interne, merci de m'avoir encadrée en tant qu'externe et toute jeune interne avec tant de bienveillance et de patience, merci de m'avoir proposée ensuite de rejoindre ton équipe et d'être restée toujours fidèle à tes engagements. Tu seras toujours mon modèle : j'aspire à égaler un jour ta rigueur et ton humanité. Je suis honorée et profondément heureuse de pouvoir travailler avec toi durant les années à venir.

A mes autres modèles,

Au Dr Benoit FAUCHER, même si je reste persuadée que ta place était également dans ce jury car tu t'es investi dans ce projet de thèse également, je t'estime trop pour te le reprocher. Je te remercie pour ce premier semestre : pour ton accompagnement avec tact et confiance, pour avoir illustré l'esprit critique et nous avoir transmis tes connaissances avec une grande pédagogie. J'admèrerai toujours ton humanité, ton combat contre l'injustice et ta gestion d'équipe digne d'un grand chef de service.

Au Dr Antoine BRIANTAIS, tu es la quintessence de la médecine interne par ta maturité de réflexion, ta culture médicale et ta curiosité illimitée. Merci d'avoir été notre cointerne « grand frère » avec toute l'humilité et la bonté qui te caractérisent. Je te vouerai toujours une confiance absolue.

Au Dr Marion SALLEE, pour ton esprit vif et rigoureux de néphrologue aguerrie, pour ton empathie immense cachée derrière un humour piquant et ton soutien infaillible envers les membres de ton équipe. Tu m'as montré que l'autorité pouvait être bienveillante. Ce fut un grand plaisir de travailler avec toi.

Au Dr Camille METTLER, je t'ai d'abord connue au travers des éloges en prenant la suite de la plupart de tes stages (Toulon, SI néphrologie, HDJ Timone), je t'ai ensuite découverte lors de ton tout dernier semestre à la Conception. Tu es exceptionnelle à tous les niveaux : dans ta réflexion interniste et ta remise en question perpétuelle, dans la relation avec les patients et les familles, dans ta gestion des situations de crise, toujours dans l'entraide et le dialogue.

A mes collaborateurs pour le travail de thèse,

A M. François HOFER, coordonnateur de la JIR cohorte, merci pour votre réactivité et votre travail immense pour l'export des données : sans vous, cette thèse n'aurait pu voir le jour.

A l'équipe d'EasyMedStat, merci pour votre accompagnement lors de la réalisation des statistiques.

Aux veilleurs de vie de l'hôpital,

A *Vincent*, mon tout premier cointerne, merci d'avoir contrebalancé mon anxiété par ton humour pince-sans-rire et ta gentillesse. Je suis très heureuse de pouvoir continuer à travailler avec toi au travers de patients communs.

A la blastose de l'IPC :

Mes cointernes : Elsou, ton enthousiasme et ta fantaisie ont tellement embelli ce semestre parfois lourd moralement ; Cécilou, à l'époque, D4 de compétition mais déjà bien plus hématologue que nous tous réunis, tu nous as conquis immédiatement par ton humour et ta vivacité d'esprit ; Axel, le bout-en-train de l'équipe, merci d'avoir veillé sur moi ; Emilien, génie discret et attentif.

Les sénior : Evelyne, une seconde maman ; Colombe, évidemment parfaite ; Jérôme et ses blagues.

A l'unité 1 de la Timone :

A mes supers cointernes : Antoine ; Tiph, pour ton rire communicatif et tes petites gaffes ; Chiarounette, adorable et pétillante ; Nicolas et ton côté rebelle.

Aux seniors : Emmanuelle et Mikaël, pour vos esprits brillants, profondément internistes, votre pédagogie et votre encadrement toujours juste.

A la Rhumatologie de Sainte Marguerite :

Angélique, mon binôme, Clémence nous avait prédestinées par le thé, mais c'est plutôt la psychorigidité qui nous rassemble. Au delà de la médecine dont nous avons la même conception, avec tous les inconvénients que cela impose, merci d'être devenue une amie si précieuse. Aux autres cointernes dont je garde un chouette souvenir : Dorothee, Rémy, Martin et Benoit.

Aux chefs : entre autres, Manu et sa bonté sans limites, Nathalie et MC en binôme également fantasque et adorable, Pr PHAM... L'équipe IDE d'HDJ au top.

A l'immersion en Réanimation à la RDU :

Aux cointernes : PN, of course, pour ton soutien lors de la pose de ces insupportables cathé artériels et ton sens de l'humour salvateur lors de mes états d'âme ; Marine, Aldrick, Aniss, Charlotte et Audrey, merci pour votre bonne humeur et votre disponibilité !

Aux chefs : Antoine, pour cette douceur et cette bienveillance tellement appréciables lors des premières semaines ; Fouad, illustre et téméraire, probablement une des seules personnes à qui je peux obéir aveuglément en médecine ; Julien, pour avoir été un tuteur exigeant mais pédagogue.

Merci à toute l'équipe paramed de choc inoubliable qui me donnait presque envie d'aller en garde !

Au séjour dans le pacifique au CH du Taaone :

Les cointernes : Etienne, brillant et étourdi, Léa douce et déterminée.

Erwan pour ton accueil et ta gentillesse, Fabrice et Irène : un couple interniste hilarant et tellement attachant. Reynald, un papa d'adoption.

La Néphrologie :

A mon trinôme de paresseux : Mathou et Raph, merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre famille de néphrologues et d'avoir veillé sur moi tout le semestre. Mathou, notre Queen, à la fois gracieuse, sensible et dévouée, je suis si heureuse de t'avoir recontrée. Raph, derrière une réserve initiale se cache un esprit magnanime et drôle fort appréciable.

J'avais quelques appréhensions en arrivant aux Soins et j'en suis partie à regrets : les Marion, géniales et complémentaires, l'équipe paramédicale compétente et adorable entre autre : Mathilde, Hélène, Christine, Sonia,...

A l'HDJ Timone :

Les filles : Caro mon ange gardien, Amandine brillante et toujours à l'écoute, Beila, impressionnante avec tes multicasquettes.

Aux irréductibles gaulois, un fort caractère de prime abord mais un esprit d'équipe authentique : Monique, Fati, Cathy, Carole, Patrice, Marina.

Aux voisins de l'unité 2 : Ugo, Gab, Maxime et Mathou, une super team solidaire.

Aux quatre vagues de cointernes de la Concep :

-ce super semestre de découverte : Romain et Raphaël (cf plus bas), Baptiste pour ton humanité hors du commun dont je tâche de m'inspirer encore aujourd'hui, Paola, Vanida.

-Aurianne, pour ton élégance intellectuelle et physique naturelle et pour ton soutien indispensable pendant la période COVID. Les Clémence.

-Camille, Bapt, mon petit Padawan, Benji et ta maturité frappante, Théophile et tes blagues qui ont égayé le semestre, Damien et ta nonchalance naturelle

-the last but not the least avec les six fantastiques : Ugo, la force tranquille ; Maud, toujours sereine ; Chloé la douceur ; Charlotte, tendre idéaliste ; Romain le ponctionneur en série ; Philou, notre sacré phénomène, tour à tour encyclopédie de microbiologie et one man show.

A la team COVID : beaucoup d'épreuves difficiles vécues durant ces différentes vagues, notre capacité d'adaptation mise à rude épreuve mais vous avez toujours fait preuve de beaucoup de courage et de bonne humeur : Alicia, Francis, Boris, Lauren, Stéphanie, Valérie, Anne-Laure,... et tous les autres ! Un grand merci !

Et bien sûr, la team de Médecine Interne de la Conception, « le sang de la veine », ma deuxième maison : c'est un honneur et un plaisir de pouvoir continuer de travailler avec vous tous :

-du 3^{ème} Nord :

Karin, il faudrait une page de remerciements pour te rendre hommage : à ton esprit brillant, à ton souci du détail, à ton dévouement envers tes patients, à ta grande attention envers ton équipe à qui tu rends toujours service.

Rodolphe, discret et très efficace, sur qui on peut toujours compter, surtout dans les périodes difficiles (COVID).

PA pour ton sérieux et ta méticulosité.

Elsa, prodigieuse neurologue et médecin profondément humain.

Virginie, merci de nous assister avec toujours beaucoup de tact et de clairvoyance.

Raphaël, pour tous les projets que tu inities afin d'élever et de souder notre service, pour ta personnalité fantasque et charismatique.

Romain, pour ton génie inestimable, ta droiture, ton pragmatisme et pour le plaisir de débattre encore quelques années avec toi.

Clémence F, pour ton implication extrême, pour tes doutes qui te rendent plus forte, pour ton allégresse et tes mimiques hilarantes. Tu fais déjà partie de la famille, hâte que tu reviennes dans l'équipe en tant que DJ !

L'équipe paramed hors du commun à qui je fais une confiance absolue :

Les duos de choc : Marine et Maë, toujours fabuleuses ; Angèle et Béré, les piliers du service. Khardiata, femme de cœur : tout est dit. Emilie pour ton entrain et ta gourmandise. Et tous les autres : Karine, Mélissa, Chrystelle, Sara, Agnès, Nadia, Seb et Fabi, Patrick récemment recruté...

-du 4^{ème} Nord : une équipe qui déboîte : Soso pour ton rire tonitruant et tes anecdotes, Mallau énergique et empathique, Julie pour ta délicatesse, Soph pour ta franchise, Sophie, une cadre d'exception, Annie pour ta gaieté et Monique pour ta prévenance.

Amis

Au Harlem : « Welcome to Saint-Tropez »

Carolichou, à notre amitié qui dure depuis dix-huit ans à présent : à ta spontanéité, parfois désopilante et ta constance.

Fannynou, à ces années lycée durant lesquelles nous avons tout partagé. Tu resteras ma petite sœur adoptive, exaltée et intrépide.

Yoyo, à tes expressions mythiques, tes blagues douteuses mais surtout ton sens de la fête et ton intégrité. A Manue, ta merveilleuse épouse.

Aux Thérèses : à ce foyer qui a fait naître des amitiés immuables :

Floriane, petit morse, mon âme sœur, à ton cœur pur et généreux bien qu'empreint de doute, à ta bravoure infinie pour concrétiser ta vocation. A notre passion commune pour le fromage, le cidre et les fjords enneigés.

Laetitia, Lélé, mon petit escargot, ensemble, nous avons partagé certes des épreuves mais également de si beaux moments. J'admire ta créativité et tes convictions toujours défendues avec ferveur.

Sophia, Soso, audacieuse et malicieuse, un moment en ta compagnie est toujours une fête.

Lucie, Lucichou, loyale et sensible, à ta détermination pour sortir des sentiers battus.

Camillou, à ton aura naturelle et ton courage illimité, au bonheur que tu mérites avec Célestine et Alban.

Au Montpellier Gang : à ces années d'externat inoubliables et à ces vacances idylliques :

Manon, Bibou, pour ton enthousiasme et ta sincérité ; trop hâte de rencontrer mini Bibou ! Lucie, pour ton calme et ta munificence. Clémence, pour ton autodérision et ta fidélité. Mariri, pour ton dynamisme et ton autorité naturelle, atouts certains pour l'organisation des vacances. Juliette, pour ta compassion et ta probité, sans oublier les juliettades. Maëlle, notre baroudeuse avec une faculté d'adaptation impressionnante. Laeti et Joffrey, inséparables, pour votre cynisme attachant. Medhi, Didi, toujours pacifique et joyeux. Charlotte, raffinée et zélée, en symbiose avec Lorenzo, profondément altruiste et cultivé.

Fouzaia, Foufou, toujours radieuse et d'une grandeur d'âme infinie.

Jérémy, Jéjé, pour ton phlegme et ta gentillesse.

Adelita, à ton espièglerie et ton ardeur, merci de bousculer ma candeur.

Aux belles rencontres de l'internat :

Les tchikitas : Clémence et Maëlle, mes repères montpelliérains. Julie, Juju, à ta vivacité et ton dévouement pour tes proches : on n'aurait pu rêver meilleure marraine pour Popo. Lucie, pour ta vitalité et ta mansuétude.

A ma Lise No, rêveuse, empathique et tellement attachante. Tu as été mon phare de ce début d'internat et tu me manques beaucoup.

A Léo, une très belle recontre de début d'internat alors que nous nous croisions depuis la P2, à ta désinvolture et ta sagacité.

A la team de l'internat de Toulon : aux joyeux moments de fête.

A Mme Lozet, ce fut un bonheur de vivre au-dessus de chez vous durant ces années, merci pour toutes vos petites attentions.

Famille

A ma famille catalane :

Papy, alias coyote, force de la nature, grand-père profondément bienveillant : pour toutes ces heures passées à m'attendre devant le collège, pour les anecdotes catalanes et les sorties au jardin. Merci pour ta présence, ton enseignement et ton affection.

Tonton Didier pour ton pragmatisme, pour l'initiation au tarot (pardon d'avoir bétonné parfois), pour avoir supporté mes multiples maladroites durant les étés où vous m'accueilliez tantôt à Laval, Agen ou Pia. Tati Chantal pour ta sagacité et tes jeux de mots hilares.

Alexia, pour ta gentillesse, pour avoir illuminé mon adolescence, pour avoir été plus qu'une cousine, une sœur : je n'oublierai jamais nos jeux, nos fous rires, nos danses... A Adrien qui partage ta vie.

Tati Christine pour ta générosité et ta bravoure exemplaires, pour avoir pris le relais de Mamie et continuer à prendre soin de toute la famille.

Maxime, grand ours brun au cœur doux, cousin taquin avec lequel je n'étais pas tendre (l'âge bête dirons nous ?) ! Ta petite famille, Ingrid, Lys et Kat, est splendide et pétillante de vie.

A ma famille tahitienne :

A Tati Joëlle, pour ton ardeur et ta joie de vivre, pour avoir été présente depuis toujours. A Thierry, toujours sensé et agréable.

A Tonton Damond et Flo, merci pour votre aménité et pour votre simplicité. A mes cousin(e)s adoré(e)s: courageuse Hinanui, fouguese Hinatea et vif Ariihau, .

A Tati Antonina pour ta vaillance et ton allégresse.

A Teone, malgré la douloureuse absence.

A Tati Fryda, Tonton Richard, Harry et Pupu, Bessie, Karen et Tony, Tati Rosa et Tonton Gilbert : pour votre sens de la famille, merci de prendre soin de mes parents.

A Natacha, Moana, Joyce.

Aux amis qui sont devenus de la famille,

A Jean-Louis et Jocelyne, je vous remercie énormément d'avoir fait le déplacement jusqu'à Marseille pour ce jour important et pour votre accueil toujours chaleureux.

A Jean-Claude et Agnès, parrain et marraine officieux, pour votre bonté durant toutes ces années à Tahiti.

A ma belle-famille chti qui m'a adoptée sans hésitation : Bertrand, flegmatique avec ton humour pince-sans-rire très appréciable, Nathy toujours solaire et débonnaire, Alix et Paul, joyeux couple. Je vous suis infiniment reconnaissante de m'accueillir pour les fêtes de Noël et encore mille mercis pour ces vacances polynésiennes de rêve qui resteront gravées dans ma mémoire!

A Mamie,

J'aurais tant aimé que tu sois présente en ce jour et j'espère te faire honneur. Merci de nous avoir guidés et élevés par ton amour immense, merci de nous avoir insufflé ton courage et ton empathie. Ton absence est la plus grande épreuve de ma vie, même encore aujourd'hui.

A Maman, mon petit moustique. Merci de m'avoir toujours considérée comme la prunelle de tes yeux, comme l'être le plus important sur cette planète, merci de toujours croire en moi. Tu m'as inculqué la rigueur et le perfectionnisme qui m'ont permis d'atteindre mes objectifs. J'admire ta sensibilité et ta capacité d'adaptation hors du commun mais également ton impétuosité pour défendre tes proches et tes valeurs. Je serai toujours fière de toi et tu pourras toujours compter sur moi.

A Papa, mon poulet, mon héros du quotidien, mon guide dans l'obscurité. Tu m'as toujours protégée et choyée. Je te suis infiniment reconnaissante pour tous les sacrifices que tu as endurés pour notre famille, pour cette enfance joyeuse et tous ces moments de complicité. Tu m'as enseigné l'altruisme et l'humilité (je m'y attelle), la patience et la philosophie (j'ai encore beaucoup de progrès à faire) et la passion du sport (je suis clairement mauvaise élève dans ce domaine). A ton tour de vivre la vie que tu mérites et au mien de prendre soin de toi.

A Loïc, mon boudi, mon alter ego, mon inséparable. Tu as bouleversé mon existence : tu m'as fait connaître un amour pur et démesuré, en me choisissant et en m'acceptant malgré tous mes défauts, tu m'as donnée cette confiance qui me faisait défaut depuis toujours. Tu es devenu la meilleure partie de moi-même, lumineuse et indulgente, celle qui me rappelle d'exister quand je suis absorbée par l'hôpital, celle qui me pousse à envisager d'autres projets qui me paraissent inaccessibles, celle qui incarne l'équilibre entre passions et métier. Merci pour ton soutien colossal. A l'avenir à tes côtés.

Table des matières

LISTE D'ABREVIATIONS.....	2
PARTIE 1 : LE CONTEXTE	4
I) Physiologie : généralités sur l'immunité innée	5
II) L'interleukine 1 (IL-1)	6
1)L'IL-1 alpha	6
2)L'IL-1 bêta	7
3)L'IL-1Ra	10
4)L'IL-18.....	10
III) L'inflammasome	11
IV) Les maladies auto-inflammatoires	15
1)FMF	19
2)CAPS	22
3)MKD.....	24
4)Maladie de Still	26
5)TRAPS	31
2)PFAPA	33
3)Schnitzler	34
4)Péricardite aiguë récidivante	35
V) Les biothérapies anti-interleukine 1	41
1)ANAKINRA	41
2)CANAKINUMAB	49
3)RILONACEPT.....	59
4)GEVOKIZUMAB.....	65
Références Partie 1	67
PARTIE 2 : NOTRE ETUDE	72
I) Introduction	72
II) Matériels et méthodes	74
1)Schéma d'étude	74
2)Population	74
3)Ethique.....	77
4)Analyse statistique	77
III) Résultats	78
1)Caractéristiques de la population	78
2)Type d'évènements indésirables	82
3)Comparaison de groupes	90
4)Analyses multivariées.....	106
IV) Discussion	106
1)Comparaison avec la littérature	106
2)Points positifs	111
3)Limites.....	112
4)Perspectives	114
V) Conclusion	114
Références Partie 2	116

LISTE D'ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AJIs : Arthrite Juvénile Idiopathique Systémique

ALR : AIM2 Like Receptor

ASC : Apoptosis-associated Speck-like proteine containing CARD domain

CAPS : syndrome périodique associée à la cryopyrine

CARD : Caspase Activation and Recrutement Domain

CINCA-NOMID : Chronic Infantile Neurological Cutaneous an Articular /Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CSF : Colony Stimulating Factor

CRMO : Ostéomyélite Chronique Multifocale

COP : CARD Containing Inhibitor

DIRA : syndrome de déficience de l'IL-1Ra

DITRA : syndrome de déficience de l'IL-36Ra

DAMPs : Damage Associated Molecular Patterns

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FCAS : Urticaire Familial au Froid

FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

IFN : Interferon

IL-1 α : Interleukine 1 alpha

IL-1 β : Interleukine 1 bêta

IL-1Ra : antagoniste du récepteur de l'IL-1

IL1-R1 : récepteur de type 1 de l'IL-1

IL1-R2 : récepteur de type 2 de l'IL-1

IL1-R3 : IL1-RacP : récepteur de type 3 de l'IL-1 (protéine accessoire)

IL-18 : Interleukine 18

JAK-STAT : Janus kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription

LNK : lymphocytes Natural Killer

MMR : Macrophage Mannose Receptor

MKD : Déficit en Mévalonate Kinase

NBD : Nucleotide Binding Domain

NF- κ B : Nuclear Factor Kappa B
NLR : Nucleotide binding leucine rich repeat
PAAND : Pyrine Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis
PAF : facteur d'activation plaquettaire
PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns
PFAPA : Periodic Fever Adenitis Pharyngitis Aphthous Ulcer
POP : Pyrin Containing Inhibitor
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PRR : Pattern Recognition Receptor
PYD : Pyrine Domain
RLR : RIG-I Like Receptor
TLR : Toll Like Receptor
TGF : Tumor Grow Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRAPS : TNFR1 associated periodic syndrome

PREMIERE PARTIE : LE CONTEXTE :

I) Physiologie : généralités sur l'immunité innée :

➤ **Définition :**

L'immunité innée désigne l'ensemble des tissus, cellules et médiateurs solubles impliqués dans la défense immédiate et non spécifique d'un organisme contre les dangers exogènes (agents infectieux) ou endogènes. Son activation implique des mécanismes cellulaires et humoraux et constitue la réponse inflammatoire (1). Elle précède l'immunité acquise dont la réponse est plus lente et spécifique du pathogène.

➤ **Différents mécanismes :**

- ❖ Cellulaires : ils mettent en jeu les cellules épithéliales (barrière cutanéomuqueuse), les cellules à fonction phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages, cellules dendritiques) les lymphocytes Natural Killer, les cellules endothéliales et les plaquettes.
- ❖ Humoraux : ils impliquent des médiateurs solubles permettant la signalisation extracellulaire du système immunitaire :
 - Cytokines : il s'agit de petites protéines (de 8 à 80kDa) qui ont plusieurs modes d'action (autocrine, paracrine, endocrine, juxtacrine (2),...). Différents types sont décrits :
 - Interférons de type I (alpha et bêta), de type II (gamma) et de type III (lambda) (3)
 - TNF (4)
 - Facteurs de croissance : TGF, CSF,...
 - Interleukines : l'IL-1 et l'IL-18 seront détaillées plus spécifiquement dans des paragraphes ci-dessous.
 - Chimiokines
 - Médiateurs lipidiques : prostaglandines, leucotriènes, PAF,...

- Complément : système de trente protéines plasmatiques de synthèse hépatique capables de s'activer en cascade.
- Histamine

➤ **Activation :**

Les effecteurs du système immunitaire inné ont la capacité de reconnaître des signaux de danger exogène de type PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns, correspondant à des motifs présents sur les agents microbiens et conservés au cours de l'évolution) ou endogène de type DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns, qui sont des molécules exprimées à la surface membranaire en cas de stress/mort cellulaire) via des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) (5, 6).

Les PRR peuvent être :

-solubles tels que les protéines du complément, la CRP,...

-membranaires ou endosomaux :

- récepteur MMR (Macrophage Mannose Receptor) reconnaissant les lectines
- récepteurs TLR (Toll Like Receptor) notamment les NLR (NOD Like Receptor) pour la reconnaissance antibactérienne
- récepteurs RLR (RIG-1 Like Receptor) pour la reconnaissance antivirale (via ARN)
- récepteurs ALR (AIM2 Like Receptor) pour la reconnaissance des DAMPs de type ADN

II) L'interleukine 1 (IL-1) :

➤ **Généralités :**

L'interleukine 1 comporte deux cytokines au sens strict l'IL-1 α et l'IL-1 β , cependant, l'identification d'un nombre croissant de cytokines apparentées à l'IL-1 a donné naissance au concept de « superfamille de l'IL-1 » composée de 7 cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β et IL-36 γ), de 3 récepteurs-antagonistes anti-inflammatoires (IL-1Ra, IL-36Ra et IL-38) et d'une cytokine anti-inflammatoire (IL-37) (7).

Ces cytokines exercent leur action par l'intermédiaire de récepteurs formant la « famille des

récepteurs de l'IL-1 ou IL-1R » qui comporte 11 molécules susceptibles soit de transduire le signal, d'agir comme leurre ou d'exercer un effet régulateur négatif.

1) IL-1 alpha :

➤ **Production :**

La pro-IL-1 α est constitutivement présente dans le cytoplasme des cellules épithéliales du tube digestif, du foie, des poumons et des reins ainsi que dans les kératinocytes, les cellules endothéliales et les astrocytes (7).

➤ **Activation :**

La forme mature (IL-1 α) résulte d'un clivage intracellulaire par une calpaïne, protéase à cystine activée en fonction de la concentration calcique intracellulaire (8).

➤ **Effets :**

La forme précurseur (pro-IL-1 α) serait également active mais plutôt comme facteur de croissance autocrine des cellules épithéliales.

En revanche, le relargage de quantités importantes d'IL-1 α dans le milieu extracellulaire en cas de nécrose cellulaire (infarctus, nécrose tubulaire ou nécrose tumorale) ou l'expression membranaire d'IL-1 α déclenche une cascade rapide d'activation de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (7). Elle peut également se fixer au niveau de son récepteur IL1-R1 et induire la transcription d'IL-1 β .

➤ **Régulation :**

Elle est principalement médiée par IL-1Ra, produite par les mêmes cellules qu'IL-1 α , à la fois en extracellulaire par compétition auprès du récepteur IL-1R1 mais également en intracellulaire (intranucléaire) au niveau de sites de transcription (8).

2) IL-1 bêta :

➤ **Production :**

L'IL-1 β est une cytokine dont la pro-forme (pro-IL-1 β) est constituée de 269 acides aminés (31 kDa) et synthétisée par les cellules de la lignée myéloïde : monocytes circulants, macrophages tissulaires, cellules dendritiques et cellules microgliales (8).

A l'état basal, il n'existe pas de pro-IL-1 β dans le cytoplasme. Elle est produite en réponse à l'activation du facteur de transcription NF- κ B induite par divers signaux comme les ligands des TLR (9, 10) ou d'autres cytokines comme le TNF ou l'IL-1 elle-même.

La pro-IL-1 β n'a pas d'action biologique et n'est pas sécrétée en dehors de la cellule. L'activation puis la sécrétion de l'IL-1 β sont dépendantes d'un second signal induisant le clivage de la pro-forme et conduisant à une forme active de 17 kDa (9).

➤ **Activation :**

Elle nécessite le clivage de sa proforme :

-majoritairement en intracellulaire par la caspase 1, elle-même activée par l'inflammasome (9)

-plus rarement en extracellulaire par des sérines protéases libérées par les PNN telles que la protéinase 3, l'élastase et la cathepsine G (11).

➤ **Sécrétion :**

Elle ne passe pas par la voie d'exocytose conventionnelle car elle ne contient pas de peptide signal mais a recours à d'autres mécanismes non classiques de sécrétion :

-relargage après pyroptose (12)

-sécrétion via des exosomes ou microvésicules (13)

La sécrétion dépend probablement de l'intensité du stimulus inflammatoire (14).

➤ **Effets :**

Elle se fixe au niveau de son récepteur IL-1R1, présent de manière ubiquitaire et entraîne des effets systémiques (10) :

- système nerveux central : induction de l'hyperthermie, stimulation de l'axe corticotrope, diminution du seuil de la douleur
- cellules endothéliales : production de l'interleukine 6, autres chémokines et protéines d'adhésion
- hépatocytes : production, via l'IL-6, des protéines de l'inflammation (CRP, complément, fibrinogène)
- moelle osseuse : induction de la thrombopoïèse et granulopoïèse
- synoviocytes et chondrocytes : production de collagénases et métalloprotéases à l'origine de la résorption osseuse et destruction cartilagineuse
- prolongation de l'action des cellules phagocytaires, activation des lymphocytes NK, maturation des cellules dendritiques, activation des lymphocytes B et T4 avec polarisation Th17
- rôle auto-amplificateur de la réponse inflammatoire avec production d'autres cytokines pro-inflammatoires : TNF, IL-6 et IL-18,...

Son dosage sérique est peu probant car sa demi-vie est courte et que le couple IL-1/IL-1R1 est rapidement endocyté. Il est parfois plus utile de doser l'IL-1Ra qui est un reflet indirect de la production d'IL-1.

➤ **Régulation :**

Il existe plusieurs mécanismes de régulation (Figure 1) :

- expression d'IL-1 β , de la caspase 1 et NLR uniquement dans les cellules de la lignée myéloïde : monocytes circulants, macrophages tissulaires, cellules dendritiques et cellules microgliales (15)
- nécessité de deux étapes (16) :
 - premier signal d'activation NF- κ B pour la transcription de la pro-IL-1 β et NLRP3
 - second signal pour l'activation de l'inflammasome permettant le clivage de pro-IL-1 β en IL-1 β
- régulation de pro-IL-1 β par l'autophagie

-régulation de l'inflammasome :

- intrinsèque : volume cellulaire (17), concentration ionique (efflux de potassium, calcium intracellulaire), quantité d'AMP cyclique (18), désubiquitination et phosphorylation des récepteurs, modification du cytosquelette
- extrinsèque : interféron de type 1, PSTPIP1/POP1/POP2 (19) qui agissent en compétition avec les récepteurs de l'inflammasome, COP qui agit par compétition pour le recrutement de la caspase 1 (20)

-la sécrétion de l'IL-1 β est contrôlée par l'activité de la caspase 1 (pyroptose) et l'autophagolysosome

-effets extracellulaires de l'IL-1 β régulés par :

- son antagoniste naturel : IL1-Ra (cf paragraphe dédié)
- un récepteur inactif IL-1R2 qui agit comme un piège
- récepteur IL1-RacPb (isoforme B) qui bloque la transduction du signal de l'IL-1 β et inhibe également l'activité de la caspase 1 (21)

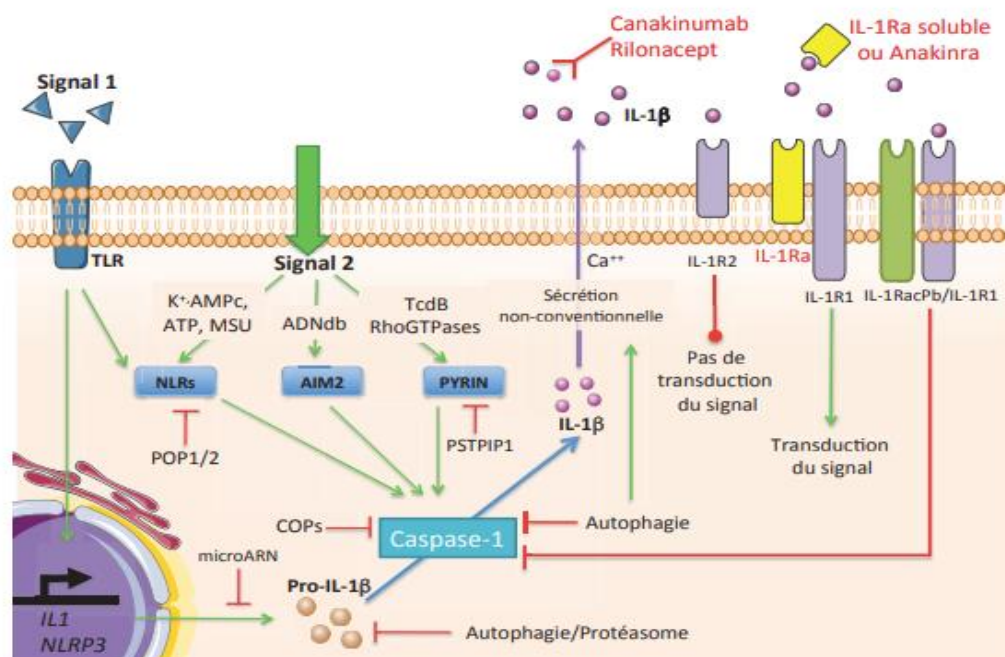


Figure 1: principaux mécanismes régulateurs de la voie de l'interleukine 1 d'après Jamilloux (22)

3) IL-1Ra :

➤ **Production/sécrétion :**

Plusieurs isoformes d'IL-1Ra ont été décrites :

- une isoforme de 17kDa sécrétée par les monocytes/macrophages (sIL-1Ra)
- d'autres isoformes intracytoplasmiques (icIL-1Ra) : une de 18kDa dans les kératinocytes, monocytes et fibroblastes et une de 16kDa dans les monocytes, polynucléaires neutrophiles et hépatocytes (23)

➤ **Effets :**

En extracellulaire, l'IL-1Ra se fixe sur le récepteur IL-1R1 avec une plus grande affinité (compétition) et bloque le recrutement d'IL-1RAcP, corécepteur nécessaire pour la transduction du signal IL-1/IL-1R1. En intracellulaire, elle pourrait également agir en compétition avec la pro-IL-1 α (8).

4) IL-18 (24) :

➤ **Production :**

La pro-IL-18 est une cytokine de 193 acides aminés (24 kDa) exprimée constitutivement dans les macrophages, cellules dendritiques et épithéliales. Son récepteur (IL-18R β) est exprimé principalement par les lymphocytes T et NK ainsi que les cellules dendritiques.

➤ **Activation :**

Elle ne requiert pas d'étape de priming mais nécessite le clivage de sa proforme en forme mature de 18 kDa majoritairement en intracellulaire par la caspase 1 mais également en extracellulaire par d'autres enzymes (granzyme, protéinase 3...).

➤ **Sécrétion :**

Tout comme l'IL-1 β , elle est libérée dans le milieu extracellulaire après pyroptose.

➤ **Effets :**

Elle permet :

- l'induction d'une réponse Th1 via l'activation des lymphocytes CD4 et NK et la sécrétion d'interféron gamma
- l'induction de la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1 β , l'IL-8 et le GM-CSF ce qui permet le recrutement, l'activation et l'expansion des polynucléaires neutrophiles et des macrophages
- la stimulation de l'activité cytotoxique

➤ **Régulation :**

Elle est permise par l'IL-18BP (Binding Protein) qui est un récepteur soluble constitutivement sécrété au niveau sérique assurant la neutralisation de l'IL-18 (*Figure 2*).

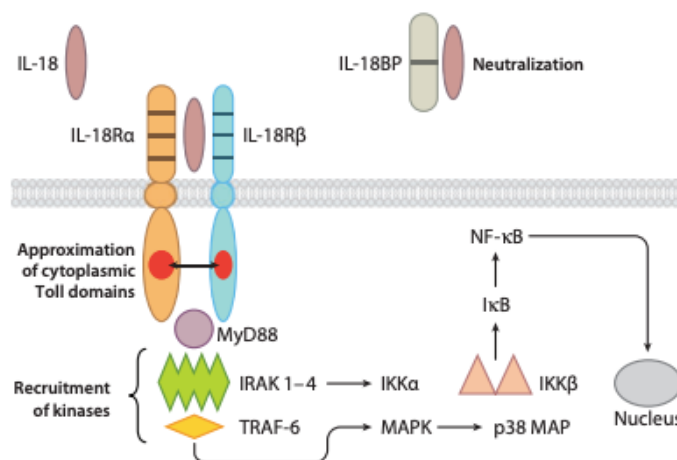


Figure 2 : transduction du signal de l'IL-18 d'après *Dinarello (25)*

III) L'inflammasome :

➤ **Définition :**

Il s'agit d'un complexe macromoléculaire qui se forme par oligomérisation (9, 26) :

- d'un récepteur PRR : 7 NLR (NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP7, NLRP12, NLRB1, NLRC4)

et 2 ALR (AIM2 (27) et IFI16) ont été identifiés comme inducteurs d'un inflammasome.

-d'un adaptateur : ASC ou cardinal

-d'un effecteur : procaspase

Les inflammasomes (Figure 3) sont présents dans les macrophages et les cellules dendritiques, mais également dans les polynucléaires neutrophiles, les kératinocytes ou les cellules épithéliales intestinales.

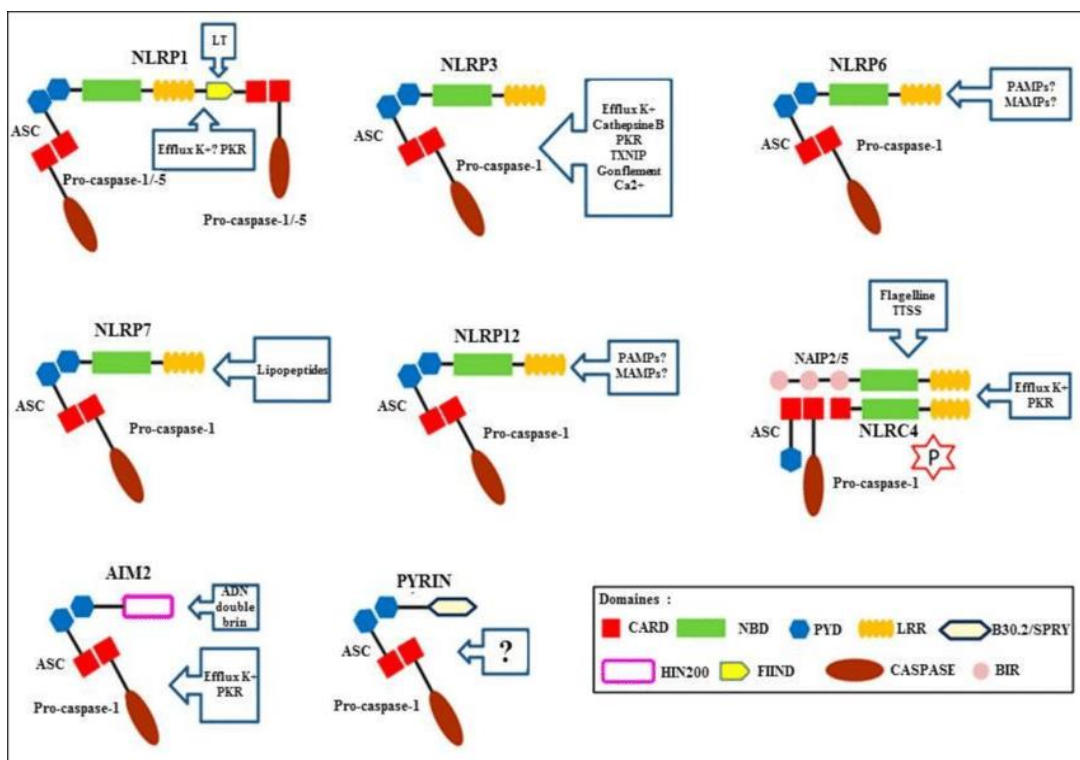


Figure 3 : différents types d'inflammasomes (28)

➤ **Activation :**

Elle nécessite plusieurs étapes (26) (Figure 4) :

- première étape : reconnaissance des PAMPs/DAMPs par les récepteurs PRR, comme par exemple :

-toxine de l'anthrax pour NLRP1

-ATP extracellulaire, dérivés réactifs de l'oxygène, efflux de potassium, cristaux d'urate, fibres d'amiante, cristaux de silice, sels d'aluminium, cristaux de cholestérol pour NLRP3

-lipopeptide bactérien pour NLRP7

- yersinia pestis pour NLRP12
- flagelline pour NLRC4
- ADN bactérien et viral pour AIM2

- deuxième étape : oligomérisation des récepteurs activés via leur domaine NACHT ou NBD (partie centrale)
- troisième étape : fixation de l'effecteur via la protéine ASC au niveau du domaine pyrin PYD ou domaine CARD du récepteur
- quatrième étape : activation de la pro-caspase

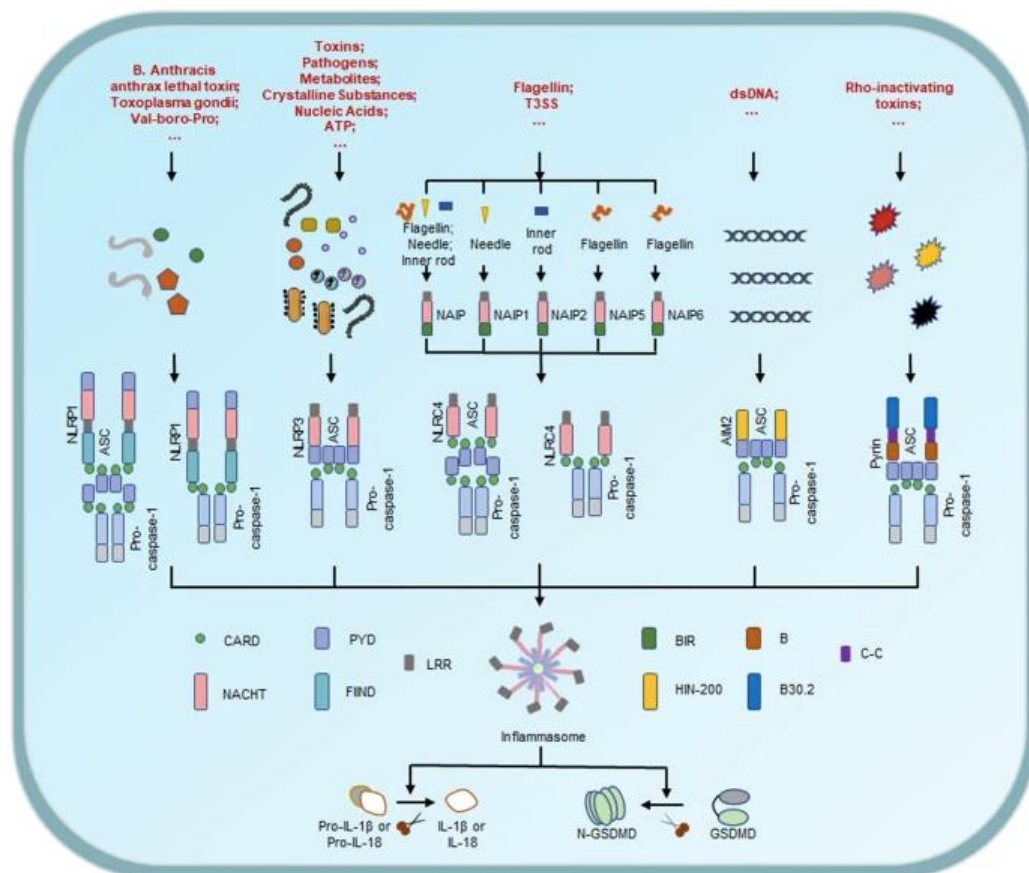


Figure 4 : activation des inflammasomes d'après Yu (29)

➤ **Effets :**

La formation de l'inflammasome entraîne :

- premièrement **l'activation de cytokines pro-inflammatoires : IL-1 β et IL-18** (9, 26, 29)

-secondairement une **pyroptose** : mort cellulaire hyperinflammatoire via clivage de la gasdermine D (30, 31) qui entraîne une rupture de la membrane plasmique par lyse osmotique avec libération de substances pro-inflammatoires dans l'espace extracellulaire, ce qui est particulièrement utile dans la défense anti-infectieuse notamment bactérienne.

➤ **Différents types :**

- Inflammasome canonique NLRP3 : (Figure 5)

L'inflammasome NLRP3, le mieux connu en physiopathologie, nécessite la conjonction de deux signaux (32) :

-un premier signal correspond le plus souvent à l'activation d'un TLR entraînant l'activation du facteur de transcription NF- κ B ce qui conduira à l'augmentation de la transcription de NLRP3, de la pro-IL-1 β ainsi qu'à une pré-activation de NLRP3 via déubiquitination

-un deuxième signal d'activation de NLRP3 qui entraînera l'activation de l'inflammasome NLRP3

Y. Jamilloux et al. / La Revue de médecine interne 35 (2014) 730-741

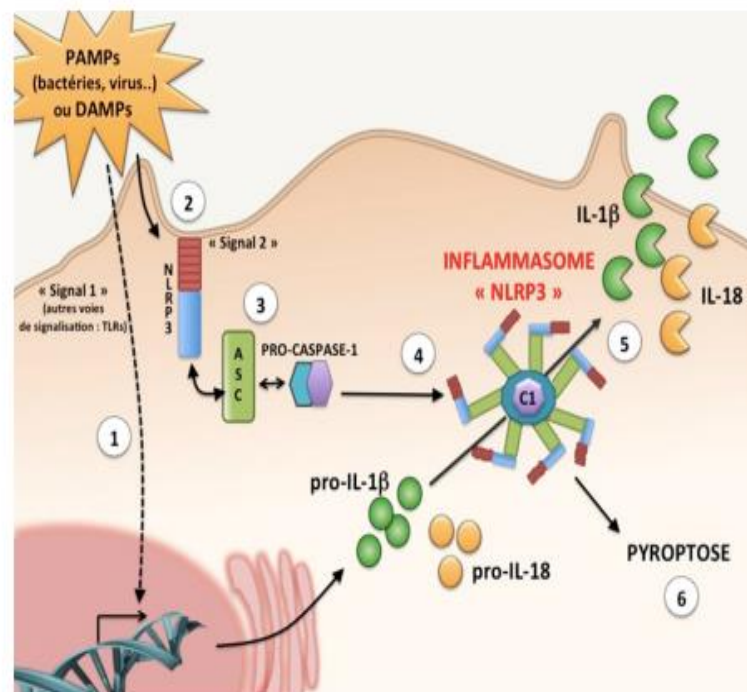


Figure 5 : structure et fonctionnement de l'inflammasome NLRP3 d'après Jamilloux (32)

- Inflammasomes non canoniques conduisant à l'activation d'autres caspases telles que la caspase 11 impliquée dans la pyroptose également (33) et la caspase 8 impliquée dans l'apoptose.

➤ **Régulation :**

Afin d'éviter un état hyperinflammatoire récurrent avec des effets délétères, plusieurs mécanismes de régulation sont mis en oeuvre via :

- des protéines leurres inhibitrices telles que POP et COP séquestrant la caspase 1 (16)
- l'interféron de type I qui diminue l'activation des inflammasomes NLRP1 et NLRP3
- l'autophagie par dégradation des inflammasomes activés et régulation du stock de pro-IL-1 β (17)

IV) Les maladies auto-inflammatoires :

➤ **Définition :**

Le terme de syndrome auto-inflammatoire héréditaire est employé pour la première fois en 1999 par McDermott (34) lors de la découverte du TRAPS se présentant par des épisodes de fièvre périodique inexplicée sans stigmates d'auto-immunité. Depuis 2000, le concept de maladies auto-inflammatoires s'individualise et se caractérise par une dérégulation de l'immunité innée responsable d'une maladie inflammatoire clinique et biologique sans anomalie de la réponse adaptative (35).

➤ **Classification :**

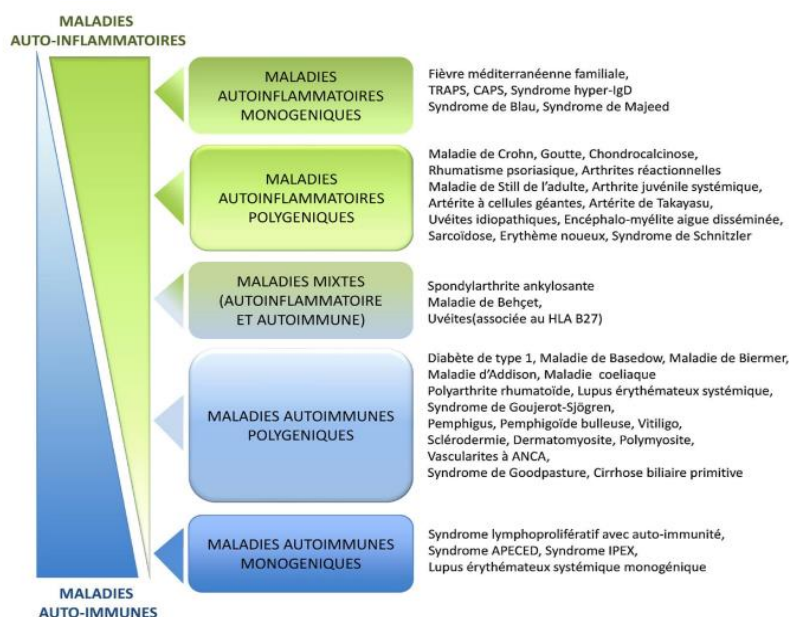
Plusieurs classifications ont été établies au fil du temps et des avancées scientifiques (*Tableau 1*) :

- clinique comme celle de *Grateau* (36)
- physiopathologiques : *De Jesus* (37), *Georgin* (38)

Grateau (2013)	De Jesus (2015)	Georgin (2018)
<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Episodique et multisystémique</i> : FMF, TRAPS, MKD, CAPS de type Mücke-Wells et urticaire familial au froid, fièvre liée à NLRP12, PFAPA ○ <i>Episodique et articulaire</i> : goutte, pseudo-goutte ○ <i>Episodique et osseuse</i> : CRMO ○ <i>Persistante et multisystémique</i> : CAPS de type CINCA/NOMID, AJs/Still, syndrome de Schnitzler, HLH familial, Crohn, Behçet, SAPHO, PAPA, Blau, syndrome de Majeed, DIRA, syndrome lié au protéasome ○ <i>Persistante et cutanée</i> : DITRA, syndrome de sweet, panniculite neutrophilique, acrodermatite de Hallopeau, urticaire retardée à la pression ○ <i>Persistence et digestive</i> : enterocolite de survenue précoce liée à l'IL10 	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Médiée par l'IL-1</i> : FMF, TRAPS, MKD, CAPS, NLRC4, Majeed ○ <i>Médiée par l'IFN</i> : Aicardi-Gouttières, STING, maladies du protéasome ○ <i>Liée à NfκB</i> : syndrome de Blau, CAMPS ○ <i>Liée à une activation macrophagique persistante</i> : SAM-NLRC3, XIAP ○ <i>Mécanisme indéterminé</i> : PAPA, DADA2, DITRA, SIFD, MICI juvénile, PLAID/APLAID 	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Inflammasomopathies</i> : FMF, PAAND, CAPS, MKD ○ <i>Déficit en ADA2</i> ○ <i>Déséquilibre des antagonistes endogènes</i> : DIRA, DITRA ○ <i>Ubiquitinoopathies et mutation NOD2</i> : HA20, mutation complexe UBAC et OTULIN ○ <i>Interféronopathies</i> ○ <i>Stress du réticulum endoplasmique</i> : TRAPS

Tableau 1 : classification des maladies auto-inflammatoires

Celle de *McDermott (39)* conçoit un continuum entre auto-immunité et auto-inflammation (*Figure 6*).



D'après McGonagle et McDermott

Figure 6 : classification des maladies auto-inflammatoires selon *McDermott (39)*

➤ **Physiopathologie :**

❖ Origine :

Historiquement, les maladies auto-inflammatoires désignaient un ensemble de maladies monogéniques d'hérédité mendélienne telles que la Fièvre Méditerranéenne Familiale, le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS), le déficit en mévalonate kinase (MKD) et le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS). L'essor de la génétique, avec notamment l'avènement du Whole Exome Sequencing, permet de découvrir chaque année de nouvelles maladies monogéniques (38, Figure 7).

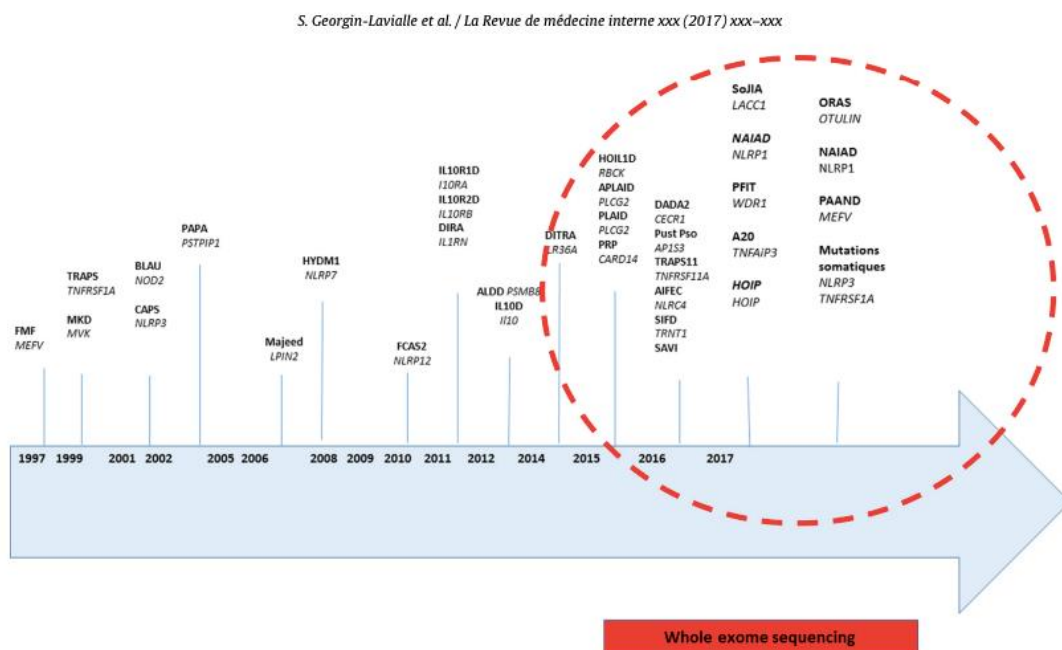


Figure 7 : découverte des gènes des principales maladies auto-inflammatoires au cours du temps selon Georjin (38)

Puis progressivement, d'autres maladies auto-inflammatoires polygéniques ont été identifiées associant un terrain génétique et des facteurs environnementaux prédisposants, telles que la Maladie de Still.

❖ Mécanismes :

La dérégulation du système immunitaire inné peut être induite par plusieurs mécanismes

(38, 40) :

- gain de fonction des TLR et/ou autres composants de l'inflammasomes : comme par exemple dans la FMF (pyrine) ou CAPS (NLRP3)
- anomalies de réponse au stress intracellulaire : métabolique (MKD) ou défaut de repliement des protéines (TRAPS), maladies du protéasome
- défaut de régulation d'une cytokine par perte de son antagoniste naturel (DIRA avec déficit en IL-1Ra ou DITRA avec déficit en IL-36Ra)
- défaut de fonction des cellules immunitaires innées (APLAID)

➤ **Présentation clinique :**

Les maladies auto-inflammatoires se présentent sous la forme de manifestations hyperinflammatoires intermittentes +/- chroniques associant (38) :

- une fièvre récurrente
- des atteintes d'organes :
 - séreuses : péritonite, péricardite, pleurite, orchite
 - ostéoarticulaire : arthrites, arthralgies, myalgies, sacro-iliite
 - cutané : urticaire, aphtose, pustules, lipodystrophie, livedo
 - digestif : colite inflammatoire, péritonite aseptique
 - ophtalmologique : uvéite, sclérite ou épisclérite, conjonctivite, glaucome chronique
 - système nerveux central : méningite chronique aseptique, accidents vasculaires cérébraux, épilepsie, déficit intellectuel
 - hématologique : syndrome tumoral, cytopénies, déficit immunitaire
 - élévation constante des marqueurs inflammatoires au moment des crises : CRP, SAA,...

Parmi les signes négatifs, il est important de souligner l'absence d'auto-anticorps.

➤ **Démarche diagnostique :**

❖ Critères diagnostiques :

Le groupe de travail pédiatrique EUROFEVER a établi des critères diagnostiques pour les quatre premières maladies auto-inflammatoires monogéniques : Fièvre Méditerranéenne

Familiale, Déficit en Mévalonate Kinase, Cryopyrinopathies et fièvre récurrente associée au récepteur TNFalpha (41, Tableau 2)

Table 3 The Eurofever clinical diagnostic/classification criteria*

FMF		MKD		CAPS		TRAPS	
Presence	Score	Presence	Score	Presence	Score	Presence	Score
Duration of episodes < 2 days	9	Age at onset <2 years	10	Urticarial rash	25	Periorbital oedema	21
Chest pain	13	Aphthous stomatitis	11	Neurosensory hearing loss	25	Duration of episodes >6 days	19
Abdominal pain	9	Generalised enlargement of lymph nodes or splenomegaly	8	Conjunctivitis	10	Migratory rash†	18
Eastern Mediterranean‡ ethnicity	22	Painful lymph nodes	13			Myalgia	6
North Mediterranean‡ ethnicity	7	Diarrhoea (sometimes/often)	20			Relatives affected	7
		Diarrhoea (always)	37				
Absence		Absence		Absence		Absence	
Aphthous stomatitis	9	Chest pain	11	Exudative pharyngitis	25	Vomiting	14
Urticarial rash	15			Abdominal pain	15	Aphthous stomatitis	15
Enlarged cervical lymph nodes	10						
Duration of episodes >6 days	13						
Cut-off	≥60	Cut-off	≥42	Cut-off	≥52	Cut-off	≥43

*The clinical features should be related to the typical fever episodes (ie, exclusion of intercurrent infection or other comorbidities).†Centrifugal migratory, erythematous patches most typically overlying a local area of myalgia, usually on the limbs or trunk.
‡Eastern Mediterranean: Turkish, Armenian, non-Ashkenazi Jewish, Arab. North Mediterranean: Italian, Spanish, Greek.
CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; FMF, familial Mediterranean fever; MKD, mevalonate kinase deficiency; TRAPS, receptor-associated periodic fever syndrome.

Tableau 2 : critères diagnostiques des principales maladies auto-inflammatoires monogéniques par Eurofever (41)

❖ Analyses génétiques :

Historiquement, le diagnostic génétique des maladies auto-inflammatoires s'appuyait sur le séquençage par technique de SANGER, longue et coûteuse en ADN. Depuis l'avènement du Next Generation Sequencing (NGS), en fonction du phénotype clinique, un séquençage de panel de gènes des maladies auto-inflammatoires sera proposé en première intention (42).

➤ **Différentes maladies auto-inflammatoires :**

Nous avons choisi de présenter les maladies auto-inflammatoires qui ont été rencontrées dans notre étude.

1) Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :

❖ Epidémiologie :

La FMF est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires (1-5 pour 10 000

habitants). Elle est très présente dans le bassin méditerranéen notamment parmi certaines communautés ethniques : turques, juives sépharades, arméniennes avec une prévalence pouvant atteindre 1 pour 200 habitants.

❖ Physiopathologie

Il s'agit d'une maladie monogénique avec mutation homozygote autosomique récessive du gène MFEV codant pour la protéine pyrine. Le plus souvent, le variant concerne l'exon 10 entraînant la perte de la phosphorylation de la pyrine et donc l'activation permanente dérégulée de l'inflammasome pyrine (43, 44). Plus de 391 variants de séquence ont été identifiés dont 62 formellement pathogènes ; la mutation M694V est associée à un phénotype plus sévère de la maladie (45).

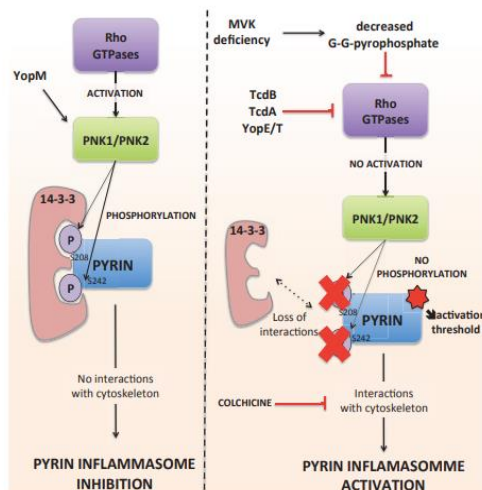


Figure 8 : activation de l'inflammasome pyrine selon *Jamilloux* (22)

❖ Clinique :

Elle peut débuter dans l'enfance (en général avant dix ans) ou jeune adulte et se présente sous la forme de crises courtes (1 à 4 jours), souvent favorisées par des facteurs déclenchants (stress, manque de sommeil, exercice physique, menstruations, voyages en avion), séparées par des intervalles libres asymptomatiques (22).

Une crise peut se manifester par plusieurs signes parmi lesquels :

-fièvre

-douleurs abdominales aiguës (95% des cas) pouvant simuler une péritonite

-autre sérite : pleurésie ou péricardite ou orchite souvent unilatérale pouvant durer plus de 7 jours

-articulaire : mono ou oligoarthritis des grosses articulations avec résolution spontanée en 7 jours, myalgies,...

-pseudoérysipèle surtout de cheville, favorisée par une poussée articulaire ou l'orthostatisme

Certains patients peuvent également présenter une maladie articulaire chronique (de type spondyloarthropathie HLA B27 négative : 5% des patients) ou d'autres manifestations : syndrome des myalgies fébriles prolongées ou myalgies d'effort (46).

❖ Prise en charge thérapeutique :

○ Première intention : elle repose sur la COLCHICINE en traitement de fond à vie pour tous les patients selon les recommandations EULAR (47).

▪ Pharmacodynamie: elle entraîne le blocage et la dissociation des microtubules ce qui entraîne une inactivation de la Rho GTPase. Ainsi la phosphorylation de la pyrine est restaurée mais on note également une diminution de l'expression des récepteurs du TNF à la surface des macrophages.

▪ Posologie : il est préconisé de débiter à la dose de 1 à 1,5mg/jour en une à deux prises par jour, avec adaptation par palier tous les 3 à 6 mois, jusqu'à posologie maximale de 2,5mg/jour (3mg/jour possible durant une crise).

○ Deuxième intention en cas de colchinorésistance (rare dans 5% des cas) définie par la survenue d'un accès inflammatoire par mois, d'intolérance/contre-indication à la COLCHICINE ou si amylose AA associée, une biothérapie peut être envisagée :

-anti-IL-1 (48) : ANAKINRA ou CANAKINUMAB

-anti-TNF alpha : INFLIXIMAB pour les formes articulaires chroniques notamment

2) Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) :

❖ Epidémiologie :

Sa prévalence serait de 1 pour 360 000 habitants en France (49). La majorité des patients sont d'origine européenne.

❖ Physiopathologie :

Les cryopyrinopathies font partie des inflammasomopathies monogéniques par mutation autosomique dominante du gène NLRP3. Le plus souvent, la mutation est germinale, même si des cas de CAPS avec mutations somatiques (mosaïcisme somatique) ont été décrits (50) ; elle se localise généralement au niveau de l'exon 3 correspondant au domaine NACHT de la protéine NLRP3 entraînant la perte de son site de phosphorylation et donc un gain de fonction avec oligomérisation spontanée (perte de la régulation par le deuxième signal) entraînant une sécrétion dérégulée d'IL-1 β (51).

❖ Spectre clinique de trois maladies de sévérité croissante (51) :

○ **Urticaire familial au froid (FCAS) :**

Elle se caractérise par des crises courtes de durée inférieure à 24 heures déclenchées par le froid associant de l'urticaire, fièvre, malaise, conjonctivite et arthromyalgies. Le début peut être dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Il existe un syndrome inflammatoire biologique durant les poussées et la biopsie cutanée de l'urticaire retrouve typiquement un infiltrat périvasculaire de polynucléaires neutrophiles et parfois de la vascularite leucocytoclasique.

○ **Syndrome de Mücke-Wells (MWS) :**

Il débute en général dès les premiers mois de vie et associe des épisodes inflammatoires de durée et de fréquence variables, sans réelle évidence du facteur déclenchant, se manifestant par :

- fièvre inconstante, parfois des sensations de malaise ou frissons
- des signes cutanéomuqueux : urticaire intermittente parfois quotidienne
- une atteinte oculaire : conjonctivite, uvéite
- des arthralgies ou myalgies ou arthrite
- des céphalées
- une surdité de perception chez deux tiers des patients, d'aggravation progressive avec l'âge (52)

- **CINCA-NOMID :**

A début prénatal ou néonatal également, il peut évoluer par poussées ou de manière permanente avec :

- une fièvre inconstante
 - des signes cutanés : urticaire non déclenchée par le froid, hippocratisme digital
 - des arthralgies ou myalgies mais également des arthropathies déformantes par hypertrophie cartilagineuse
 - des signes neurologiques plus marqués : céphalées avec une méningite chronique à polynucléaires neutrophiles, un retard de développement, déficit intellectuel, une épilepsie
- La ponction lombaire retrouve une augmentation de cellularité (PNN) avec protéinorachie et parfois une hypertension intracrânienne. Sur l'imagerie cérébrale, il est possible de visualiser un épaississement des méninges, des calcifications cérébrales ou une atrophie cérébrale.
- une atteinte oculaire pouvant évoluer vers la cécité (51) : œdème papillaire bilatéral jusqu'à l'atrophie optique (80%), uvéite antérieure chronique (55%), kératite, chorioretinite,...
 - une surdité de perception débutant dans l'enfance ou l'adolescence (52)
 - une dysmorphie faciale (macrocrânie), un retard de croissance

Sur le plan biologique, l'inflammation peut être permanente.

- ❖ Prise en charge thérapeutique :

Tous les patients avec CAPS chroniques ont une indication de biothérapie anti-IL-1 le plus tôt possible : en effet, les études retrouvent une rémission complète de l'atteinte cutanée, une amélioration de la surdité et une réduction de la mortalité si le traitement a débuté

précocément (53, 54).

Le CANAKINUMAB, à plus longue durée d'action, sera préféré à l'ANAKINRA pour le traitement au long cours (même si l'AMM en France concerne seulement les patients âgés de plus de 2 ans). Aux Etats-Unis, le RILONACEPT est proposé chez les patients de plus de 12 ans atteints de FCAS et Mücke-Wells.

3) Déficit en mévalonate kinase (anciennement appelé syndrome d'hyperglobulinémie D) :

❖ Epidémiologie :

Sa prévalence est inconnue : environ 200 cas ont été recensés dans le monde, principalement d'origine caucasienne (55).

❖ Physiopathologie :

Il s'agit d'une maladie monogénique par mutation autosomique récessive portant sur le gène MVK codant pour la mévalonate kinase. Cette dernière est une enzyme intracellulaire impliquée dans le métabolisme du cholestérol et des isoprénoides en métabolisant le mévalonate en phosphomévalonate.

Un déficit en mévalonate kinase entraîne donc :

- une accumulation en mévalonate qui a une toxicité intra et extracellulaire avec un tropisme pour le système nerveux central
- une carence en composés terminaux notamment isoprénoides impliqués dans la prénylation des protéines qui joue un rôle dans l'adressage normal des protéines au sein de la cellule

La déplétion en génylpyrophosphate entraîne une activation incontrôlée de l'inflammasome pyrine car il est impliqué dans l'activation de RhoA qui régule secondairement la phosphorylation de la protéine pyrine (44). Dans cette situation, la sécrétion excessive d'IL-1 β est indépendante de l'inflammasome NLRP3.

Par ailleurs, on a décrit récemment dans le MKD la formation de mitochondries allongées et

instables, non dégradées par autophagie ; l'accumulation d'ADN mitochondrial serait également un trigger de l'inflammasome NLRP3 (56).

❖ Spectre clinique de sévérité croissante (57) :

Il s'agit d'un continuum entre les deux.

- **Syndrome hyperIgD** : déficit partiel (activité résiduelle de la mévalonate kinase de 1 à 12%)

Il se caractérise par :

- des crises fébriles récurrentes
- avec des symptômes associés : douleurs abdominales (70%), diarrhées (80%), arthromyalgies (80%), aphtose buccale, adénopathies cervicales (90%), splénomégalie, éruption cutanée (80% : urticaire le plus souvent mais aussi érythèmes noueux ou purpura)
- une durée courte : 3 à 6 jours
- des récurrences variables toutes les 2 à 12 semaines
- un début des crises avant l'âge de 1 an dans 90% des cas
- facteurs déclenchants : vaccination, infections, traumatisme mineur, chirurgie, stress

On note également une sensibilité aux infections bactériennes (55) notamment pneumococciques (immunodépression associée).

Sur le plan biologique, durant les crises, il existe un syndrome inflammatoire biologique et une élévation de l'acidurie mévalonique qui régressent secondairement.

- **Acidurie mévalonique** : déficit complet

En plus des crises fébriles fréquentes, des complications chroniques liées à l'accumulation du mévalonate sont constatées :

- ataxie cérébelleuse, retard mental
- cataracte, dystrophie rétinienne, atrophie optique
- surdité
- dysmorphie faciale

- retard de croissance staturale
- syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie)

Sur le plan biologique, le syndrome inflammatoire biologique peut être persistant en dehors des crises et on retrouve une élévation des IgA et IgD (même si elle est non spécifique et n'est plus conseillée dans la démarche diagnostique).

❖ Prise en charge thérapeutique :

- Traitement de crises : il est indiqué pour la qualité de vie :

-AINS ou corticothérapie en cure courte avec un succès partiel chez 67% des patients (58)
-si crise invalidante et corticothérapie non efficace en cure courte : l'ANAKINRA peut être envisagé : en effet il a démontré dans une petite cohorte une réduction de 50% de la durée et de l'intensité des crises (59)

- Traitement de fond : en cas de crises fréquentes, de persistance d'une inflammation biologique intercritique ou d'amylose AA :

-biothérapie anti-IL-1 indiquée lorsque surviennent plus de 3 accès inflammatoires en 6 mois (60, 61)

-anti TNF alpha plutôt ETANERCEPT

-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : trois cas rapportés dans la littérature à ce jour (62)

4) Maladie de Still :

❖ Epidémiologie :

Elle touche plus souvent l'adulte jeune avec un âge médian de 36 ans, cependant tous les âges peuvent être concernés. La prévalence est de 0,16 à 1,5 pour 100 000 habitants (63).

❖ Physiopathologie :

Elle est considérée comme la forme adulte de l'arthrite juvénile idiopathique systémique. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été évoquées.

- Syndrome post infectieux :

La Maladie de Still pourrait être déclenchée par une infection virale ou bactérienne. En effet, une étude retrouve une séroprévalence virale significativement plus fréquente parmi les patients atteints de Maladie de Still (48% versus 11%) (64). Le virus de la rubéole est le plus souvent incriminé (65).

- Prédisposition génétique :

Les études immunogénétiques sont discordantes et de faible envergure : certaines ont mis en évidence une fréquence significativement plus élevée des HLA B35 et DR2 dans la Maladie de Still (66, 67). Des polymorphismes du gène de l'IL-18 (68) ont été constatés assez fréquemment, aucun n'a été formellement identifié comme pathogène à ce jour.

- Syndrome cytokinique :

Il existe un profil cytokinique sérique particulier chez les patients atteints de Maladie de Still (69) En effet, les concentrations sériques d'IL-1 β sont mesurables, celles d'IL-18 sont très élevées (66, 70) tout comme celles d'IL-6, interféron gamma et TNF (71). L'IL-18, en particulier, serait à la fois discriminante pour le diagnostic (plus élevée que dans autres rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde et pseudopolyarthrite rhizomélique (72)) et possiblement corrélée à l'activité de la maladie dans certaines études (73). Par ailleurs, plusieurs case reports suggèrent une sécrétion accrue d'IL-1 β dépendante de l'inflammasome NLRP3 (74).

L'activation macrophagique semble être un élément majeur de l'étiopathogénie de la Maladie de Still (Figure 9) : elle atteint son paroxysme lors de la survenue du syndrome d'activation macrophagique encore appelé « orage cytokinique » proche de ce qui est observé au cours des syndromes d'hémophagocytose par déficit de cytotoxicité (75, 76). Par analogie avec ces dernières pathologies, un défaut de cytotoxicité des lymphocytes NK pourrait également être impliqué (77, 78). Par ailleurs, l'élévation sérique du récepteur soluble de l'IL-2 reflète une activation lymphocytaire avec polarisation Th1 (66).

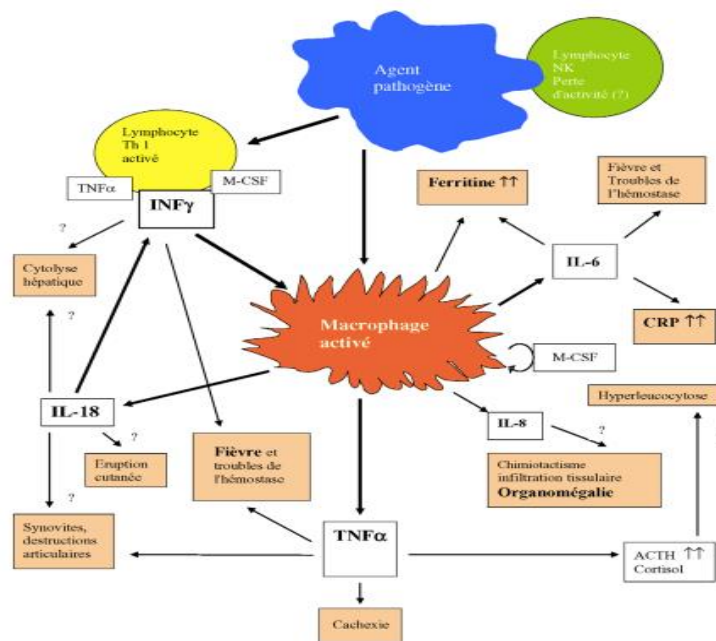


Figure 9 : physiopathologie de la Maladie de Still d'après Arlet (69)

❖ Présentation clinique et paraclinique :

○ Quatre signes cardinaux (79) sont rapportés :

-fièvre quasi constante (95-100%) de type hectique avec des pics journaliers à 39-40°C s'accompagnant parfois de frissons

-rash cutané (60 à 80%) : fugace, concomitant aux pics fébriles, rose saumon, maculopapuleux, non spécifique mais très évocateur

-atteinte articulaire (70 à 100%) : arthralgies d'horaire inflammatoire au niveau des poignets, genoux et chevilles ou arthrites érosives avec carpite fusionnante isolée (80)

-syndrome inflammatoire biologique marqué (90 à 100%) : hyperleucocytose supérieure à 10G/L dont 80% de PNN, augmentation de la CRP

○ D'autres manifestations peuvent survenir (81) :

-odynophagie (70%) : douvent inaugurale liée à une pharyngite aseptique ou à une inflammation des articulations crico-arytenoïdienne, **récurrente lors des rechutes (>60%)** avec examen normal (pas d'angine), prélèvements bactériologiques négatifs

-adénopathies (50%) de volume modéré, superficielles, cervicales, symétriques, parfois profondes ou volumineuses. L'analyse histologique retrouve le plus souvent une hyperplasie folliculaire simple, plus rarement un syndrome proche de Kikuchi avec **adénite nécrosante**.

- splénomégalie (40 %)
- atteinte cutanée : dermographisme, urticaire
- atteinte cardiovasculaire : myocardite, péricardite (16%), hypertension artérielle pulmonaire (rare)
- atteinte pulmonaire : pleurésie (21%), pneumopathie interstitielle diffuse
- atteinte neurologique (rare) : PRESS syndrome, méningite aseptique, encéphalite
- atteinte rénale (rare) : glomérulonéphrite ou tubulopathie
- atteinte ophtalmologique : conjonctivite, uvéite, rétinopathie
- atteinte hépatique : cytolysé hépatique, nécrose hépatique, pseudoangiocholite

○ Sur le plan biologique, plusieurs anomalies sont décrites :

- une hyperferritinémie avec un taux sérique très élevé supérieur aux taux attendus au cours des maladies inflammatoires et des hépatopathies (82)
- ferritine glycosylée effondrée inférieure à 20% (83) même si absence de corrélation entre la ferritinémie et la ferritine glycosylée
- anémie inflammatoire (50-70%), thrombocytose réactionnelle inflammatoire

❖ Diagnostic positif :

Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés (Figure 10) : les plus pertinents sont ceux de Yamaguchi de 1992 avec une sensibilité de 78,57% et une spécificité de 87,14% ou plus récemment ceux de Fautrel avec une sensibilité de 80,5% et une spécificité de 98,4% (84).

Critères majeurs	Critères mineurs	Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre $\geq 39^\circ$ C • Arthralgies • Rash cutané typique • Hyperleucocytose $> 10,000$ et PNN $\geq 80\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pharyngite • Adéno ou splénomégalie • Elévation des enzymes hépatiques • AAN et FR négatifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre $> 39^\circ$ C • Rash typique • Pharyngite • Arthralgie ou arthrite • PNN $> 80\%$ • FG $\leq 20\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Erythème non spécifique • Hyperleucocytose $> 10,000$
<p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'infection (Sepsis, EBV, abcès profond) • Néoplasies (Lymphoproliférations) • Connectivites (PAN) 	<p style="text-align: center;">5 critères ≥ 2 majeurs</p>	<p style="text-align: center;">4 critères majeurs or 3 majeurs + 2 mineurs</p>	
<small>Yamaguchi, J Rheumatol 1992</small>		<small>Fautrel, Médecine 2005</small>	

Figure 10 : critères diagnostiques de la Maladie de Still de Yamaguchi (à gauche) et Fautrel (à droite)

❖ Profils évolutifs :

- Deux formes cliniques sont rapportées, même si elles peuvent se succéder ou s'associer chez le même patient :

-une forme systémique avec fièvre et signes cutanés au premier plan

-une forme articulaire avec arthralgies/arthrites au premier plan mimant une polyarthrite rhumatoïde

- Trois modes évolutifs sont possibles (85) :

-monocyclique (30%) : une seule poussée de plusieurs mois

-polycyclique (30%) : poussées itératives espacées par des intervalles de rémission

-chronique (40%) : avec activité persistante le plus souvent articulaire

❖ Prise en charge thérapeutique :

Un traitement de fond est indiqué afin de prévenir les complications et d'améliorer la qualité de vie des patients (*Figure 11*).

- En première intention :

-corticothérapie à forte posologie 1mg/kg +/- boli avec décroissance avec objectif de 0,1mg/kg à 6 semaines et sevrage à 3 mois. La rémission est obtenue dans 65% des cas (86)

-parfois les biothérapies anti-IL-1 sont proposées d'emblée dans les formes systémiques pures dès le début de la maladie durant la « fenêtre d'opportunité » (87).

- En deuxième intention en cas de corticodépendance (40 à 45% des cas) ou corticorésistance, l'introduction d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur est recommandée :

-anti-IL-1 en première intention si forme systémique avec une réponse complète de 50 à 80% dans les études (87, 88) : ANAKINRA ou CANAKINUMAB

-anti-IL-6 (TOCILIZUMAB) en première intention si forme articulaire ou en deuxième intention si échec anti-IL1 avec rémission à 1 an de 80% (89, 90)

-METHOTREXATE si forme articulaire avec 70% de rémission partielle (86)

- En troisième intention : anti-TNF alpha (91), CICLOSPORINE A, immunoglobulines polyvalentes IV,...

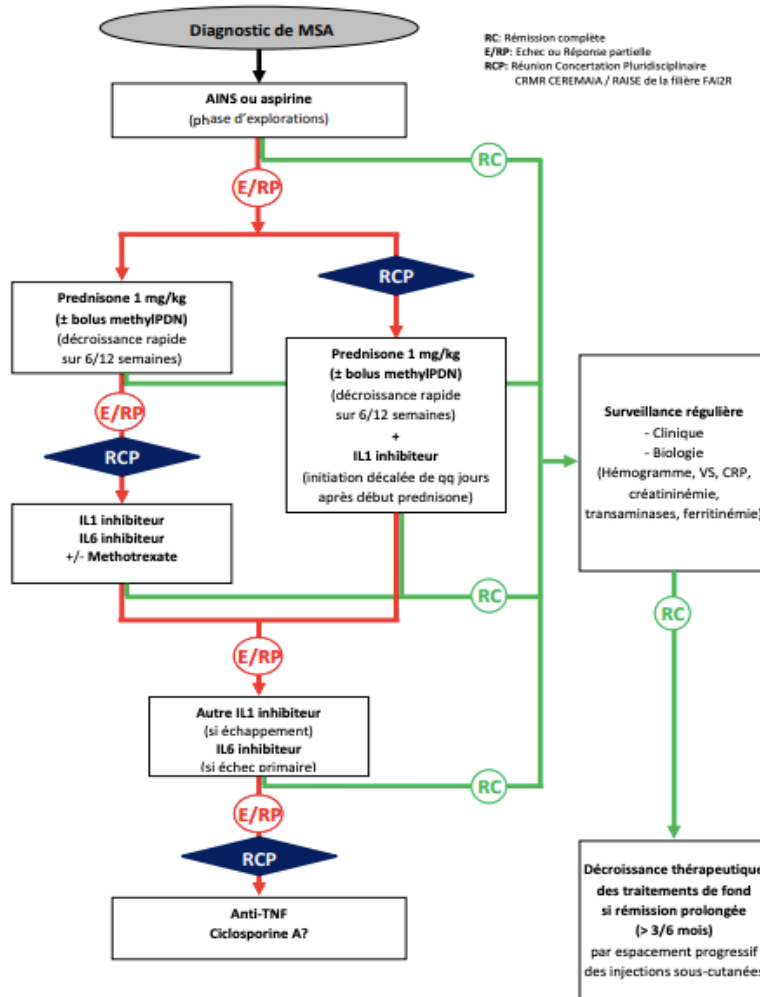


Figure 11 : algorithme de prise en charge de Maladie de Still selon PNDP de 2018 (92)

5) Syndrome périodique associé au récepteur de type 1A du TNF (TRAPS) :

❖ Épidémiologie :

Sa prévalence est très rare : 1 à 9 cas sur un million (93). Il débute en général dans l'enfance mais plutôt tardivement à l'âge de 10 ans.

❖ Physiopathologie : (94, 95)

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique dominante liée à une mutation au niveau du gène TNFRSF1A concernant la partie extracellulaire du récepteur 1 du TNF ce qui aura

plusieurs conséquences :

- majoritairement, anomalie de repliement des TNFR1 mutés entraînant leur maintien dans le reticulum endoplasmique induisant un stress intracellulaire avec activation des voies des JNK kinases et MAP kinases conduisant secondairement à l'activation de NLRP3 avec sécrétion d'IL-1 β
- plus accessoirement, défaut de clivage du récepteur membranaire TNFR1 entraînant une diminution du TNFR1 soluble qui régule le TNF

❖ Clinique (95) :

Le TRAPS est caractérisé par une longue poussée pouvant associer :

- une fièvre durant de 5 jours jusqu'à plusieurs semaines
- un tableau myalgique important, parfois une fasciite ou des ténosynovites, des arthralgies ou arthrites
- une conjonctivite, oedème périorbitaire
- une éruption cutanée variable : plaque de pseudo cellulite avec migration centrifuge (débutant à la racine vers l'extrémité des membres) ou maculaire
- une orchite
- une péricardite

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire biologique important (CRP >100mg/L).

La biopsie musculaire montre un infiltrat monocytaire notamment au niveau des fascias.

❖ Prise en charge thérapeutique : selon PNDS 2018 (96)

Elle vise la qualité de vie du patient et la prévention de l'amylose secondaire.

- Traitement des poussées : il repose sur les AINS et corticoïdes à la demande.
- Traitement de fond :
 - biothérapie **anti IL-1** en première intention avec 75% réponse complète voire 86% dans la cohorte française (97)

-**anti TNF alpha** : efficacité très transitoire et décevante de l'**ETANERCEPT**, en revanche, les anticorps monoclonaux ne doivent pas être utilisés car il existe un risque d'aggravation paradoxale du TRAPS.

-**colchicine** : non efficace

6) PFAPA :

❖ Epidémiologie :

Décrit par Marshall depuis 1987, il s'agit de la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires de l'enfant avec une incidence : 0,25 à 0,5 pour 1000 enfants. C'est également la seule maladie auto-inflammatoire qui guérit avec l'âge : habituellement avant l'adolescence (médiane de guérison à l'âge de 4 ans).

❖ Physiopathologie

Le PFAPA est une maladie auto-inflammatoire sporadique de physiopathologie peu connue. Aucune mutation génétique pathogène n'a été identifiée à ce jour, cependant, la fréquence élevée de variants de gènes de l'inflammasome (notamment MFEV et NLRP3) chez les patients interroge sur une origine génétique (98).

Sur le plan biologique, il existe une élévation sérique des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 bêta, IL-6, TNF-alpha et IL-12p70) et une diminution des cytokines anti-inflammatoires (IL-4), y compris en dehors des épisodes fébriles (99), ce qui traduit une dérégulation du système immunitaire inné.

❖ Clinique :

Le diagnostic s'appuie sur les critères de Marshall modifiés : tous les critères doivent être présents pour retenir le diagnostic (100) :

-fièvre récurrente débutant avant l'âge de 5 ans

-signes cliniques associés en l'absence d'infection ORL haute : aphtes, adénopathies cervicales, pharyngite, angine avec streptotest négatif

-exclusion d'une neutropénie cyclique

-patient asymptomatique en dehors des crises

-courbe de croissance normale

❖ Prise en charge thérapeutique :

Elle n'est pas codifiée (101) et repose sur :

○ Le traitement des crises :

-symptomatique : le PARACETAMOL est inefficace, les AINS peuvent apporter un bénéfice pendant la poussée.

-cure courte de corticothérapie systémique : efficace sur la fièvre dans 63% à 90% (100, 101) des cas mais pas sur les aphtes.

-cure courte d'ANAKINRA (102) : très efficace.

○ Traitement de fond :

-COLCHICINE (103) : sur des études de faible effectif, il semblerait qu'elle permette de réduire la fréquence des crises.

-amygdalectomie : controversé

7)Syndrome de Schnitzler :

❖ Epidémiologie

La prévalence n'est pas connue, 250 cas sont rapportés dans la littérature, principalement européens et le début de la maladie est tardif (à partir de 50 ans).

❖ Physiopathologie :

Une équipe néerlandaise a rapporté un mosaïcisme somatique (notamment au niveau des cellules des lignées myéloïdes) avec mutation NLRP3 au niveau du domaine NACHT tout comme dans les CAPS entraînant une élévation des taux d' IL-1 β et IL-18 (104).

❖ Présentation clinique et paraclinique :

Le syndrome de Schnitzler se présente sous la forme d'un rash cutané urticarien récurrent (100% des cas) exacerbé par le froid associé parfois à une fièvre récurrente (93%), des douleurs osseuses ou articulaires (77%) et un syndrome tumoral (adénopathies et

hépatosplénomégalie dans respectivement 47% et 34% des cas) (105, 106).

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire biologique et une gammopathie monoclonale de type IgM (89%) le plus souvent et la biopsie cutanée retrouve une infiltration par des polynucléaires neutrophiles.

Des critères diagnostiques (Lipsker) ont été développés (107).

❖ Prise en charge thérapeutique (106) :

- En cas d'absence de crises courtes et modérées, sans inflammation biologique persistante : deux alternatives peuvent être envisagées : cure courte d'AINS ou traitement de fond par COLCHICINE ou HYDROXYCHLOROQUINE.
- En cas de retentissement significatif sur la qualité de vie ou d'inflammation biologique persistante : il est licite de proposer un traitement de fond par biothérapie anti-IL-1 de type ANAKINRA en première intention avec bonne efficacité sur les atteintes cutanée et articulaire (108, 109).

8)Péricardite aigue récidivante :

❖ Définition (110) :

Elle se caractérise par la récurrence après une période de 4 à 6 semaines sans symptômes d'une péricardite avec bilan étiologique négatif. Elle complique 20 à 30% des péricardites aiguës de l'adulte et 10% des péricardites aiguës de l'enfant. En revanche, en l'absence d'intervalle libre, la péricardite est considérée « incessante » si la durée des symptômes est inférieure à 3 mois ou « chronique » si la durée est supérieure à 3 mois.

❖ Présentation clinique et paraclinique :

Elle se manifeste par :

-douleur thoracique aigue (rétro-sternale, médiosternale), dyspnée ou oppression thoracique

- fièvre dans 95% des cas
- signes ECG évocateurs (60% des patients)
- syndrome inflammatoire biologique majeur, présent à chaque récurrence
- ETT : visualisation d'une inflammation péricardique même si l'épanchement peut être inconstant (60%)

❖ Physiopathologie :

Plusieurs hypothèses ont été évoquées :

- post infectieuse : avec un trigger viral le plus souvent.
- auto-inflammatoire :

Elle tend à devenir prépondérante depuis les deux dernières décennies. En effet, les sérites sont fréquentes lors des poussées de maladies auto-inflammatoires. Dans une série de 130 cas de péricardite aiguë récidivante, des mutations du gène TNFRSF1A, parfois à faible pénétrance, ont été détectées dans 6% des cas (111). De plus, des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et interféron gamma) ont été détectées dans le liquide péricardique alors qu'elles étaient absentes du sérum (112).

- auto-immune :

Cette piste a été longtemps évoquée en raison d'une fréquence significativement plus élevée des anticorps anti-nucléaires chez les patients avec péricardite récidivante aiguë idiopathique comparativement aux sujets sains (113) : 43,4% versus 9,8%. De plus, la découverte d'auto-anticorps anti-cœur chez certains patients serait un argument supplémentaire (114).

En somme, la péricardite aiguë récidivante est probablement une maladie multifactorielle à la croisée de l'auto-inflammation et de l'auto-immunité telle que le suggère la théorie de McDermott (39).

❖ Prise en charge thérapeutique : selon les recommandations de l'ESC 2015

- Première intention (première poussée ou première rechute) : une bithérapie AINS et COLCHICINE durant trois mois minimum voire six à douze mois lors de la rechute est recommandée d'après les essais CORE (115), CORP (116), CORP-2 (117) : elle permet d'obtenir la rémission dans 80% des cas.
- Deuxième intention : une bithérapie COLCHICINE et corticothérapie à faible posologie doit être envisagée (118).
- Troisième intention :

Une biothérapie anti-IL-1 semble être une alternative de choix chez les patients corticodépendants : ANAKINRA (essai AIRTRIP (119)) ou RILONACEPT (essai RHAPSODY (120)).

En cas d'échec, l'AZATHIOPRINE (121) ou les immunoglobulines polyvalentes intraveineuse ont un intérêt dans les péricardites aiguës récidivantes réfractaires.

- Quatrième intention : en dernier recours, la chirurgie de type péricardectomie sera proposée (122).

➤ **Complications :**

❖ Amylose AA (123):

- Définition :

Elle résulte de dépôts amyloïdes de fragments de la protéine AA au niveau viscéral suite à clivage de la protéine SAA. Elle est secondaire à une inflammation chronique entraînant un taux élevé plasmatique de SAA.

- Épidémiologie dans les maladies auto-inflammatoires :
-FMF : avant l'utilisation de la COLCHICINE, sa prévalence était très élevée (26,5 à 28 %) (124)

-CAPS : 86 cas sont rapportés dans la littérature (125) avec par ordre croissant de fréquence : CINCA (2%), FCAS (10%) et Mücke Wells (70%).

-Still : 19 cas sont décrits dans la littérature (126)

- Clinique : le plus souvent découverte fortuite :

-atteinte rénale : la plus fréquente. Il existe deux types d'atteintes :

- la forme glomérulaire (127) : entraînant d'abord une protéinurie, puis dans un délai de 2 à 10 ans, un syndrome néphrotique et enfin, une insuffisance rénale chronique terminale
- la forme vasculaire non protéinurique (128)

Son évolution est non linéaire : en présence d'une inflammation élevée, une néphropathie glomérulaire brutale (orage amyloïde) peut apparaître.

-atteinte digestive (129) pouvant se manifester par des diarrhées chroniques, douleurs abdominales, syndrome de malabsorption,...

-atteinte endocrinienne : insuffisance surrénalienne, goître thyroïdien avec hypothyroïdie

-système hématopoïétique : splénomégalie (précoce mais asymptomatique)

-cardiaque (130) : très rare (<10%) de type cardiomyopathie infiltrante

Il n'existe jamais d'atteinte du système nerveux périphérique (contrairement à l'amylose AL).

- Facteurs de risque d'amylose AA dans les maladies auto-inflammatoires : plusieurs ont été identifiés :

-l'absence d'accès aux thérapeutiques (COLCHICINE notamment pour les FMF)

-une mauvaise observance thérapeutique

-le pays d'origine (Arménie, Turquie, Arabie) (131)

-génotype M694V pour la FMF (132), génotype R260W dans les CAPS (125)

-génotype SAA 1.1 homozygote (133, 134)

- Pronostic :

Il est médiocre en cas d'insuffisance rénale chronique terminale (en dialyse comme en

transplantation rénale) en raisons de complications infectieuses et cardiaques (135, 136).

Parmi la cohorte de FMF, avant la généralisation d'un traitement de fond par COLCHICINE, 90% des patients avec amylose AA décédaient avant l'âge de 40 ans (134), depuis la COLCHICINE et les biothérapies anti-IL-1, la mortalité a diminué.

Parmi la cohorte de CAPS, 36 patients sur 86 (41%) sont décédés de complications d'amylose mais aucun n'avait été traité par biothérapie anti-IL-1 (135).

- Dépistage : il est recommandé :

-de manière systématique : bandelette urinaire ou ratio protéinurie sur créatininurie une fois par an

-en cas de crises fréquentes ou d'inflammation persistante, il peut être proposé plus fréquemment

- ❖ Syndrome d'activation macrophagique secondaire :

- Physiopathologie :

Un trigger, le plus souvent viral, entraîne une activation des cellules dendritiques, via les récepteurs TLR (un modèle expérimental a mis en évidence l'implication du TLR9 par exemple (137)) ainsi que des lymphocytes T8 et NK qui vont secondairement activer les monocytes/macrophages via la production d'interféron gamma (138). Secondairement, on note un défaut transitoire de cytotoxicité des lymphocytes T8 et NK responsable d'une stimulation antigénique persistante et d'un entretien anormal de la réponse inflammatoire (139). Il en résulte :

-un orage cytokinique pro-inflammatoire avec production d'IL-1, IL-18, IL-6 et TNF responsables de la fièvre, pancytopenie, cytolyse hépatique et hypertriglycémie (140, 141)

-une prolifération macrophagique avec infiltration tissulaire entraînant une organomégalie

- Epidémiologie dans les maladies auto-inflammatoires :

-Dans la Maladie de Still : sa fréquence clinique est aux alentours de 12-15% (142), infraclinique 25-40% par exemple, dans l'étude de *Min*, 25% des patients ont des images d'hémophagocytose médullaire (143).

-Dans les inflammasomopathies liées à NLRC4, une revue de la littérature retrouve une fréquence totale de 27% dont 87% en cas de phénotype 1 (144, 145).

-Il peut survenir dans les MKD (57), les CAPS et les TRAPS, il est exceptionnel dans les FMF.

- Pronostic : il est sombre avec un taux de mortalité élevé.

-Dans la Maladie de Still :

- dans la série française de *Hot* (142) : 25% de séjour en Réanimation, 25% de rechute, pas de décès
- dans la série française de *Arlet* (146) : 1 décès sur 6 patients

-2 sur 5 patients avec inflammasomopathie liée à NLRC4 ayant présenté un syndrome d'activation macrophagique sont décédés en France (145).

❖ Lésions viscérales chroniques :

Elles sont nombreuses et ont un retentissement majeur sur les performances scolaires, professionnelles et sur la qualité de vie.

- Atteintes neurosensorielles :

-surdité dans les CAPS (52) et MKD

-c civit  dans les CAPS par atrophie optique le plus souvent (51) et MKD par rétinopathie (57)

-ataxie cérébelleuse dans les MKD (57)

- pilepsie dans les CAPS ou MKD

-déficit intellectuel dans les CAPS et MKD

- Séquelles cardiaques post myocardite dans la Maladie de Still (147)

- Péritonite encapsulée chronique dans la FMF pouvant se compliquer de mésothéliome (148)

- Néphropathies non amyloïdes notamment dans la FMF (149) : néphropathie à IgA, glomérulonéphrite mésangiale, hyalinose segmentaire et focale, néphroangiosclérose,...
- Hépatopathies chroniques (NASH et cirrhose cryptogénique) corrélées à l'inflammation chronique dans la FMF (150)
- Séquelles articulaires dans les CAPS avec les arthropathies déformantes des genoux, dans les FMF avec notamment les coxites (151) et dans les Still avec la carpite fusionnante (80)

IV) Les biothérapies anti-interleukine 1 :

1) ANAKINRA (152) :

❖ Pharmacodynamie :

Il s'agit d'un analogue recombiné de l'IL-1Ra naturel non glycosylé, produit par E.Coli (différence entre deux molécules : une seule méthionine en aminoterminal). Cette protéine recombinée est constituée de 153 acides aminés avec un poids moléculaire de 17kDa.

Il entraîne une neutralisation de l'activité de l'IL-1 α et IL-1 β par compétition au niveau du récepteur IL-1R1. En effet, il se lie à l'IL1-R1 avec une plus grande affinité (compétition) et en bloquant le recrutement d'IL-1RAcp, corécepteur nécessaire pour la transduction du signal IL-1/IL-1R1 au niveau intracellulaire (*Figure 12 (153)*).

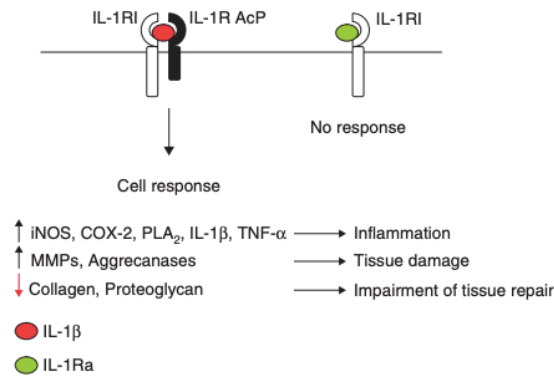


Figure 12 : mécanisme d'action de l'ANAKINRA

❖ Composition : elle est détaillée dans le tableau suivant :

100 mg d'anakinra
1,29 mg d'acide citrique, anhydre
5,48 mg de chlorure de sodium
0,12 mg d'EDTA disodique, dihydraté
0,70 mg de polysorbate 80
Eau injectable pour obtenir 0,67 ml

❖ Pharmacocinétique :

- Absorption : après une injection sous-cutanée en bolus, la biodisponibilité absolue est de 95% chez les sujets sains. Les concentrations maximales d'ANAKINRA dans le plasma sont observées trois à sept heures après l'injection pour une posologie de 1 à 2mg/kg. La durée de vie terminale est courte de l'ordre de quatre à six heures. Aucune accumulation de concentration plasmatique d'ANAKINRA n'a été observée dans les études.
- Distribution : elle s'effectue dans un volume correspondant au volume plasmatique, suivi d'un volume de distribution à l'état d'équilibre similaire au volume de l'eau extracellulaire. La distribution dans le fluide céphalorachidien a été démontrée ce qui confirme le passage de la barrière hémato-encéphalique (154).
- Elimination : durant les études pré-cliniques, l'élimination de l'ANAKINRA est rénale à la fois par filtration glomérulaire et métabolisme tubulaire. Après une seule

administration intraveineuse d'ANAKINRA à des posologies de 1 à 2 mg/kg chez des sujets sains, les valeurs de clairance plasmatique étaient indépendantes des doses et variaient de 132 à 171 ml/min, soit plus élevées que l'estimation de la vitesse de filtration glomérulaire (155). Il n'a pas été mis en évidence d'autre mécanisme de clairance.

- Populations spécifiques : une analyse de pharmacocinétique de population a été réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :

-âge et genre : après correction par la clairance de la créatinine et le poids corporel, le genre et l'âge ne sont plus des facteurs significativement associés à la clairance plasmatique moyenne de l'ANAKINRA

-insuffisance hépatique : après administration intraveineuse d'ANAKINRA à 1 mg/kg à 12 patients présentant une dysfonction hépatique (cirrhose Child B), une réduction de la clairance plasmatique de 30 % a été observée par rapport aux sujets sains, cependant elle est associée à une légère réduction des estimations de clairance de la créatinine au sein de cette population.

-insuffisance rénale : il existe une diminution de 70 à 75 % de la clairance plasmatique moyenne de l'ANAKINRA chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale pré-terminale à terminale. Moins de 2,5 % de la dose de l'ANAKINRA administrée est éliminée par hémodialyse ou dialyse ambulatoire péritonéale continue.

- Etudes de toxicité pré-cliniques chez les rats et les singes :

-une néphropathie progressive chronique a été observée chez les rats après six mois de traitement pour des posologies de 200mg/kg/jour

-aucune toxicité sur la reproduction n'a été observée pour des doses maximales de 200mg/kg/jour

-aucune mutagénicité n'a été observée pour des doses maximales de 200mg/kg/jour

-pas d'effet inhibiteur observé sur la réponse immunitaire humorale et cellulaire

❖ Indications :

L'ANAKINRA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM ou EMA) pour les pathologies suivantes (156) :

- polyarthrite rhumatoïde (2001) : en association à d'autres DMARD tels que le METHOTREXATE en deuxième intention en cas d'une réponse insuffisante au METHOTREXATE et contre-indication des anti-TNF.
- syndromes périodiques associés à la cryopyrine (2013) : à partir de l'âge de 8 mois et plus, en première intention dès le diagnostic pour les syndrome de CINCA/NOMID et Mücke Wells, en cas de FCAS sévère non limité à l'urticaire au froid
- arthrite juvénile idiopathique systémique/Maladie de Still de l'adulte (2019) : en monothérapie ou associé à d'autre DMARD, cas de manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.
- Fièvre Méditerranéenne Familiale (2020) : en cas de résistance, intolérance ou contre-indication de la COLCHICINE.

❖ Contre-indications :

- hypersensibilité aux protéines dérivées d'E.Coli ou à un autre constituant
- neutropénie inférieure à 1G/L

❖ Précautions d'emploi :

- Insuffisance rénale : il n'existe pas d'adaptation posologique systématique à la fonction rénale, cependant, il faut l'utiliser avec précaution en cas de clairance inférieure à 60mL/min et en cas d'insuffisance rénale chronique terminale : la posologie de 100mg un jour sur deux peut être envisagée. Son utilisation reste possible en dialyse.
- Insuffisance hépatocellulaire : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Chez les personnes âgées de plus de 65 ans : la tolérance est identique selon une étude pivot réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

- Peu de données chez la femme enceinte ou durant l'allaitement (lors des études précliniques : pas de toxicité sur le développement embryofœtal) donc par précaution, il est recommandé d'éviter l'ANAKINRA dans ces situations sauf si nécessaire.
- Asthme : l'expérience cumulée des essais cliniques de la polyarthrite rhumatoïde a révélé que l'incidence des infections graves était plus élevée dans le sous-groupe asthme (4,5% versus 0%). Ainsi un asthme doit être pris en charge avant de débiter un traitement par ANAKINRA.
- Contre-indication des vaccins vivants.

❖ Posologie :

- Polyarthrite rhumatoïde : la posologie recommandée est une injection sous-cutanée quotidienne de 100mg par jour.
- CAPS : la dose de départ recommandée est de 1 à 2mg/kg/jour puis ajustement par paliers de 0,5 à 1 mg/kg. La dose d'entretien habituelle est de 3 à 4 mg/kg/jour, et peut être augmentée jusqu'à un maximum de 8 mg/kg/jour pour contrôler une inflammation active, cependant peu de données sont disponibles pour les doses supérieures à 5 mg/kg/jour. L'administration recommandée est toujours une injection par jour à la même heure.

❖ Effets indésirables :

Les premiers effets indésirables ont été déclarés durant les essais cliniques randomisés et contrôlés de grande taille (essais 0560 (157), 960180 (158), 990145 et 990757 (159)) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (2261 patients exposés) puis d'autres effets ont été rapportés dans les études d'extension et registres de surveillance (160).

Ils sont récapitulés dans le *Tableau 3* :

- cutanés :
 - réactions au point d'injection (très fréquent) : l'incidence lors des études pivots était de 60 à

80%. Leur survenue est précoce (dans les quatre premières semaines de traitement) et dure généralement de 14 à 28 jours. Plusieurs types de réactions ont été rapportés : érythème, prurit, douleurs,... Dans les études pivots, le taux global d'abandon pour cette manifestation est de 6%.

La prise en charge durant les essais a consisté en l'administration d'anti-histaminiques, de corticoïdes topiques ou plus rarement oraux.

-allergie incluant anaphylaxie, angioedème, urticaire (peu fréquent), rash (peu fréquent)

- système nerveux : céphalées (très fréquent)

- troubles métaboliques :

 - prise pondérale

 - hypercholestérolémie (très fréquent) : dans les études cliniques : augmentation de 2,4 à 5,3% du taux de cholestérol dans les deux semaines après le début du traitement par ANAKINRA sans relation dose-réponse et augmentation totale de 10 à 24% à l'issue de 24 semaines de traitement.

- infections :

Elles sont le plus souvent bactériennes de type cellulite/pneumopathie/infection ostéoarticulaire (fréquent) ou virales notamment gastroentérites et rhinopharyngites (fréquent), plus rarement opportunistes. Sur l'ensemble des études pivots, l'incidence des infections graves a été de 1,7 % sous ANAKINRA, contre 1,0 % sous placebo : l'infection n'a pas conduit à un arrêt du traitement chez la majorité des patients. Aucun décès dû à un épisode infectieux grave n'a été signalé au cours des études. Dans des études ouvertes d'extension, la fréquence globale des infections graves est restée stable au cours du temps et a été comparable à celle observée dans les études contrôlées. Depuis la mise sur le marché, de rares cas d'infections opportunistes ont été rapportées (fongiques, virales ou mycobactéries).

- hématologique :

 - neutropénie (fréquent) : dans des études contrôlées par placebo, 8% des patients ont présenté une neutropénie et neuf patients soit 0,4 % une neutropénie inférieure à 1G/L. Aucun de ces patients n'a contracté d'infection grave associée à cette neutropénie. Pas de relation observée entre la dose administrée et la survenue d'une neutropénie. Dans

l'essai NOMID : 1 patient neutropénique a contracté deux infections (voies aériennes supérieures et otite).

-thrombopénie (fréquent) retrouvée chez 1,9% des patients mais majoritairement de grade 1-2 (supérieure à 75G/L) dans les études. Concernant les expériences après commercialisation, quelques thrombopénies sévères inférieures à 10G/L ont été rapportées.

-syndrome d'activation macrophagique (1 cas durant l'étude pivot NOMID)

- hépatobiliaire : cytolyse hépatique (peu fréquent)
- néoplasie : incidence accrue de lymphome chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde en comparaison à la population générale d'après la base de données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) du National Cancer Institute. Toutefois, le rôle de l'ANAKINRA dans l'apparition d'un cancer reste inconnu. L'incidence globale des autres cancers est similaire à celle attendue en population générale.

	Patients traités par KINERET^{MD} (%) N = 1 565	Patients recevant un placebo (%) N = 733
Troubles généraux et touchant le point d'administration		
Réactions au site d'injection	70,8	28,5
Symptômes pseudo-grippaux	5,9	5,5
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	5,9	6,4
Exacerbation de la PR	19,3	28,9
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	13,8	16,6
Sinusite	6,9	6,7
Troubles du système nerveux		
Céphalées	11,6	9,0
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	5,2	4,8
Nausées	8,4	6,7
Diarrhée	6,9	5,2

Tableau 3 : résumé des effets indésirables signalés chez $\geq 5\%$ des patients traités par KINERET lors des études cliniques pivots à la posologie de 100mg/jour

❖ Immunogénicité :

Les études pivots retrouvent le développement d'anticorps anti-ANAKINRA chez 50 à 60%

des patients après un traitement de 36 mois à posologie de 100mg/jour et chez 3 % des patients, ces auto-anticorps ont un effet neutralisant. Cependant, ils sont le plus souvent transitoires et aucune corrélation entre leur détection et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables n'a été relevée. De plus, l'incidence de ces auto-anticorps varie en fonction du traitement des échantillons, de la sensibilité de la méthode, des traitements associés et de la maladie sous-jacente.

❖ Interactions médicamenteuses :

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'homme.

○ METHOTREXATE :

Une étude pré-clinique d'interaction toxicologique et toxicocinétique réalisée chez le rat n'a pas révélé de modification du profil toxicologique ou pharmacocinétique du METHOTREXATE sous l'influence de ANAKINRA.

○ Biothérapies anti-TNF :

Dans l'étude de *Genovese* (161), il existe une augmentation de la fréquence des infections graves en cas d'administration concomitante d'ETANERCEPT et ANAKINRA : quatre cas de pneumopathies bactériennes dont un décès (chez un patient atteint de fibrose pulmonaire) et quatre cas de cellulites. On note également un surrisque de neutropénie inférieure à 1G/L en cas d'association des deux biothérapies ; un patient neutropénique a contracté une infection.

○ Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 :

Les enzymes du cytochrome P450 sont neutralisées par les cytokines pro-inflammatoires en cas d'inflammation chronique (162). Ainsi, la restauration de l'activité du cytochrome P450 est possible en cas de traitement par ANAKINRA. Dans ce cas, il paraît judicieux de monitorer régulièrement les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 à index thérapeutique étroit (tels que les AVK) à l'initiation et à l'arrêt d'ANAKINRA.

- Autres médicaments :

Les essais cliniques réalisés n'ont pas retrouvé d'interactions médicamenteuses entre l'ANAKINRA et d'autres médicaments tels que les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticostéroïdes et les sDMARD tels que l'HYDROXYCHLOROQUINE, la SULFASALAZINE, le LEFLUNOMIDE et l'AZATHIOPRINE.

❖ Administration et conservation :

Les points d'injection recommandés sont : la face postérieure du bras, l'abdomen, le haut des cuisses et les quadrants supéro-externes des fesses.

L'ANAKINRA doit être conservé à l'abri de la lumière à des températures comprises entre 2 et 8 °C.

❖ Conditions de prescription :

En France, il s'agit d'un médicament d'exception inscrit sur liste I. Sa prescription initiale doit être hospitalière et son renouvellement est réservé aux internistes ou aux rhumatologues.

❖ Prix : 11680 euros par an.

2) CANAKINUMAB (163) :

❖ Pharmacodynamie :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal génétiquement modifié entièrement humain de sous-type IgG1 kappa anti-IL-1 β . Il est exprimé par une lignée cellulaire SP2/0-Ag14 de souris. Il se compose de deux chaînes lourdes de 447 (ou 448) résidus et de deux chaînes légères de 214 résidus ; sa masse moléculaire est de 145 kDa.

Le CANAKINUMAB se lie à l'IL-1 β avec un effet neutralisant (164) : ainsi, il inhibe l'interaction de IL-1 β avec le récepteur IL-1R1 mais aussi la liaison de l'IL-1 β avec le

récepteur IL-1R2.

Le CANAKINUMAB n'interagit pas avec l'IL-1 α dont l'effet biologique pro-inflammatoire demeure. Il n'interagit pas non plus avec l'IL1-Ra ni aucun autre membre de la superfamille des IL-1 tels que l'IL-18 ou l'IL-33.

- ❖ Composition: le médicament comporte en plus du principe actif des excipients détaillés ci-dessous :

Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Solution pour injection de 150 mg/ 1mL	Mannitol, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

- ❖ Pharmacocinétique :

Les propriétés pharmacocinétiques sont communes aux différentes pathologies (CAPS, MKD, TRAPS, FMF, AJs/maladie de Still).

- Absorption : la biodisponibilité absolue du CANAKINUMAB administrée par voie sous-cutanée est estimée à 66 %. La concentration plasmatique maximale s'obtient, chez les adultes atteints d'un CAPS, environ 7 jours après l'administration d'une dose de 150 mg par voie sous-cutanée et la demi-vie moyenne est de 26 jours.
- Distribution : le volume de distribution varie selon le poids corporel : il est estimé à 6,2 litres chez un patient type atteint de CAPS et pesant 70 kg, à 5 litres chez un patient atteint d'un syndrome de fièvre périodique (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) et pesant 55 kg, tandis qu'il est estimé à 3,2 litres chez un patient atteint d'AJs et pesant 33 kg.
- Élimination : la clairance varie selon le poids corporel : elle est estimée à 0,17 L/jour chez un patient type atteint de CAPS et pesant 70 kg, à 0,14 L/jour chez un patient atteint d'un syndrome de fièvre périodique (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) et pesant 55 kg, et à 0,11 L/jour chez un patient atteint d'AJs et pesant 33 kg.

- Populations spécifiques :
 - âge et genre : aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ni à l'âge n'a été observée après ajustement selon le poids corporel
 - insuffisance rénale : aucune étude disponible
 - insuffisance hépatique : aucune étude disponible

- Etudes de toxicité pré-cliniques chez les souris et les ouistitis :
 - aucune toxicité sur la reproduction n'a été observée pour des concentrations plasmatiques 42 à 104 fois supérieures à celles observées aux posologies utilisées en pratique clinique
 - un retard de développement du squelette de fœtus des ouistitis a été observée pour des doses 23 fois plus élevées que celle recommandée chez l'humain
 - aucune étude sur la mutagénicité n'a été réalisée
 - pas d'effet inhibiteur observé sur la réponse immunitaire humorale et cellulaire

❖ Indications :

Le CANAKINUMAB détient une autorisation de mise sur le marché (AMM ou EMA) pour les pathologies suivantes (165) :

- Syndromes périodiques associées à la cryopyrine en traitement de fond depuis 2009 : à partir de l'âge de 4 ans et élargissement depuis 2014 à partir de l'âge de 2 ans.

- Arthrite juvénile idiopathique systémique depuis 2009 : à partir de l'âge de 2 ans, en monothérapie ou associé à d'autre DMARD, cas de manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.

- Goutte en traitement de crise cas de contre-indication à la COLCHICINE et mauvaise tolérance de la corticothérapie depuis 2013

- Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS) depuis 2016 : en traitement de fond dans le cadre de formes sévères avec fréquents accès fébriles ou de persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique.
- Déficit en mévalonate kinase depuis 2016 : en traitement de fond dans le cadre de formes sévères avec fréquents accès fébriles ou une persistance d'un syndrome inflammatoire biologique chronique.
- Fièvre Méditerranéenne Familiale depuis 2016 : en traitement de fond en cas de résistance à la COLCHICINE (en monothérapie ou en association à la COLCHICINE)
- Maladie de Still de l'adulte depuis 2016 : en monothérapie ou associé à d'autre DMARD, cas de manifestations systémiques actives d'une intensité modérée à sévère de la maladie, ou en cas d'activité persistante de la maladie après un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des glucocorticoïdes.

❖ Contre-indications :

- Hypersensibilité au CANAKINUMAB ou un des excipients
- Infections graves évolutives
- Neutropénie

❖ Précautions d'emploi :

- Personnes âgées de plus de 65 ans : elles étaient sous-représentées dans les essais cliniques, par conséquent, leur profil de tolérance est inconnu. Cependant, aucun ajustement de posologie n'est toutefois recommandé.
- Enfants de moins de 2 ans : en raison d'un manque de données cliniques, le traitement par CANAKINUMAB n'est pas recommandé. Cependant, dans l'étude D2307 (166), essai clinique ouvert chez 17 CAPS dont 6 enfants âgés de moins de 2 ans, le profil d'effets indésirables était comparable dans le groupe 0 à 2 ans versus 2 à 4 ans.

- Femmes enceintes : aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de CANAKINUMAB chez des femmes enceintes, par conséquent, il n'est pas recommandé (nécessité d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer durant le traitement et jusqu'à trois mois après la dernière injection). Dans les études pré-cliniques chez le singe, il pourrait y avoir une diminution de la fertilité (diminution de la taille de la portée). De plus, il existe un passage de la barrière foeto-placentaire dans les études pré-cliniques, par conséquent, lorsque le fœtus a été exposé au CANAKINUMAB in utero, il est recommandé de ne pas utiliser de vaccins vivants dans les 16 semaines suivant la dernière injection de CANAKINUMAB.
- Allaitement : en raison de l'absence de donnée clinique disponible, il est déconseillé d'allaiter en cas de traitement par CANAKINUMAB. Dans les études pré-cliniques chez les souris, il existe un passage dans le lait maternel sans effet indésirable relevé.
- Insuffisance rénale : aucune étude n'a été réalisée, cependant aucun ajustement posologique n'est recommandé.
- Insuffisance hépatique : aucune étude n'a été réalisée.
- Dépistage d'une tuberculose latente ou évolutive avant le début du traitement.
- Contre-indication des vaccins vivants.

❖ Posologie :

- CAPS (*Figure 13*) :

La dose initiale recommandée de CANAKINUMAB est une injection sous-cutanée de :

-150mg si le poids est supérieur à 40kg

-2mg/kg si le poids est entre 15 et 40kg

Si la réponse clinique à 7 jours est satisfaisante, on poursuit la dose d'entretien identique toutes les 8 semaines.

Si absence de réponse clinique à 7 jours, on peut augmenter la dose de 150mg ou 2mg/kg avec une période d'observation de 7 jours jusqu'à un maximum de 600mg si poids supérieur à 40kg ou 8mg/kg si poids entre 15 et 40kg. Une fois la dose optimale trouvée, il faut l'administrer toutes les 8 semaines.

Adultes et enfants de 2 ans ou plus pesant au moins 15 kg

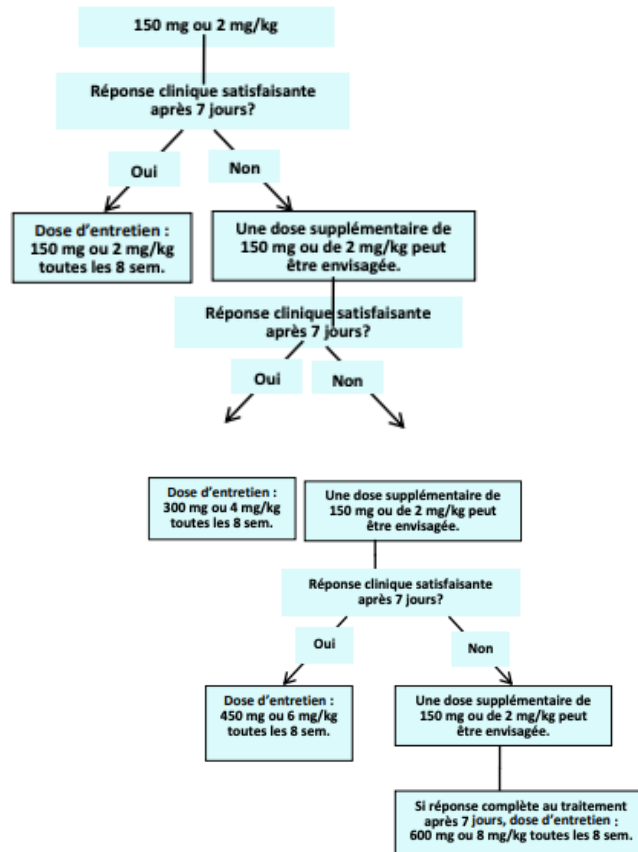


Figure 13 : algorithme d'initiation du CANAKINUMAB dans les CAPS

○ TRAPS/MKD/FMF :

La dose initiale recommandée de CANAKINUMAB est une injection sous-cutanée de :

- 150mg si le poids est supérieur à 40kg
- 2mg/kg si le poids est entre 15 et 40kg

Si la réponse clinique à 7 jours est satisfaisante, on poursuit la dose d'entretien identique toutes les 4 semaines. Si absence de réponse clinique à 7 jours, une deuxième dose de 150mg ou 2mg/kg peut être administrée. Si l'efficacité est obtenue, on maintiendra la dose d'entretien de 300mg ou 4mg/kg toutes les 4 semaines.

- AJs/Maladie de Still de l'adulte :

La dose initiale recommandée de CANAKINUMAB est une injection sous-cutanée de 4mg/kg (jusqu'à un maximum de 300mg) toutes les 4 semaines.

❖ Effets indésirables :

Les premiers effets indésirables ont été déclarés durant les essais cliniques :

-essai pivot de phase III D2304 (167) puis cinq essais A2102 (168), D2306 (169), D2308 (170) et D2201 (171) chez des patients atteints de CAPS avec 194 patients exposés.

-essai pivot de phase III N2301 (172) chez les patients atteints de TRAPS/MKD/FMF avec 169 patients exposés.

-essais de phase III β SPECIFIC 1 G2305 (173) et β SPECIFIC 2 G2301 (174) chez les patients atteints d'AJs avec 201 patients exposés.

-essai contrôlé GDE01T (175) chez les patients atteints de Maladie de Still : 36 patients exposés.

Ils sont récapitulés dans les tableaux en annexes.

- Infections : bactériennes, virales (rhinopharyngites, infections des voies aériennes supérieures), aucune infection opportuniste déclarée

-Parmi les CAPS : parmi 194 enfants, 12 infections soit 6,2% sont survenues : 3 cas de pneumonie, un cas d'abcès abdominal survenu après une appendicectomie, une bronchite, une cellulite, une amygdalite chronique, une infection des voies respiratoires inférieures, une bactériémie et une amygdalite. Des infections graves ont été observées chez 28,6 % des sujets du groupe d'âge de 2 à 3 ans et chez 21,4 % des sujets du groupe d'âge de 4 à 11 ans, comparativement à 2,7 % des patients adultes présentant des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). La gravité du phénotype et de la maladie chez les jeunes enfants pourrait expliquer en partie cette différence. Le traitement prolongé n'a pas influé sur le type ni la fréquence d'effets indésirables et l'infection a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez un patient.

-Parmi les TRAPS/MKD/FMF, 72 patients ont présenté des infections incluant rhinopharyngite (10,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (7,1 %), rhinite

(5,3 %), gastroentérite (3,0 %) et pharyngite (3,0 %). Des infections graves (telles que pneumonie, pharyngite, pharyngoamygdalite) ont été observées chez 2,4 % des patients. Aucune différence significative entre les cohortes n'a été observée.

-Parmi les AJIs/Still : 30 à 55% des patients ont présenté une infection, 2 infections graves soit 4% ont été signalées (une infection respiratoire et une otite).

- Système nerveux :

-Vertiges : rapportés chez 20 patients soit 10,3% dans les essais sur les CAPS (fréquent) et 2 patients soit 1,2% dans l'essai TRAPS/MKD/FMF.

-Céphalées : rapportées chez 30 patients soit 17,8% dans l'essai TRAPS/MKD/FMF et 4,7 à 13% dans les études d'AJIs.

- Cardiovasculaire : hypertension artérielle rapportée chez 7 patients soit 3,7% parmi les cinq essais des CAPS dont 4 patients nécessitant l'introduction ou l'adaptation d'un traitement anti-hypertenseur et 2 patients soit 1,1% dans les essais AJIs.

- Réactions d'hypersensibilité : aucune réaction anaphylactoïde ni anaphylactique n'a été décrite durant les essais cliniques des CAPS ni dans les essais AJIs.

- Hématologiques :

-neutropénie : 11 patients ont présenté une neutropénie supérieure au grade 2 dans l'essai TRAPS/MKD/FMF, 3 patients soit 6% dans l'essai AJIs dont une de grade 4.

-thrombopénie : 28 patients soit 14,4% lors des essais sur les CAPS dont un patient avec une complication liée à la thrombopénie, 1 patient avec présenté une thrombopénie supérieure au grade 2 dans l'essai TRAPS/MKD/FMF, 3 patients avec thrombopénie supérieure au grade 2 dans l'essai AJIs.

-syndrome d'activation macrophagique : 11 cas ont été rapportés dans les essais cliniques chez des patients traités pour une arthrite juvénile idiopathique systémique.

-augmentation des taux moyens d'hémoglobine

- Réactions au point d'injection :

-Parmi les CAPS : au cours de l'étude D2304 (167), 3,35 patients ont présenté une réaction au point d'injection d'intensité légère à modérée. Dans les cinq essais cliniques, aucune réaction grave n'a été signalée et aucun n'a justifié un arrêt du traitement.

-Parmi les TRAPS/MKD/FMF, 10,1% des patients ont présenté une réaction au point d'injection.

○ Hépatobiliaires : les troubles sont

-cytolyse hépatique : 26 (13,5%) patients de la population CAPS ont présenté une cytolyse hépatique dont 4 (2,1%) supérieure à cinq fois la normale et 2 patients dans l'essai AJIs ont présenté une cytolyse supérieure à trois fois la normale.

-cholestase ictérique : 9 patients de la population CAPS ont présenté une cholestase à 1,5 fois la normale.

○ Fièvre :

-36 patients soit 21,3% dans l'essai TRAPS/MKD/FMF

-4,7 à 14% des patients dans les essais AJIs

○ Troubles digestifs :

-dans l'essai TRAPS/MKD/FMF : 22 patients soit 13% ont rapporté des diarrhées et 21 patients soit 12,4% des douleurs abdominales.

-dans les essais AJIs : 2 à 9,6% des patients ont rapporté des diarrhées et 4,7 à 12% des douleurs abdominales

○ Dyslipidémie

○ Hyperplasie des organes lymphoïdes :

-10 patients soit 5,9% dans l'essai TRAPS/MKD/FMF

-2 patients soit 4% dans les essais AJIs

○ Néoplasie : 2,3 à 4% dans les essais AJIs (papillome cutané, néoplasme bénin de la thyroïde).

❖ Immunogénicité

Des anticorps anti-CANAKINUMAB ont été mis en évidence respectivement chez 1,5% et 3% des patients traités pour un CAPS et AJIs, cependant, leur activité neutralisante n'a pas été prouvée. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'apparition des

anti-CANAKINUMAB et la réponse clinique ou la survenue d'effets indésirables. Leur détection dépend des médicaments concomitants, des maladies sous-jacentes, du traitement des échantillons, de la sensibilité de la méthode et de la présence d'autres anticorps anti-médicaments.

En revanche, aucun anticorps anti-CANAKINUMAB n'a été détecté chez les patients avec TRAPS, MKD ni FMF.

❖ Interactions médicamenteuses :

- Autres biothérapies anti-IL-1 : aucune étude n'a été menée mais l'emploi concomitant de CANAKINUMAB et autre biothérapie anti-IL-1 n'est pas recommandée.
- Biothérapies anti-TNF : l'administration concomitante avec le CANAKINUMAB n'est pas recommandée au vu du surrisque infectieux de l'association ANAKINRA et ETANERCEPT (161).
- Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 :

Les enzymes du cytochrome P450 sont neutralisées par les cytokines pro-inflammatoires en cas d'inflammation chronique (162). Ainsi, une restauration de l'activité du cytochrome P450 est possible en cas de traitement par CANAKINUMAB. Dans ce cas, il paraît judicieux de monitorer régulièrement les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 à index thérapeutique étroit (tels que les AVK) à l'initiation et à l'arrêt du CANAKINUMAB.

❖ Administration et conservation :

Les fioles de CANAKINUMAB doivent être conservées à une température comprise entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière.

❖ Prescription :

En France, il s'agit d'un médicament d'exception inscrit sur liste I. Sa prescription initiale

doit être hospitalière et son renouvellement est réservé aux pédiatres, internistes, rhumatologues et dermatologues.

❖ Prix : 72 000 à 150 000 euros par an.

3) RILONACEPT (176) :

❖ Pharmacodynamie :

Il s'agit d'une protéine de fusion dimérique constituée des domaines de liaison extracellulaire des récepteurs IL-1R1 et IL-1RacP et de la fraction constante d'une IgG1 humaine.

Ainsi le RILONACEPT fonctionne comme un récepteur soluble neutralisant l'IL-1 β et l'IL-1 α . Il se lie également, avec une moindre affinité, avec IL1-Ra (*Figure 14*).

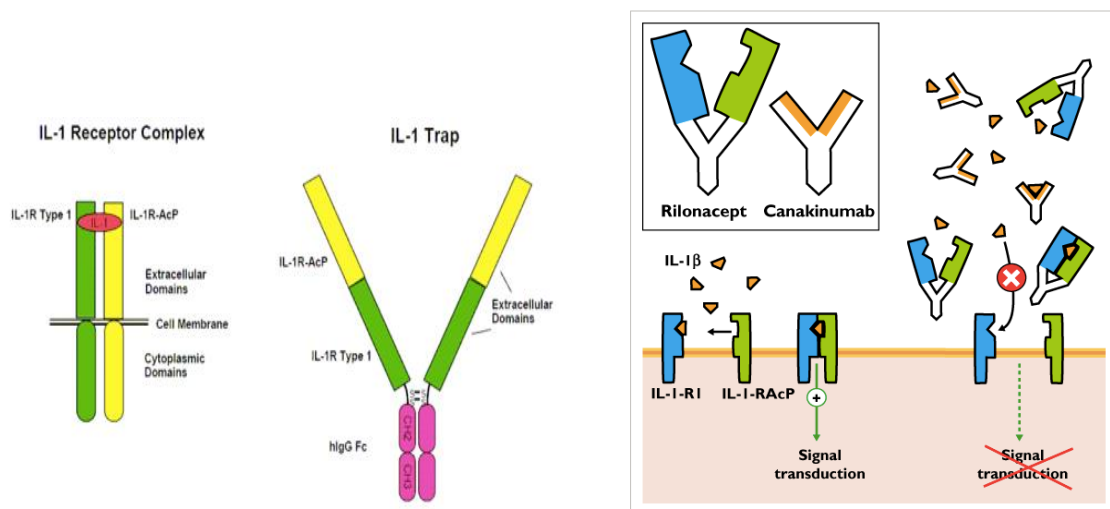


Figure 14 : schématisation du RILONACEPT (à gauche) et du RILONACEPT/CANAKINUMAB (à droite) (176, 177)

- ❖ Composition : le médicament comporte en plus du principe actif des excipients détaillés ci-dessous :
- Poudre : glycine, chlorhydrate d'arginine, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polyéthylène glycol 3350, saccharose
 - Solvant : eau pour préparations injectables.

❖ Pharmacocinétique :

- Absorption : la biodisponibilité du RILONACEPT est estimée à 50%. L'état d'équilibre (concentration moyenne efficace) est atteint après 6 semaines de traitement et la demi vie terminale est de 7,72 jours.
- Élimination : la clairance est estimée à 0,8 L/jour chez un patient type atteint de CAPS. Comme pour les autres protéines de grande taille, elle est probablement dépendante d'un catabolisme protéolytique puis d'une clairance via récepteurs. La clairance rénale est une voie de clairance mineure.
- Populations particulières :
 - âge, genre et poids : peu de données cliniques sont disponibles mais les concentrations d'équilibre seraient équivalentes selon le sexe, l'âge et le poids.
 - insuffisance rénale : une étude a été réalisée chez des patients en insuffisance rénale terminale et ne retrouve pas de diminution de la vitesse d'élimination du RILONACEPT.
 - insuffisance hépatique : aucune donnée clinique n'est disponible.
- Etudes de toxicité pré-cliniques chez les souris et les singes :
 - aucune toxicité sur la reproduction n'a été observée pour des doses supérieures à 4 fois celles utilisées en cliniques
 - lors d'une étude chez les singes femelles gravides, un taux abaissé d'oestrogènes durant le traitement par RILONACEPT a été observé sans retentissement.
 - aucune étude sur la mutagénicité n'a encore été réalisée

❖ Indications :

Le RILONACEPT avait obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe (EMA) pour les CAPS de type urticaire familial au froid et syndrome de Mücke Wells à partir de l'âge de 12 ans en 2009 suite aux résultats des essais de phase III (178), cependant, n'ayant jamais été commercialisé, son AMM a été retirée en 2012.

Aux Etats-Unis, il présente une autorisation de mise sur le marché (FDA) pour trois indications (179) :

- CAPS de type urticaire familial au froid et syndrome de Mücke-Wells à partir de l'âge de 12 ans : en traitement de fond si pathologie active
- Péricardite aiguë récidivante idiopathique : à partir de l'âge de 12 ans, en troisième intention après échec de bithérapie AINS/COLCHICINE puis échec COLCHICINE/corticothérapie
- DIRA (déficit en IL-1Ra) : en traitement d'entretien chez les patients de plus de 10kg en rémission sous ANAKINRA .

❖ Contre-indications :

- Hypersensibilité au RILONACEPT ou un des excipients
- Infections sévères, évolutives
- Neutropénie

❖ Précautions d'emploi :

○ Enfants :

-CAPS : à l'âge de 0 à 12 ans : aucune donnée n'est disponible, son utilisation n'est donc pas recommandée.

-DIRA : aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 10kg.

- Sujet âgé de plus de 65 ans : les données dans les essais cliniques sont limitées mais aucun ajustement de posologie n'est recommandée.
- Insuffisance rénale : les données sont limitées mais aucun ajustement de posologie n'est recommandée.
- Insuffisance hépatique : aucune donnée n'est disponible.
- Grossesse: aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de RILONACEPT chez des femmes enceintes, par conséquent, il n'est pas recommandé durant la grossesse (nécessite d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer durant le traitement et jusqu'à six semaines après la dernière injection). Dans les études

pré-cliniques chez les singes femelles gravides, un taux abaissé d'oestrogènes a été retrouvé durant le traitement par RILONACEPT.

- Allaitement : aucune donnée clinique ou préclinique n'est disponible sur le passage du RILONACEPT dans le lait maternel.
- Infections récurrentes ou pathologies prédisposants aux infections : prescription avec prudence dans ces circonstances. Par ailleurs, une recherche de tuberculose active ou latente doit être réalisée avant l'initiation du traitement.
- Vaccins vivants : aucune donnée clinique mais par mesure de précaution, ils sont contre-indiqués durant le traitement. Si un vaccin vivant est nécessaire, il est recommandé de respecter un délai de six semaines après la dernière injection de RILONACEPT pour le réaliser et d'attendre six semaines pour reprendre le traitement.

❖ Posologie :

- CAPS :

-Adolescent : une dose de charge de 4,4mg/kg sans dépasser 320mg en injection SC puis entretien par injection SC hebdomadaire de 2,2mg/kg sans dépasser 160mg avec adaptation au fil de la croissance selon le tableau suivant :

Intervalle de poids (kg)	Dose (ml)
23,6 à 27,2	0,7
27,3 à 30,8	0,8
30,9 à 34,4	0,9
34,5 à 38,1	1
38,2 à 41,7	1,1
41,8 à 45,4	1,2
45,5 à 49,0	1,3
49,1 à 52,6	1,4
52,7 à 56,3	1,5
56,4 à 59,9	1,6
60,0 à 63,5	1,7
63,6 à 67,2	1,8
67,3 à 70,8	1,9
70,9 ou plus	2

-Adulte : une dose de charge avec une injection SC de 320mg répartie en deux injections de 160mg puis entretien par une injection SC hebdomadaire de 160mg

- DIRA :

- Enfant : dose hebdomadaire de 4,4mg/kg sans dépasser 320mg à administrer en une ou deux injections (160mg maximum par injection)

- Adulte : dose hebdomadaire de 320mg répartie en deux injections SC de 160mg le même jour

- ❖ Effets indésirables :

Les effets indésirables ont été déclarés durant les études :

- étude pivot chez les patients avec CAPS (178)

- essais contrôlés de phase III : 86 patients exposés avec péricardite aigue récidivante (119)

- essais ouverts : étude d'extension après l'étude pivot sur 101 patients avec CAPS (180), 6 patients avec DIRA (181)

- Réaction au point d'injection : elle est survenue chez 50% des patients lors des essais de phase III chez les CAPS. Elles étaient en général d'intensité légère ou modérée et se manifestaient sous les formes variées d'érythème, ecchymose, prurit, douleur, œdème, urticaire. Elles duraient en général un à deux jours et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement.

- Infections : lors de la phase pivot, on a observé une différence significative dans le groupe RILONACEPT uniquement durant la phase A et dans les autres essais contrôlés, la fréquence des infections est de 6,8% sous RILONACEPT versus 3% dans le groupe contrôle :

- infections des voies respiratoires supérieures, sinusite : très fréquent

- bronchite, gastroentérite, infections cutanées, oculaires, otite, pneumonie : fréquent

- infections graves : 3 patients : une méningite bactérienne à Streptocoque Pneumoniae ayant entraîné le décès chez un patient avec CAPS, un cas de sinusite hospitalisée chez un patient avec pseudopolyarthrite rhizomélisque et un cas d'infection opportuniste de type arthrite à mycobactérie atypique chez un patient traité pour une Maladie de Still.

- Hématologiques :

- éosinophilie : fréquent

-neutropénie : dans les essais, effet peu fréquent mais dans les utilisations hors AMM, elle est fréquemment rapportée.

-thrombopénie et augmentation de l'hémoglobine : non significatives

○ Système nerveux central :

-céphalées : très fréquent

-vertiges : fréquent

○ Cardiovasculaire de type hypertension artérielle : fréquent.

○ Hypersensibilité : aucune réaction sévère anaphylactique ni anaphylactoïde n'a été rapportée dans les essais cliniques.

○ Dyslipidémie : hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie observées lors d'essais ouverts chez des patients avec CAPS.

○ Néoplasie : aucune donnée disponible.

❖ Immunogénicité :

○ CAPS : des anticorps anti-RILONACEPT ont été détectés au moins une fois chez 35% (19 patients sur 55) des patients traités durant une durée minimale de 6 semaines ; parmi eux, le caractère neutralisant de ces auto-anticorps a été mis en évidence chez 7 patients. Cependant, leur présence n'a pas été significativement associée à la réponse clinique ni à la survenue d'effets indésirables. Leur détection dépend des médicaments concomitants, des maladies sous-jacentes, du traitement des échantillons, de la sensibilité de la méthode et de la présence d'autres anticorps anti-médicaments.

○ Péricardite aiguë récidivante : des anticorps anti-RILONACEPT ont été détectés au moins une fois chez 30% (26 patients sur 86) des patients traités ; parmi eux, le caractère neutralisant de ces auto-anticorps a été mis en évidence chez 7 patients. Cependant, leur présence n'a pas été significativement associée à la réponse clinique ni à la survenue d'effets indésirables.

❖ Interactions médicamenteuses :

- Biothérapies anti-TNF : l'administration concomitante avec le RILONACEPT n'est pas recommandée au vu du surrisque infectieux de l'association ANAKINRA et ETANERCEPT (161).
- Autres biothérapies anti-IL-1 : aucune étude n'a été menée mais l'emploi concomitant de RILONACEPT et autre biothérapie anti-IL1 n'est pas recommandée.
- Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 :

Les enzymes du cytochrome P450 sont neutralisées par les cytokines pro-inflammatoires en cas d'inflammation chronique (160). Ainsi, en cas de restauration de l'activité du cytochrome P450 sous traitement par RILONACEPT, il paraît judicieux de monitorer régulièrement les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 à index thérapeutique étroit (tels que les AVK) à l'initiation et à l'arrêt du RILONACEPT.

❖ Administration et conservation :

L'administration est exclusivement sous-cutanée (pas de données en voie intra-veineuse ou intra-musculaire). Les points d'injection recommandés sont : la partie supérieure du bras, l'abdomen, les cuisses.

Le flacon de RILONACEPT doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8°C à l'abri de la lumière.

- ❖ Prix : 360 000 euros par an.

4) GEVOKIZUMAB (XOMA-052) :

❖ Pharmacodynamie :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain génétiquement modifié anti-IL-1 β de sous type IgG2.

Il neutralise l'IL-1 β mais module également l'affinité d'IL-1 β pour son récepteur IL-1R1 et IL-1RacP. Cependant, il ne module pas l'affinité pour ses récepteurs solubles IL-1Ra, IL1-R2 (182, 183).

❖ Pharmacocinétique :

Ses propriétés ne sont pas encore bien connues, mais il aurait une demi-vie longue de 21-28 jours.

❖ Indications :

Il ne dispose pas encore d'autorisation de mise sur le marché : il est à l'étude dans plusieurs essais :

-phase III : dans les uvéites non infectieuses (184)

-phase II : sclérites (185), syndrome de Schnitzler, artérite à cellules géantes, myosites, syndrome coronarien aigu, néphropathie diabétique, arthrose, labyrinthite, acné

-phase I : cancer colorectal, cancer gastrique, cancer oesophagien, cancer rénal à cellules claires

❖ Effets indésirables :

Parmi les résultats de l'essai de phase II sur les sclérites sur 8 patients (185) : aucun effet indésirable grave n'est décrit.

Les autres données sont en attente.

Références Partie 1 :

- (1) Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004 Feb;40(12):845-59. doi: 10.1016/j.molimm.2003.10.005.
- (2) Kaplanski G, Farnarier C, Kaplanski S, Porat R, Shapiro L, Bongrand P, Dinarello CA. Interleukin-1 induces interleukin-8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. *Blood*. 1994 Dec 15;84(12):4242-8.
- (3) Virus interference: I. The interferon. Alick Isaacs and Jean Lindenmann, 1957. *CA Cancer J Clin*. 1988 Sep-Oct;38(5):280-90.
- (4) Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169. Epub 2015 Dec 10.
- (5) Mackay, Ian R.; Rosen, Fred S.; Medzhitov, Ruslan; Janeway, Charles (2000). *Innate Immunity. New England Journal of Medicine*, 343(5), 338–344.
- (6) Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*. 2002 Apr 12;296(5566):298–300.
- (7) Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013 Dec 12;39(6):1003–18.
- (8) Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:519–50.
- (9) Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1beta. *Mol Cell*. 2002 Aug;10(2):417–26.
- (10) Jamilloux Y. Les inflammasomes : de la régulation aux maladies auto-inflammatoires. Immunologie. Université de Lyon, 2017. Français. (NNT : 2017LYSE1089) .
- (11) Stehlik C. Multiple interleukin-1beta-converting enzymes contribute to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec;60(12):3524–30.
- (12) Brough D, Rothwell NJ. Caspase-1-dependent processing of pro-interleukin-1beta is cytosolic and precedes cell death. *J Cell Sci*. 2007 Mar 1;120(Pt 5):772–81.
- (13) Harris J, Hartman M, Roche C, Zeng SG, O'Shea A, Sharp FA, et al. Autophagy controls IL-1beta secretion by targeting pro-IL-1beta for degradation. *J Biol Chem*. 2011 Mar 18;286(11):9587–97.
- (14) Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Aug;22(4):189–95.
- (15) Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011 Apr 7;117(14):3720–32.
- (16) Khare S, Luc N, Dorfleutner A, Stehlik C. Inflammasomes and their activation. *Crit Rev Immunol*. 2010;30(5):463–87.
- (17) Compan V, Baroja-Mazo A, López-Castejón G, Gomez AI, Martínez CM, Angosto D, et al. Cell volume regulation modulates NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2012 Sep 21;37(3):487–500.
- (18) Lee G-S, Subramanian N, Kim AI, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R, Sacks DB, et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*. 2012 Dec 6;492(7427):123–7.
- (19) Le HT, Harton JA. Pyrin- and CARD-only Proteins as Regulators of NLR Functions. *Front Immunol*. 2013;4:275.
- (20) Druilhe A, Srinivasula SM, Razmara M, Ahmad M, Alnemri ES. Regulation of IL-1beta generation by Pseudo-ICE and ICEBERG, two dominant negative caspase recruitment domain proteins. *Cell Death Differ*. 2001 Jun;8(6):649–57.
- (21) Smith DE, Lipsky BP, Russell C, Ketchum RR, Kirchner J, Hensley K, et al. A central nervous system-restricted isoform of the interleukin-1 receptor accessory protein modulates neuronal responses to interleukin-1. *Immunity*. 2009 Jun 19;30(6):817–31.
- (22) Jamilloux Y, Bourdonnay E, Gerfaud-Valentin M, Py BF, Lefevre L, Barba T, Broussolle C, Henry T, Sève P. Interleukine-1, inflammasome et maladies auto-inflammatoires [Interleukin-1, inflammasome and autoinflammatory diseases]. *Rev Med Interne*. 2018 Apr;39(4):233-239.
- (23) Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:27-55. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.27.
- (24) Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):138-153. doi: 10.1111/immr.12616.
- (25) Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol*. 2013 Oct 8;4:289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289.
- (26) Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:229–65.
- (27) Fernandes-Alnemri T, Yu J-W, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*. 2009 Mar 26;458(7237):509–13.
- (28) Di Virgilio F. The therapeutic potential of modifying inflammasomes and NOD-like receptors. *Pharmacol Rev*. 2013 Apr 16;65(3):872-905.
- (29) Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Nature, Sig Transduct Target Ther*. 2021; 6(128). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>
- (30) Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu J-W, Datta P, Miller B, Jankowski W, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ*. 2007 Sep;14(9):1590–604.
- (31) Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015 Oct 29;526(7575):660–5.
- (32) Jamilloux Y, Sève P, Henry T. Inflammasomes in human diseases. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2014 Nov;35(11):730–41.
- (33) Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, O'Rourke K, Anderson K, Warming S, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*. 2015 Oct 29;526(7575):666–71.
- (34) McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44.
- (35) Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68.
- (36) Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, Jéru I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Oct;9(10):624–9.
- (37) De Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823-74.
- (38) Georgin-Lavialle S, Rodrigues F, Hentgen V, Fayand A, Quartier P, Bader-Meurion B, Bachmeyer C, Savey L, Louvrier C, Sarrabay G, Melki I, Belot A, Koné-Paut I, Grateau G. Panorama des maladies auto-inflammatoires [Clinical overview of auto-inflammatory diseases]. *Rev Med Interne*. 2018 Apr;39(4):214-232.
- (39) McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med*. 2007 Sep;13(9):381–8.
- (40) Manthiram K, Zhou Q, Aksentjevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017 Jul 19;18(8):832-842.
- (41) Federici S, Somani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, Koné-Paut I, et al ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805.
- (42) Standing A, Omoyinmi E, Brogan P. Gene hunting in autoinflammation. *Clin Transl Allergy*. 2013 Sep 26;3(1):32. doi: 10.1186/2045-7022-3-32.
- (43) Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pypin inflammasome. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):237–41.
- (44) Park Y, Kastner D, Chae J. Activation of the pyrin inflammasome through the RhoA signaling pathway in FMF and HIDS. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Sep 28;13(Suppl 1):O11.
- (45) Ozen, S., Batu, E.D. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years?. *Semin Immunopathol* 37, 363–369 (2015).
- (46) Savey L, Grateau G, Georgin-Lavialle S. Fièvre méditerranéenne familiale en 2020 [Familial Mediterranean fever in 2020]. *Nephrol Ther*. 2021 Apr;17S:S119-S125
- (47) Ozen S, Demirkaya E, Ezer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinik T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26802180.
- (48) Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr;69(4):854-862.
- (49) Cuisset L., Jeru I., Dumont B., Fabre A., Cochet E., Le Zocac J., Delpech M., Amselem S., Touitou I., French CAPS study group Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: Epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;70:495–499.
- (50) Zhou Q, Aksentjevich I, Wood GM, Walts AD, Hoffmann P, Remmers EF, et al. Brief Report: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused by a Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mutation. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Sep;67(9):2482–6
- (51) Kummerle-Deschner JB. CAPS – pathogenesis, presentation and treatment of

- an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2015;37:377–85.
- (52) Kuemmerle-Deschner JB, Koitschev A, Ummeinhofer K, Hansmann S, Plontke SK, Koitschev C, Koetter I, Angermair E, Benseler SM. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65:824–831.
- (53) Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease re- sponse to interleukin-1b inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–92.
- (54) Kuemmerle-Deschner J, Tyrrell P, Koetter I et al. Efficacy and Safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With the Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840–9
- (55) Bader-Meunier B, Florin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics* 2011;128:e152–9
- (56) Van der Burgh R, Nijhuis L, Pevolaraki K, Compeer EB, Jongeneel LH, van Gijn M, et al. Defects in mitochondrial clearance predispose human monocytes to interleukin-1beta hypersecretion. *J Biol Chem* 2014;289:5000–12.
- (57) Galeotti C, Georjin-Lavialle S, Sarabay G, Toutou I, Koné-Paut I. Le déficit en mévalonate kinase en 2016 [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*. 2018 Apr;39(4):265–270.
- (58) Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72:678–85.
- (59) Bodar EJ, Kuijk LM, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A, Frenkel J. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155–8.
- (60) Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inher Metab Dis* 2006;29:763.
- (61) Kallianidis AF, Ray A, Goudkade D, de Fijter JW. Amyloid A amyloidosis secondary to hyper-IgD syndrome and response to IL-1 blockage therapy. *Neth J Med* 2016;74:43–6.
- (62) Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Mevalonic aciduria cured by bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:1350.
- (63) G. Magadur-Joly, E. Billaud, J. H. Barrier, Y. L. Penneç, C. Masson, P. Renou, A. Prost, Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France, *Ann. Rheum. Dis.* 54 (1995) 587-590
- (64) Valtonen JMO, Kosunen TU, Karjalainen J, Valtonen M, LeirisaloRepo M, Valtonen VV. Serological findings in patients with acute syndromes fulfilling the proposed criteria of adult onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26:342–5
- (65) Newkirk MM, Lemmo A, Commerford K, Esdaile JM, Brandwein S. Aberrant cellular localization of rubella viral genome in patients with adult Still's disease. A pilot study. *Autoimmunity* 1993;16:39–43
- (66) Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatol* 2001;40:1398–404.
- (67) Wouters JMGW, Reekers P, Van de Putte LBA. Adult onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis Rheum* 1986; 29:415–8.
- (68) Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Terajima-Ichida H, Katamura Y, Furuya T, et al. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphism. *Genes Immun* 2002;3:394–9.
- (69) Arlet JB, Le Thi Huong DB, Pouchot J, Piette JC. Current concepts on the pathophysiology of adult-onset Still's disease. *Rev Med Interne* 2005;26: 549–56.
- (70) Kawachima M, Yamamura M, Taniai M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi H, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:550–60.
- (71) Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998;35:396–8
- (72) Saiki O, Uda H, Nishimoto N, Miwa T, Mima T, Ogawara T, et al. Adult Still's disease reflects a Th2 rather than a Th1 cytokine profile. *Clin Immunol* 2004;112:120–5.
- (73) Kawaguchi Y, Terajima H, Harigai M, Hara M, Kamatani N. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1716–7
- (74) Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Giannarakis I, Choulaki C, Fountoulakis N, Siafakas NM, Sidiropoulos P. Adult Onset Still's Disease: A Case Report with a Rare Clinical Manifestation and Pathophysiological Correlations. *Case Rep Med*. 2013;2013:981232.
- (75) Arlet JB. Syndrome hémophagocytaire au cours de la maladie de Still de l'adulte [thèse]. Paris: université Paris VI-Pierre et Marie Curie; 2004.
- (76) Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49: 633–9
- (77) S.-J. Lee, Y.-N. Cho, T.-J. Kim, S.-C. Park, D.-J. Park, H.-M. Jin, S.-S. Lee, S.-J. Kee, N. Kim, D.-H. Yoo, Y.-W. Park. Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's Disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells, *Arthritis Rheum*. 64 (2012) 2868-2877.
- (78) Park JH, Kim HS, Lee JS, Kim JJ, Jung KH, Park YW, Yoo DH. Natural killer cell cytolytic function in Korean patients with adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):2000-7.
- (79) Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24657513.
- (80) Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. 1971 Mar;30(2):121-33.
- (81) Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, Hill RO, Gutkowski A, Harth M, Myhal D, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Mar;70(2):118-36.
- (82) B. Fautrel, Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar?, *Joint Bone Spine*69 (2002) 355-357.
- (83) B. Fautrel, G. Le Moël, B. Saint-Marcoux, P. Taupin, S. Vignes, S. Rozenberg, A. C. Koeger, O. Meyer, L. Guillevin, J. C. Piette, P. Bourgeois, Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease, *J. Rheumatol*. 28 (2001) 322-329.
- (84) Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georjin-Lavialle S, Arnaud L, Grateau G, Pouchot J, Fautrel B. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):578-585..
- (85) Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum*. 1987 Feb;30(2):186-94.
- (86) Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):28-33.
- (87) Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, Franck-Larsson K, Fautrel B, de Benedetti F. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1
- (88) Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, Proven A, Ljung L, Kautiainen H, Pettersson T. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):2008-11.
- (89) Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Ishii T, Murakami K, Takamatsu H, Tanaka Y, Abe T, Takeuchi T. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1720-1729.
- (90) P. Cipriani, P. Ruscitti, F. Carubbi, I. Pantano, V. Liakouli, O. Berardicurti, R. Giacomelli, Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series, *Clin. Rheumatol*. 33 (2013) 49-55.
- (91) B. Fautrel, J. Sibilia, X. Mariette, B. Combe, Club Rhumatismes et Inflammation, Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases, *Ann. Rheum. Dis*.64 (2005) 262-266
- (92) Fautrel B. HAS Santé [En ligne]. PNDS 2017 Maladie de Still ; 2017 [cité le 20 sep 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_still_de_ladulte_vfinale_2.pdf
- (93) Orphanet [En ligne]. Syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale ; 2012 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10303&MISSING%20CONTENT=TRAPS-syndrome&search=Disease_Search_Simple&title=TRAPS-syndrome
- (94) Cudrici C, Deutch N, Aksentjevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 May 5;21(9):3263.
- (95) Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Toutou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7.
- (96) Hentgen V. HAS Santé [En ligne]. PNDS TRAPS ; 2018 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/pnds_-_traps_tumor_necrosis_factor-receptor-associated_periodic_syndrome_ou_syndrome_de_fievre_recurrente_lie_au_recepteur_d.pdf
- (97) De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-1919

- (98) Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:293417.
- (99) Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, Huss K, Fraunberger P, Malley JD, Zellerer S, Albert MH, Belohradsky BH. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw*. 2006 Jun;17(2):90-7. PMID: 16840027.
- (91) Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Jun 27;14(1):38. doi: 10.1186/s12969-016-0101-9. PMID: 27349388; PMCID: PMC4924332.
- (100) Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Briq R, Neven B, Toutou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(6):1125–1129.
- (101) Amarilio G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G, Cherian J, Zhao Y, DeLaMora P, Syverson G, Nativ S, Twilt M, Michelow IC, Stepanovskiy Y, Thatayatikom A, Harel L, Akoghlianian S, Tucker L, Marques MC, Srinivasalu H, Propst EJ, Licameli GR, Dedeoglu F, Lapidus S; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Apr 15;18(1):31.
- (102) Stojanov S, Lapidusa S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun H-W, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:7146–7153. doi: 10.1073/pnas.1103681108
- (103) Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. "Is colchicine an effective treatment in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical adenitis (PFAPA) syndrome?" *Joint Bone Spine*. 2016; 83(4):406-11
- (104) de Koning HD, van Gijn ME, Stoffels M, Jongekrijg J, Zeeuwen PL, Elferink MG, Nijman JJ, Jansen PA, Neveling K, van der Meer JW, Schalkwijk J, Simon A. Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):561-4.
- (105) Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jan;80(1):37-44.
- (106) Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Femand JP, Grattan C, Krause K, Lachmann H, Lenormand C, Martinez-Taboada V, Maurer M, Peters M, Rizzi R, Rongioletti F, Ruzicka T, Schnitzler L, Schubert B, Sibilia J, Lipsker D. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-8. doi: 10.1111/all.12129. Epub 2013 Mar 9.
- (107) Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, Masseur A, Puéchal X, Gottenberg JE, Grateau G, Blanchard-Delaunay C, Rizzi R, Lifermann F, Kyndt X, Aubin F, Bessis D, Boye T, Gayet S, Rongioletti F, Sauleau E, Femand JP, Lipsker D. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):177-182.
- (108) Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernández-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2226-7.
- (109) Wastiaux H, Barbarot S, Gagey-Caron V, Berthelot JM, Hamidou M, Stalder JF. Schnitzler syndrome: a dramatic improvement with anakinra. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan;23(1):85-7.
- (110) Imazio M, Battaglia A, Gaido L, Gaita F. Recurrent pericarditis. *Rev Med Interne* 2017.
- (111) Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iacoponi F, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol* 2012;101:525–31.
- (112) Pankuweit S, Wädlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz*. 2000 Dec;25(8):748-54. doi: 10.1007/pl00001993. PMID: 11200123.
- (113) Imazio M, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Ghirardello A, Romito A, Natale G, Palmieri G, Trincherò R, Adler Y. Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol*. 2009 Aug 21;136(3):289-93.
- (114) Caforio AL, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, Bottaro S, Tona F, Betterle C, Daliento L, Thiene G, Illiceto S. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010 May;96(10):779-84.
- (115) Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1987–91.
- (116) Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Trincherò R, Spodick DH, Adler Y; CORP (COlchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 4;155(7):409-14.
- (117) Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2014;383:2232–7.
- (118) Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus lowdoses: a non-randomized observation. *Circulation* 2008;118:667–71
- (119) Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto N, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valenti A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 8;316(18):1906-1912.
- (120) Klein AL, Imazio M, Cremer P, Brucato A, Abbate A, Fang F, Insalaco A, LeWinter M, Lewis BS, Lin D, Luis SA, Nicholls SJ, Pano A, Wheeler A, Paolini JF; RHAPSODY Investigators. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Riloncept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):31-41. =Trial NCT03737110
- (121) Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, Battisti A, Castelli M, Imbergamo S, Marcolongo R. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2011;147:477–8.
- (122) Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, Daly RC, Park SJ, Li Z, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1236–41.
- (123) Stojanovic KS, Georjin-Lavialle S, Grateau G, Amylose AA [AA amyloidosis]. *Nephrol Ther*. 2017 Jun;13(4):258-264. French. doi: 10.1016/j.nephro.2017.03.001. Epub 2017 Apr 24.
- (124) Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227-53.
- (125) Quartier P, Rodrigues F, Georjin-Lavialle S. Cryopyrinopathies [Cryopyrin-associated periodic syndromes]. *Rev Med Interne*. 2018 Apr;39(4):287-296.
- (126) Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, Fautrel BJ, Benyamine A, Daniel L, Gendre T, Grateau G, Georjin-Lavialle S. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Feb;50(1):156-165.
- (127) Sen S, Sarkis B. A proposed histopathologic classification, scoring, and grading system for renal amyloidosis: standardization of renal amyloid biopsy report. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Apr;134(4):532-44. doi: 10.5858/134.4.532.
- (128) Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, Saiki O. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1482-7.
- (129) Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc*. 2011 Aug 16;3(8):157-61.
- (130) Ylino K, Grönhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, Metsärinne K, Kuhlback B. Outcome of renal involvement in dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(9):908-12. doi: 10.1093/ndt/7.9.908. PMID: 1328938.
- (131) Toutou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, Yalçinkaya F, Ozen S, Majeed H, Ozdogan H, Kastner D, Booth D, Ben-Chetrit E, Pugnère D, Michelon C, Séguret F, Gershoni-Baruch R; International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1706-12.
- (132) Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Geneviève D, Mndjovjan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*. 2000 Nov;67(5):1136-43.
- (133) Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Wang L, Marks D, Benson MD. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid* 2003;10:7–11.
- (134) Van der Hilst JC, Yamada T, Op den Camp HJ, van der Meer JW, Drenth JP, Simon A. Increased susceptibility of serum amyloid A 1.1 to degradation by MMP-1: potential explanation for higher risk of type AA amyloidosis. *Rheumatology* 2008;47:1651–4.
- (135) Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Grönhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from the Finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1334-8.
- (136) Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitrine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, Frimat L, Kamar N, Couvrat G, Bouvier N, Albano L, Le Thuaut A, Pillebout E, Choukroun G, Couzi L, Peltier J, Mariat C, Delahousse M, Buchler M, Le Pogamp P, Bridoux F, Pouteil-Noble C, Lang P, Audard V. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2423-31.
- (137) Behrens EM, Canna SW, Slade K, Rao S, Kreiger PA, Paessler M, Kambayashi T, Koretzky GA. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2264-77
- (138) Osugi Y. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:4100–3.

- (139) Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, Vely F, Mazodier K, Audonnet S, Nitschke P, Bole-Feysot C, Boucekine M, Cambon A, Hamidou M, Harle JR, de Saint Basile G, Kaplanski G. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood*. 2020 Jul 30;136(5):542-552.
- (140) Weaver LK, Behrens EM. Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):562-9.
- (141) Mazodier K, Marin V, Novick D, Farnarier C, Robitail S, Schleinitz N, Veit V, Paul P, Rubinstein M, Dinarello CA, Harlé JR, Kaplanski G. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3483-9.
- (142) Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Girard Madoux MH, Maussurvey C, Desmurs-Clavel H, Ffrench M, Ninet J. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):37-46.
- (143) Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(2):119-21.
- (144) Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, DiMattia MA, Zaal KJ, Sanchez GA, Kim H, Chapelle D, Plass N, Huang Y, Villarino AV, Biancotto A, Fleisher TA, Duncan JA, O'Shea JJ, Benseler S, Grom A, Deng Z, Laxer RM, Goldbach-Mansky R. An activating NLRP4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014 Oct;46(10):1140-6.
- (145) Rodrigues F, Hentgen V, Bachmeyer C, Kone-Paut I, Belot A, Grateau G, Sarrabay G, Georgin-Lavialle S. Les maladies auto-inflammatoires associées aux mutations de NLRP4 : revue systématique de la littérature [NLRP4 associated autoinflammatory diseases: A systematic review of the current literature]. *Rev Med Interne*. 2018 Apr;39(4):279-286.
- (146) Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, Piette JC. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1596-601.
- (147) Nishimagi E, Hirata S, Kawaguchi Y, Okamoto H, Hara M, Kamatani N. Myocardial dysfunction in a patient with adult-onset Still's disease (AOSD). *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug;22(4):506-7.
- (148) Savey L, Bachmeyer C, Fain O, Loi V, Fayand A, Chauchard M, Louvrier C, Giurgea I, Amselem S, Grateau G, Georgin Lavialle S. (2018). *Péritonite encapsulée chronique et mésothéliome péritonéal associés à la fièvre méditerranéenne familiale : à propos de 20 cas*. *La Revue de Médecine Interne*, 39(1), A98-A99. doi:10.1016/j.revmed.2018.10.375
- (149) Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c. PMID: 15643295.
- (150) Fraisse T, Savey L, Hentgen V, Rossi-Semerano L, Koné-Paut I, Grateau G, Georgin-Lavialle S, Ducharme-Bénard S. Non-amyloid liver involvement in familial Mediterranean fever: A systematic literature review. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1269-1277.
- (151) RODRIGUEZ F. Coxites au cours de la fièvre méditerranéenne familiale : étude de 130 hanches dont 6 nouvelles atteintes françaises. [Thèse de Médecine]. [Paris] : APHP ; 2018.
- (152) Swedish Orphan Biovitrum AB. Monographie de produit KINERET [En ligne] ; 11 sep 2017 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://pdf.hres.ca/dp_d_pm/00041383.PDF
- (153) Kalliolias GD, Lioussis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Mar;17(3):349-59.
- (154) Fox E, Jayaprakash N, Pham TH, Rowley A, McCully CL, Pucino F, Goldbach-Mansky R. The serum and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of anakinra after intravenous administration to non-human primates. *J Neuroimmunol*. 2010 Jun;223(1-2):138-40.
- (155) Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Jul;74(1):85-94.
- (156) HAS. HAS Santé [En ligne]. KINERET (Anakinra) ; 2 déc 2020 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982828/fr/kineret-anakinra
- (157) Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musikic P. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2196-204.
- (158) Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, Kremer J, Bear MB, Rich WJ, McCabe D. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):614-24.
- (159) Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, Modafferi D, Zhou L, Bell D, Appleton B. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):1006-12.
- (160) Galloway JB et Al. BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. The risk of serious infections in patients receiving anakinra for rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatol (Oxford)* 2011;50:1341-2.
- (161) Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1412-9.
- (162) Shedlofsky SI, Swim AT, Robinson JM, Gallicchio VS, Cohen DA, McClain CJ. Interleukin-1 (IL-1) depresses cytochrome P450 levels and activities in mice. *Life Sci*. 1987 Jun 15;40(24):2331-6.
- (163) EMA [En ligne]. RCP d'ILARIS (CANAKINUMAB) ; [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf
- (164) Alten R, Gram H, Joosten LA, et al. The human anti-IL-1beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10(3):R67.
- (165) HAS. HAS Santé [En ligne]. ILARIS (Canakinumab) ; 8 déc 2020 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : [has-sante.fr/jcms/pprd_2982751/fr/ilaris-canakinumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982751/fr/ilaris-canakinumab)
- (166) Trial NCT01302860 (CACZ885D2307) : A One-year Open-label, Multicenter Trial to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab (ACZ885) and the Efficacy and Safety of Childhood Vaccinations in Patients Aged 4 Years or Younger With Cryopyrin Associated Periodic Syndromes (CAPS)
- (167) Trial NCT00465985 (CACZ885D2304) : A Three-part, Multicenter Study, With a Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Withdrawal Design in Part II to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of ACZ885 (Anti-interleukin-1beta Monoclonal Antibody) in Patients With Muckle-Wells Syndrome
- (168) Trial NCT00487708 (CACZ885A2102) : An Open-Label, Phase II Dose Titration Study of ACZ885 (Human Anti-IL-1β Monoclonal Antibody) to Assess the Clinical Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With NALP3 Mutations.
- (169) Trial NCT00685373 (CACZ885A2306) : An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of ACZ885 (Anti-interleukin-1β Monoclonal Antibody) Administered for at Least 6 Months in Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease
- (170) NCT00991146 (CACZ885D2308) : An Open-label, Efficacy and Safety Study of Canakinumab (Anti-interleukin-1β Monoclonal Antibody) Administered for 6 Months (24 Weeks) in Japanese Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, Followed by an Extension Phase to Provide Canakinumab to Study Patients Until it is Approved and Marketed in Japan
- (171) Trial NCT00770601 (CACZ885D2201) : A Multi-Center, Open Label, 24-Month Treatment Study to Establish the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics of Canakinumab (Anti-IL-1 Beta Antibody) in Patients With NOMID / CINCA Syndrome
- (172) Trial NCT02059291 (CACZ885N2301) : A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Canakinumab in Patients With Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), With Subsequent Randomized Withdrawal/Dosing Frequency Reduction and Open-label Long-term Treatment Epochs
- (173) Trial NCT00886769 (CACZ885G2305) : A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single-dose Study to Assess the Initial Efficacy of Canakinumab (ACZ885) With Respect to the Adapted ACR Pediatric 30 Criteria in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations ;
- (174) Trial NCT02296424 (CACZ885G2301) : β-SPECIFIC 4 Patients: Study of Pediatric Efficacy and Safety with First-line Use of Canakinumab An Open-label Canakinumab (ACZ885) Dose Reduction or Dose Interval Prolongation Efficacy and Safety Study in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)
- (175) Trial NCT02204293 (CACZ885GD01T) Study Protocol for a Multi-Centre, Placebo-Controlled Phase II Study of Canakinumab for the Treatment of Adult-onset Still's Disease (AOSD) Including an Open-label Long Term Extension
- (176) EMA [En ligne]. RCP de RILONACEPT ; [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rilonacept-regeneron-epar-product-information_fr.pdf
- (177) Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Rilonacept and canakinumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):639-41.
- (178) 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 Aug;58(8):2443-52.
- (179) FDA [En ligne]. RILONACEPT ; [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125249s049lbl.pdf
- (180) Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Kivitz AJ, Soo Y, Weinstein SP. Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012 Oct;34(10):2091-103.
- (181) Garg M, de Jesus AA, Chapelle D, et al. Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. *JCI Insight*. 2017 Aug 17;2(16):e94838. doi: 10.1172/jci.insight.94838
- (182) Issafras H, Corbin JA, Goldfine ID, Roell MK. Detailed mechanistic analysis of gevokizumab, an allosteric anti-IL-1β antibody with differential receptor-modulating

properties. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Jan;348(1):202-15.

(183) Owyang AM, Issafras H, Corbin J, Ahluwalia K, Larsen P, Pongo E, Handa M, Horwitz AH, Roell MK, Haak-Frendscho M, Masat L. XOMA 052, a potent, high-affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1 β -mediated diseases. MABS. 2011 Jan-Feb;3(1):49-60..

(184) Trial NCT01747538 : A Randomized, Double-masked, Placebo-controlled

Study of the Safety and Efficacy of Gevokizumab In the Treatment of Subjects With Non-infectious Intermediate, Posterior, or Pan-uveitis Currently Controlled With Systemic Treatment.

(185) Trial NCT01835132 : Gevokizumab Treatment for Active Scleritis By IL-1 Inhibition (GATSBY)

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE :

Effets indésirables des biothérapies anti-IL-1 au sein d'une cohorte européenne de maladies auto-inflammatoires (JIR cohorte) :

I) Introduction :

Les maladies auto-inflammatoires constituent un groupe hétérogène caractérisé sur le plan physiopathologique par une dérégulation de l'immunité innée responsable d'une maladie inflammatoire clinique et biologique (1, 2). Il s'agit de maladies rares, débutant en général dans l'enfance et se manifestant le plus souvent par des crises fébriles récurrentes associées à un syndrome inflammatoire biologique constant et d'autres atteintes d'organes variables (séríte, atteintes articulaire, cutanée, digestive, neurologique) (3).

La prise en charge thérapeutique des maladies auto-inflammatoires vise un double objectif : réduire la fréquence des crises et éviter les complications pouvant engager le pronostic vital (amylose AA, syndrome d'activation macrophagique) et fonctionnel (lésions viscérales chroniques).

Au cours des dernières décennies, des biothérapies anti-IL-1 ont été développées (Figure 1 : (4, 5)) :

-l'ANAKINRA (6) : un analogue recombiné de l'IL-1Ra non glycosylé qui neutralise l'activité de l'IL-1 α et IL-1 β par compétition au niveau du récepteur IL-1R1

-le CANAKINUMAB (7) : un anticorps monoclonal anti-IL-1 β génétiquement modifié entièrement humain de sous-type IgG1 kappa qui se lie à l'IL-1 β avec un effet neutralisant

-le RILONACEPT (8) : une protéine de fusion dimérique constituée des domaines de liaison extracellulaire des récepteurs IL-1R1 et IL-1RacP et de la fraction constante d'une IgG1 humaine qui fonctionne comme un récepteur soluble neutralisant l'IL-1 β et l'IL-1 α

-le GEVOKIZUMAB (9) : un anticorps monoclonal anti-IL-1 β humain génétiquement modifié de sous type IgG2 qui neutralise l'IL-1 β mais module également l'affinité d'IL-1 β pour son récepteur IL-1R1 et IL-1RacP

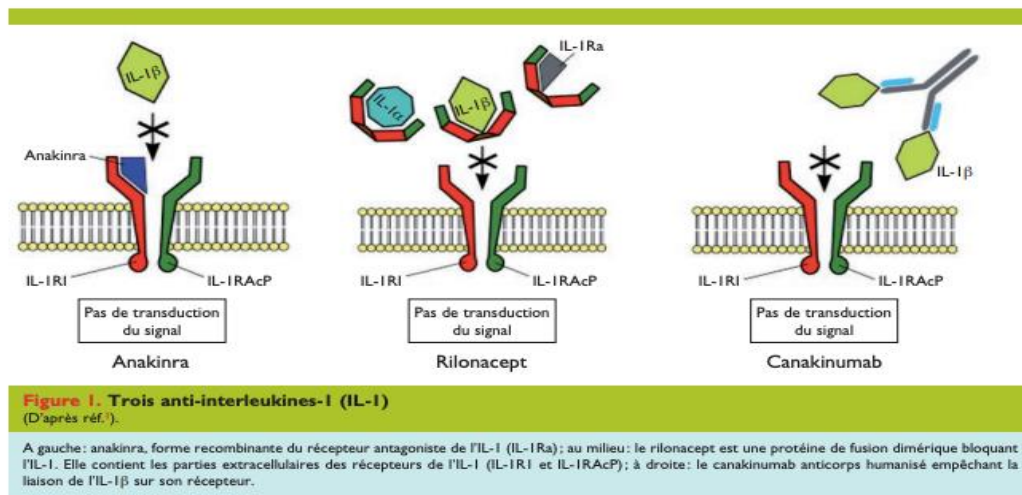


Figure 1: mode d'action des biothérapies anti-IL-1 : ANAKINRA, RILONACEPT, CANAKINUMAB (4)

Si les premières études ont été réalisées dans la polyarthrite rhumatoïde, le champ d'intérêt des biothérapies anti-IL-1 va secondairement se focaliser sur les maladies auto-inflammatoires où elles vont faire preuve de leur efficacité et révolutionner la prise en charge des patients. En effet, les essais de phase III (10-15), dans les CAPS, FMF, MDK, TRAPS et AJIs, ont démontré de manière significative un meilleur contrôle clinique (réduction des scores d'activité et de la fréquence des crises) et biologique (régression des paramètres inflammatoires), une réduction du handicap fonctionnel (amélioration de la surdité dans les CAPS) et des cas reports suggèrent également un contrôle de l'amylose AA (16, 17).

Ainsi, au fil des années, les biothérapies anti-IL-1 ont obtenu des autorisations de mise sur le marché dans les maladies auto-inflammatoires :

- l'ANAKINRA (18) pour les CAPS (2013), pour l'arthrite juvénile idiopathique systémique/Maladie de Still de l'adulte (2019) et pour la Fièvre Méditerranéenne Familiale (2020)
- le CANAKINUMAB (19) pour les CAPS (2009), pour l'arthrite juvénile idiopathique systémique (2009), pour les FMF, TRAPS et MKD (2016) et pour la Maladie de Still (2016)
- le RILONACEPT n'a pas d'AMM en France, cependant, il est commercialisé aux Etats-Unis (20) pour les CAPS de type FCAS/M ckle-Wells, pour les péricardites aiguës récidivantes et pour les DIRA
- le GEVOKIZUMAB, en revanche, est encore à l'étude.

Les effets indésirables des biothérapies anti-IL-1 ont été déclarés au cours des différents essais cliniques de phase III, cependant, seuls les plus fréquents ont été relevés en raison du nombre limité de patients et de la durée courte de traitement. Hors, concernant les maladies auto-inflammatoires, il n'existe qu'un seul essai de phase IV (AIRTRIP dans les péricardites aiguës récidivantes (21)) et aucun registre de surveillance des biothérapies anti-IL-1 n'est disponible à notre connaissance.

L'objectif de notre étude est de recueillir les effets indésirables à court, moyen et long terme des biothérapies anti-IL-1, ANAKINRA et CANAKINUMAB, au sein d'une cohorte européenne de maladies auto-inflammatoires, la JIR cohorte, et d'étudier les facteurs de risque associés à leur survenue.

II) Matériels et méthodes :

1) Schéma d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective multicentrique basée sur les données des patients issus des centres de la JIR cohorte.

La JIR cohorte (22) est un réseau international de spécialistes prenant en charge des patients atteints de maladies inflammatoires à début pédiatrique (syndromes auto-inflammatoires, arthrite juvénile idiopathique, lupus systémique juvénile, dermatomyosite juvénile, vascularites à début pédiatrique, connectivite à début pédiatrique). Elle a été créée en 2013 par un groupe de médecins francophones originaires de Belgique, France et Suisse, et depuis, compte 87 centres dans 11 pays. Son but est de collecter des données sur les caractéristiques, la réponse au traitement et le devenir des patients : actuellement, plus de 8700 patients ont été inclus dans la JIR cohorte.

2) Population :

- ❖ Recueil des patients :
 - Cohorte locale marseillaise :

Elle provient des services de Médecine Interne des Centres Hospitalo-Universitaires de la Conception et de la Timone et du service de Rhumatologie du CHU Sainte Marguerite (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille). La liste des patients répondant à nos critères a été établie en majorité grâce aux antériorités des prescriptions pharmaceutiques de biothérapies anti-IL-1 sur le logiciel de prescription PHARMA.

Après création des centres locaux marseillais et obtention de la non opposition des patients, nous avons inclus nos patients en transposant leurs données dans la plateforme informatique sécurisée de la JIR cohorte.

❖ Critères d'inclusion :

Tout patient avec un diagnostic de maladie auto-inflammatoire, ayant été traité par au moins une biothérapie anti-IL-1 (ANAKINRA ou CANAKINUMAB) entre 1999 et 2022, a été inclus dans notre étude.

❖ Collecte des données :

○ Cohorte locale :

Elle a été effectuée de manière rétrospective par consultation des dossiers médicaux informatisés dans le logiciel Axigate et pour un nombre limité de patients, un complément par dossiers informatisés personnels supplémentaires a été fourni par certains cliniciens.

Plusieurs types de données ont été collectés :

-démographiques : âge, genre

-cliniques : diagnostic de maladie auto-inflammatoire, principales comorbidités : cardiaques (cardiopathies chroniques rythmiques, ischémiques, valvulaires,...), pulmonaires (asthme, BPCO), obésité, diabète, insuffisance rénale chronique, terrain allergique (atopie, allergie alimentaire ou médicamenteuse), cancers/hémopathies, dermatose chronique (eczéma, psoriasis,...)

-les informations concernant la prescription des biothérapies anti-IL-1 : type, âge à l'initiation, la durée de traitement, posologie maximale employée, raison d'arrêt du

traitement

-les traitements immunomodulateurs antérieurs et concomitants comprenant corticothérapie systémique, immunosuppresseurs et biothérapies

-le statut vaccinal concernant les infections pneumocoque, grippe et COVID-19

-les effets indésirables : type, sévérité, conséquence sur la biothérapie anti-IL-1 (arrêt ou suspension), évolution, facteurs de susceptibilité (déficit immunitaire primitif, déficit immunitaire secondaire, pathologie favorisante telle que la BPCO pour les bronchites, l'obésité et l'insuffisance veineuse chronique pour les érysipèles, la Maladie de Still pour le syndrome d'activation macrophagique).

Concernant les effets indésirables :

-du fait de la demi-vie courte de l'ANAKINRA, seuls les effets indésirables survenant durant le traitement ont été pris en compte

-la catégorisation selon chaque organe (SOC) a été réalisée en suivant la terminologie MedDRA 17.0 (23)

-la gradation des effets indésirables a été réalisée selon une simplification de la classification CTCAE 5.0 de 2017 (24) (Figure 2) :

- effet indésirable modéré si inférieur au grade 3
- effet indésirable sévère si supérieur ou égal au grade 3

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Figure 2 : gradation des effets indésirables selon la classification CTCAE 5.0 (24)

-les infections opportunistes ont été définies selon le consensus publié par *Winthrop* (25).

- JIR cohorte :

Notre projet d'étude a été soumis et accepté par le conseil scientifique de la JIR cohorte composé de plusieurs médecins européens (pédiatres, internistes, ophtalmologues, rhumatologues) le 17 juin 2022.

Les données des patients des autres centres ont été exportées anonymement de la plateforme de la JIR cohorte selon nos critères grâce au coordinateur de la JIR cohorte : M. François HOFER. Lorsque plusieurs effets indésirables étaient rapportés pour un patient, le plus haut grade de sévérité et la sanction la plus sévère étaient pris en compte pour l'analyse statistique.

❖ Critères d'exclusion :

- Cohorte locale : trois patients ont été exclus pour manque de données et un patient en raison d'un schéma thérapeutique de biothérapie ANAKINRA à la demande.
- Export de la JIR cohorte : nous avons exclu onze patients qui présentaient une discordance entre l'absence d'effets indésirables rapportés et l'arrêt du traitement pour le motif « effet indésirable ».

3) Ethique :

Pour chaque patient inclus dans la JIR cohorte, un formulaire de non opposition a été recueilli au préalable. Notre étude a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

4) Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel statistique fourni par la JIR cohorte : EasyMedStat (version 3.19; www.easymedstat.com).

Les variables quantitatives continues ont été exprimées en moyenne (+/- dériviation standard) et les variables quantitatives discontinues ou qualitatives en valeur absolue et fréquence (%). La normalité et l'hétéroscédasticité des variables continues ont été testées

par les tests de Shapiro-Wilk et Levene respectivement. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student non apparié, Welch test ou test de Mann-Withney U selon la répartition des variables. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi2 ou de Fisher. Le risque alpha était fixé à 5% et des tests bilatéraux ont été appliqués.

Concernant les analyses multivariées de régression logistique et linéaire, la multicollinéarité a été vérifiée grâce à la technique de Besley-Kuh-Welsch. L'hétéroscédasticité et la normalité des variables résiduelles ont été vérifiées par les tests de White et de Shapiro-Wilk respectivement. Une p-value de 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les patients avec données manquantes ont été exclus de l'analyse.

III) Résultats :

1)Caractéristiques de la population :

Sur la période étudiée, notre cohorte locale marseillaise comportait 83 patients adultes et après export des données des autres centres de la JIR cohorte, notre étude a porté sur un total de 519 patients atteints de maladies auto-inflammatoires ayant été traités par au moins une biothérapie anti-IL-1.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *Tableau 1* ci-dessous.

Caractéristiques	Tous (n=519)	ANAKINRA (n=389)	CANAKINUMAB (n=289)	ANAKINRA + CANAKINUMAB (n=159)
Age (années) Médiane [Q1 ; Q3]	22,9 [14,2 ; 40,7]	24,0 [15,1 ; 40,9]	20,4 [13,2 ; 36,8]	21,7 [14,6 ; 35,6]
Genre				
Femme n (%[95%CI])	275 (52,9% [48,7 ; 57,3])	197 (50,6% [27,6 ; 31,0])	163 (56,4% [50,7 ; 62,1])	85 (53,5% [45,7 ; 61,2])
Homme n (% [95%CI])	244 (47,0% [42,7 ; 51,3])	192 (49,3% [44,4 ; 54,3])	126 (43,6% [37,8 ; 49,3])	74 (46,5% [38,7 ; 54,2])
Sex ratio H/F	0,89	0,98	0,77	0,87
Indication thérapeutique n (% [95%CI])				
Still/AJI	226 (43,5% [38,3 ; 47,8])	198 (50,9% [45,9 ; 55,9])	87 (30,1% [24,8 ; 35,3])	59 (37,1% [29,6 ; 44,6])
FMF	108 (20,8% [17,3 ; 24,3])	76 (19,5% [15,6 ; 23,5])	63 (21,8% [17,0 ; 26,5])	31 (19,5% [13,3 ; 25,6])
CAPS	100 (19,3% [15,9 ; 22,7])	56 (14,4% [10,9 ; 17,9])	80 (27,7% [22,5 ; 32,8])	36 (22,6% [16,1 ; 29,1])
MKD	46 (8,9% [6,4 ; 11,3])	29 (7,4% [4,8 ; 10,1])	39 (13,5% [9,5 ; 17,4])	22 (13,8% [8,4 ; 19,2])
TRAPS	22 (4,2% [2,5 ; 5,9])	16 (4,1% [2,1 ; 6,1])	14 (4,8% [2,4 ; 7,3])	8 (5,0% [1,6 ; 8,4])
PFAPA	8 (1,5% [0,5 ; 2,6])	8 (2,1% [0,6 ; 3,5])	1 (0,35% [-0,3 ; 1,02])	1 (0,6% [-0,6 ; 1,9])
MAI inclassée	9 (1,7% [0,6 ; 2,8])	6 (1,5% [0,3 ; 2,8])	5 (1,7% [0,2 ; 3,2])	2 (1,3% [-0,5 ; 3,0])
Comorbidités n (%[95%CI])				
Cardiopathie	62 (11,9% [9,2 ; 14,7])	56 (14,4% [11,4 ; 17,3])	27 (9,3% [5,9 ; 12,7])	21 (13,2% [7,9 ; 18,5])
Diabète	10 (1,9% [0,7 ; 3,1])	10 (2,6% [1 ; 4,1])	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rénale	8 (1,5% [0,5 ; 2,6])	8 (2,1% [0,6 ; 3,5])	2 (0,7% [-0,3 ; 1,6])	2 (1,3% [-0,5 ; 3,0])
Néoplasie/hémopathie	14 (2,7% [1,3 ; 4,09])	12 (3,1% [1,4 ; 4,8])	6 (2,1% [0,4 ; 3,7])	4 (2,5% [0,1 ; 4,9])
Allergie	8 (1,5% [0,5 ; 2,6])	8 (2,1% [0,6 ; 3,5])	2 (0,7% [-0,3 ; 1,6])	2 (1,3% [-0,5 ; 2,9])
Pulmonaire	3 (0,6% [0,07 ; 1,2])	2 (0,5% [-0,2 ; 1,2])	1 (0,3% [-0,3 ; 1,02])	0 (0,0%)
Obésité	16 (3,1% [1,6 ; 4,6])	14 (3,6% [1,7 ; 5,4])	10 (3,5% [1,3 ; 5,6])	8 (5,0% [1,6 ; 8,4])
Dermatose	8 (1,5% [0,5 ; 2,6])	8 (2,1% [0,6 ; 3,5])	3 (1,0% [-0,1 ; 2,2])	3 (1,9% [-0,2 ; 4])
	11 (2,1% [0,9 ; 3,4])	9 (2,3% [0,8 ; 3,8])	8 (2,8% [0,8 ; 4,7])	6 (3,8% [0,8 ; 6,7])
Durée de traitement en jours Médiane [Q1 ;Q3]	1356 [422 ; 2881]	1334 [402 ; 2917]	1363 [419 ; 2844]	2345 [874 ; 4207]
Posologie maximale Médiane [Q1-Q3]	NA	100 [50 ; 100]	90 [75 ; 150]	NA
Durée de suivi (mois) Médiane [Q1 ;Q3]	16,1 [6,3 ; 43,0]	15,9 [6,2 ; 41,5]	22,6 [9,1 ; 58,9]	22,8 [8,7 ; 58,0]
Nombre de ligne avant Médiane [Q1-Q3]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]
CTC antérieure n (%[95%CI])	133 (25,6% [21,9 ; 29,4])	108 (27,8% [23,3 ; 32,1])	59 (20,4% [15,9 ; 25,1])	34 (21,4% [9,5 ; 20,7])
IS antérieurs n (%[95%CI])	92 (17,7% [14,4 ; 21,0])	69 (17,7% [13,9 ; 21,5])	47 (16,3% [12,0 ; 20,5])	24 (15,1% [15,0 ; 27,8])
CTC concomitante n (%[95%CI])	42 (8,1% [5,7 ; 10,4])	33 (8,5% [5,7 ; 11,2])	29 (10,0% [6,6 ; 13,5])	20 (12,6% [7,4 ; 17,7])
IS concomitants n (%[95%CI])	19 (3,7% [2,05 ; 5,3])	18 (4,6% [2,5 ; 6,7])	11 (3,8% [1,6 ; 6,0])	10 (6,3% [2,5 ; 10,0])
METHOTREXATE	15 (2,9% [1,4 ; 4,3])	14 (3,6% [1,7 ; 5,4])	8 (2,9% [0,9 ; 4,7])	7 (4,4% [1,2 ; 7,5])
CICLOSPORINE	4 (0,7% [0,02 ; 1,52])	4 (1,0% [0,0 ; 2,0])	3 (1,0% [-0,1 ; 2,2])	3 (1,9% [-0,2 ; 4,0])
Raison d'arrêt n (%[IC 95%])				
Echec	85 (25,4% [20,8 ; 30,1])	71 (24,9% [19,9 ; 29,9])	36 (12,4% [8,6 ; 16,2])	33 (20,7% [14,4 ; 27,1])
EI	25 (7,5% [4,7 ; 10,3])	21 (7,4% [4,3 ; 10,4])	10 (3,5% [1,3 ; 5,6])	11 (6,9% [2,9 ; 10,9])
Intolérance	24 (7,1% [4,4 ; 9,9])	24 (8,4% [5,2 ; 11,6])	3 (1,0% [-0,3 ; 2,2])	14 (8,8% [4,4 ; 13,2])
Rémission	82 (24,5% [19,9 ; 29,2])	66 (23,2% [18,2 ; 28,1])	28 (9,7% [6,3 ; 13,1])	16 (10,1% [5,4 ; 14,7])
Grossesse	1 (0,3% [-0,3 ; 0,9])	1 (0,3% [-0,3 ; 1,0])	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Chirurgie	1 (0,3% [-0,3 ; 0,9])	0 (0,0%)	1 (0,3% [-0,3 ; 1,0])	0 (0,0%)
Vaccination pneumocoque n (%[IC 95%])	5 (1,0% [-0,12 ; 1,8])	4 (1,03% [0,0 ; 2,0])	3 (1,0% [-0,1 ; 2,2])	2 (1,2% [-0,5 ; 3,0])

Tableau 1 : caractéristiques des patients : les résultats sont présentés pour les variables qualitatives en nombre avec pourcentage et leur intervalle de confiance n (%[95%CI]) et pour les variables quantitatives en moyenne avec leur écart type et en médiane avec l'intervalle [Q1 ;Q3]. CTC : corticothérapie, IS : immunosuppresseurs

❖ Données démographiques et cliniques :

L'âge médian des patients est de 22,9 [14,2 ; 40,7] années. Le sex ratio homme/femme est de 0,89 (52,9% de femmes et 47% d'hommes).

La pathologie majoritaire de notre cohorte est la Maladie de Still/arthritis juvénile idiopathique systémique avec une fréquence de 43,5% [38,3 ; 47,8], puis viennent secondairement la FMF (20,8% [17,3 ; 24,3]) et les CAPS (19,3% [15,9 ; 22,7]), plus rarement les MKD et TRAPS avec une fréquence respective de 8,9% [6,4 ; 11,3] et 4,2% [2,5 ; 5,9]) et enfin, le PFAPA (1,5% [0,5 ; 2,6]) et les maladies auto-inflammatoires inclassées (1,7% [0,6 ; 2,8]) (*Figure 3*).

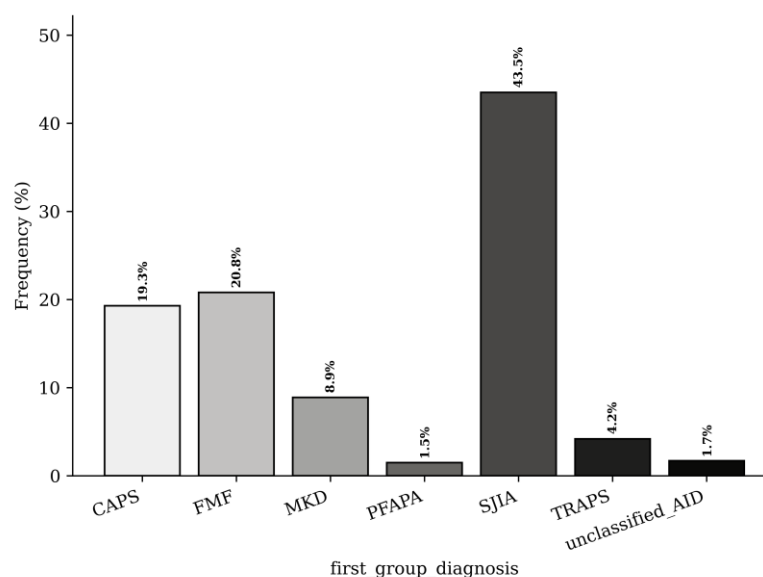


Figure 3 : répartition des types de pathologies auto-inflammatoires au sein de la cohorte : *histogramme avec en abscisse les différentes maladies auto-inflammatoires et en ordonnance la fréquence des patients en pourcentage.*

11,9% [9,2 ; 14,7] de nos patients présentent des comorbidités : 3,1% [1,6 ; 4,6] des pathologies pulmonaires chroniques, 2,7% [1,3 ; 4,1] une insuffisance rénale chronique, 1,9 % [0,7 ; 3,1] des cardiopathies chroniques, 2,1% [0,9 ; 3,4] une dermatose chronique, 1,5% [0,5 ; 2,6] une obésité, un diabète ou une néoplasie/hémopathie et enfin plus rarement des antécédents allergiques 0,6% [0,1 ; 1,2].

❖ Données thérapeutiques :

Dans notre cohorte, 389 patients ont été traités par ANAKINRA uniquement, 289 patients par CANAKINUMAB uniquement et 159 patients par ANAKINRA et CANAKINUMAB alternativement.

La durée médiane de traitement est de 1334 [402 ; 2917] jours sous ANAKINRA et de 1363 [419 ; 2844] jours sous CANAKINUMAB. La posologie maximale quotidienne médiane d'ANAKINRA est de 100 mg [50 ; 100] et celle mensuelle de CANAKINUMAB de 90mg [75 ; 150]. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 16,1 [6,3 ; 43,0] mois dans la cohorte : 15,9 [6,2 ; 41,5] mois pour les patients sous ANAKINRA et 22,6 [9,1 ; 58,9] pour les patients sous CANAKINUMAB.

Les patients ont reçu en moyenne 0,7 [0,6 ; 0,8] ligne de traitement avant la biothérapie anti-IL-1 : 25,6% [21,9 ; 29,4] des patients ont été traités précédemment par corticothérapie systémique et 17,7% [14,4 ; 21,0] par des immunosuppresseurs. Par ailleurs, 8,1% [5,7 ; 10,4] des patients ont bénéficié d'une corticothérapie concomitante et 3,7% [2,05 ; 5,3] d'immunosuppresseurs concomitants : en majorité METHOTREXATE (2,9% [1,4 ; 4,3]) et plus rarement CICLOSPORINE (0,7% [0,02 ; 1,52]).

Les raisons d'arrêt de la biothérapie sont par ordre de fréquence : l'échec (primaire ou secondaire) avec un taux de 25,4% [20,8 ; 30,1], puis la rémission chez 24,5% [19,9 ; 29,2] des patients, ensuite à proportion quasiment égale les effets indésirables et l'intolérance représentant respectivement 7,5% [4,7 ; 10,3] et 7,1% [4,4 ; 9,9] des patients, et enfin plus rarement des situations spécifiques telles que la grossesse et la chirurgie (0,3% [-0,3 ; 0,9]).

Seulement 1,0% [-0,12 ; 1,8] des patients sont déclarés vaccinés contre le pneumocoque, nous ne disposons pas d'assez de données concernant les vaccinations anti-grippale et anti-COVID.

2) Types d'évènements indésirables :

Les caractéristiques des effets indésirables sont récapitulées dans le *Tableau 2* ci-dessous. Au moins un évènement indésirable a été recueilli chez 15,6% [11,9 ; 19,2] des patients sous ANAKINRA et 13,2% [9,2 ; 17,2] des patients sous CANAKINUMAB. Le nombre moyen d'effet indésirable par patient est de 0,3 [0,2 ; 0,4] sous ANAKINRA et 0,5 [0,3 ; 0,8] sous CANAKINUMAB (*Figure 4*). Le grade de l'effet indésirable est considéré comme sévère (grade ≥ 3 de la classification CTAEC) chez 44% [31,4 ; 56,7] des patients sous ANAKINRA et 21,6% [8,4 ; 34,9] des patients sous CANAKINUMAB. L'évolution de l'effet indésirable est favorable dans 91,2% [83,8 ; 98,6] des cas sous ANAKINRA et 94% [86,6 ; 101,9] des cas sous CANAKINUMAB. Cependant, 4 décès soit 7,0% [0,4 ; 13,6] ont été rapportés sous ANAKINRA, exclusivement dans les suites d'un effet indésirable infectieux, et aucun sous CANAKINUMAB. L'effet indésirable a entraîné la suspension du traitement dans 57,6% [45,0 ; 70,2] des cas sous ANAKINRA et 45,9% [28,9 ; 62,0] sous CANAKINUMAB et l'arrêt définitif de la biothérapie a concerné 37,3% [24,9 ; 49,6] des patients sous ANAKINRA et 21,6% [8,4 ; 34,9] sous CANAKINUMAB. Des facteurs de susceptibilité aux effets indésirables sont souvent identifiés au moment du recueil : déficit immunitaire secondaire dans 20,3% [10,0 ; 30,6] des cas sous ANAKINRA et 20,3% [10,0 ; 30,6] sous CANAKINUMAB, pathologie prédisposante (BPCO pour les bronchites, l'obésité et l'insuffisance veineuse chronique pour les érysipèles, la Maladie de Still pour le syndrome d'activation macrophagique) dans 23,7% [23,7 ; 12,9] des cas sous ANAKINRA et 16,2% [4,3 ; 28,1] sous CANAKINUMAB et un déficit immunitaire primitif dans 3,4% [-1,2 ; 8,0] des cas sous ANAKINRA et 16,2% [4,3 ; 28,1] sous CANAKINUMAB.

Caractéristiques	ANAKINRA (n=389)	CANAKINUMAB (n=272)
Nombre de patients ayant présenté au moins un EI n (%)	59 (15,6% [11,9 ; 19,2])	37 (13,2% [9,2 ; 17,2])
Nombre moyen d'EI par patient (n [95%CI])	0,3 [0,2 ; 0,4]	0,5 [0,3 ; 0,8]
Min ; Max	0 ; 6	0 ; 17
Médiane [Q1 ; Q3]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]
Grade de l'EI n (%)		
Modéré (< 3)	33 (55,9% [43,3 ; 68,6])	29 (78,4% [65,1 ; 91,6])
Sévère (≥ 3)	26 (44,0% [31,4 ; 56,7])	8 (21,6% [8,4 ; 34,9])
	N=59	N=37
Evolution de l'EI n (%)		
Favorable	52 (91,2% [83,8 ; 98,6])	33 (94% [86,6 ; 101,9])
Persistance	1 (1,7% [-1,6 ; 5,2])	2 (5,7% [-2,0 ; 13,4])
Létale	4 (7,0% [0,4 ; 13,6])	0 (0,0%)
	N=59	N=37
Conséquences n(%)		
Suspension	34 (57,6% [45,0 ; 70,2])	17 (45,9% [28,9 ; 62,0])
Arrêt	22 (37,3% [24,9 ; 49,6])	8 (21,6% [8,4 ; 34,9])
	N=59	N=37
Facteurs de risque n (%)		
DIS	12 (20,3% [10,0 ; 30,6])	6 (16,2% [4,3 ; 28,1])
DIP	2 (3,4% [-1,2 ; 8,0])	4 (10,8% [0,8 ; 20,8])
Pathologie prédisposante	14 (23,7% [23,7 ; 12,9])	6 (16,2% [4,3 ; 28,1])
	N=59	N=37

Tableau 2 : caractéristiques des effets indésirables totaux : les résultats sont présentés en nombre, en pourcentage avec leur intervalle de confiance n (%[95%CI]). EI : effet indésirable, DIS/DIP : déficit immunitaire secondaire/primitif.

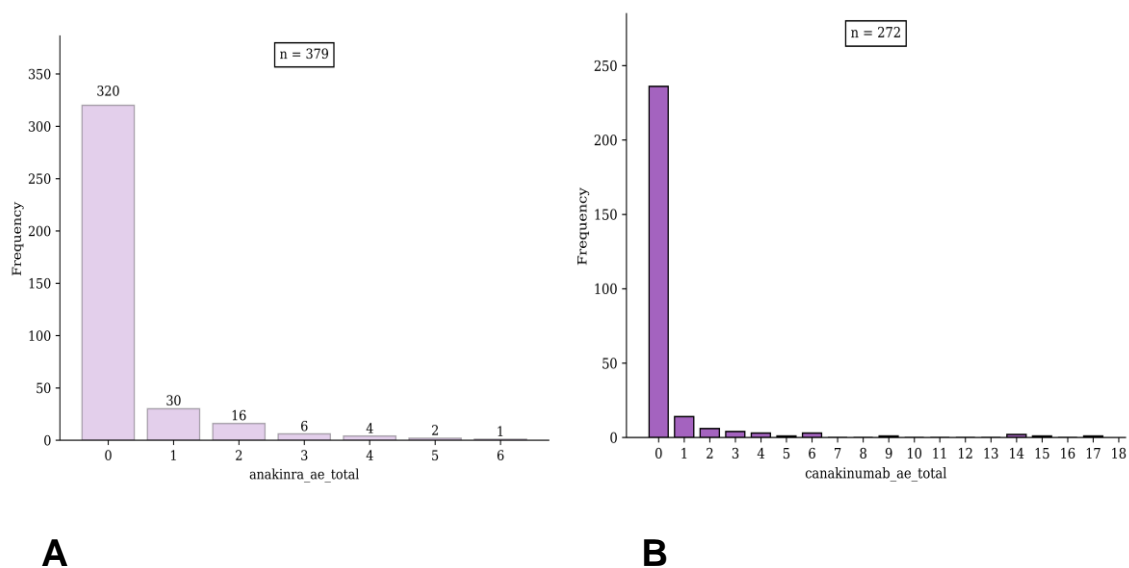


Figure 4 : répartition des effets indésirables totaux sous ANAKINRA (A) et CANAKINUMAB (B) : histogramme avec en abscisse le nombre d'effets indésirables totaux par patient et en ordonnée le nombre de patients. AE : adverse event.

Plusieurs catégories d'effets indésirables selon la classification MedDRA ont été recensées (Tableau 3) :

-majoritairement infectieux et cutanés chez respectivement 8,4% [5,6 ; 11,2] et 8,4% [5,6 ;

11,2] des patients sous ANAKINRA, et 10,3% [6,7 ; 13,9] et 4,4% [1,9 ; 6,8] des patients sous CANAKINUMAB

-secondairement hématologiques chez 3,9% [2,0 ; 5,9] des patients sous ANAKINRA et 0,7% [-0,2 ; 1,7] sous CANAKINUMAB

-ensuite, hépatiques et digestifs chez respectivement 1,1% [0,0 ; 2,1] et 0,3% [-0,2 ; 0,8] des patients sous ANAKINRA, et 0,7% [-0,2 ; 1,7] et 2,2% [0,5 ; 3,9] des patients sous CANAKINUMAB

-plus rarement, des tumeurs ont été rapportées chez 0,5% [-0,2 ; 1,26] des patients sous ANAKINRA. Les effets indésirables neurologiques sont survenus chez 0,3% [-0,2 ; 0,8] des patients sous ANAKINRA et 1,1% [-0,1 ; 2,3] sous CANAKINUMAB, ostéoarticulaires chez 0,7% [-0,3 ; 1,7] des patients sous CANAKINUMAB uniquement, psychiatriques chez 0,3% [-0,2 ; 0,8] sous ANAKINRA uniquement et enfin métaboliques chez 0,3 %[-0,2 ; 0,8] des patients sous ANAKINRA et 0,4% [-0,3 ; 1,1] sous CANAKINUMAB.

Caractéristiques	ANAKINRA (n=389)	CANAKINUMAB (n=272)
EI infectieux	32 (8,4%[5,6 ; 11,2])	28 (10,3% [6,7 ; 13,9])
EI cutanés	32 (8,4%[5,6 ; 11,2])	12 (4,4%[1,9 ; 6,8])
EI hématologiques	15 (3,9%[2 ; -5,9])	2 (0,7%[-0,2 ; 1,7])
EI digestifs	1 (0,3%[-0,2 ; 0,8])	6 (2,2%[0,5 ; 3,9])
EI hépatiques	4 (1,1%[0,0 ; 2,1])	2 (0,7%[-0,3 ; 1,7])
EI neurologiques	1 (0,3 %[-0,2 ; 0,8])	3 (1,1%[-0,1 ; 2,3])
EI ostéoarticulaires	0 (0,0%)	2 (0,7%[-0,3 ; 1,7])
EI psychiatriques	1 (0,3 %[-0,2 ; 0,8])	0 (0,0%)
Tumeurs	2 (0,5%[-0,2 ; 1,26])	0 (0,0%)
EI métaboliques (hypertriglycémie)	1 (0,3 %[-0,2 ; 0,8])	1 (0,4%[-0,3 ; 1,1])

Tableau 3 : caractéristiques des effets indésirables totaux : *les résultats présentés en nombre, en pourcentage avec leur intervalle de confiance n (%[95%CI]). EI : effet indésirable.*

❖ Les évènements indésirables infectieux (Tableau 4 et Figure 5) :

Les infections ORL et bronchopulmonaires dominent : respectivement 2,4% [0,8 ; 3,9] et 2,6% [1,0 ; 4,2] de survenue sous ANAKINRA et 6,6% [3,7 ; 9,6] et 3,3% [1,2 ; 5,4] sous CANAKINUMAB. Des infections opportunistes (toxoplasmose, leishmaniose) ont été rarement rapportées et exclusivement sous ANAKINRA (0,8% [-0,1 ; 1,7]). Les infections sont le plus souvent sévères sous ANAKINRA (62,5% [45,7 ; 79,3] des cas) dont 4 décès

(12,9% [1,1 ; 24,7] des cas) et modérées sous CANAKINUMAB (85,7% [72,7 ; 96,7] des cas). L'effet indésirable infectieux entraîne souvent une suspension du traitement (71,9% [56,3 ; 87,4] sous ANAKINRA et 42,9% [24,5 ; 61,2] sous CANAKINUMAB) et motive un arrêt définitif dans 34,4% [17,9 ; 50,8] des cas sous ANAKINRA et 10,7% [-0,7 ; 22,2]) des cas sous CANAKINUMAB. Un déficit immunitaire secondaire est notifié dans 37,5% [20,7 ; 54,3] des infections sous ANAKINRA et 21,4% [6,2 ; 36,6] des infections sous CANAKINUMAB, une pathologie prédisposante rapportée dans 37,5% [20,7 ; 54,3] des infections sous ANAKINRA et 17,9% [3,7 ; 32,0] des infections sous CANAKINUMAB.

Caractéristiques	ANAKINRA (n=389)	CANAKINUMAB (n=272)
Type n (%)		
ORL	9 (2,4%[0,8 ; 3,9])	18 (6,6%[3,7 ; 9,6])
Bronchopulmonaire	10 (2,6%[1,0 ; 4,2])	9 (3,3%[1,2 ; 5,4])
Urinaire	2 (0,5%[-0,2 ; 1,3])	3 (1,1%[-0,1 ; 2,3])
Digestif	4 (1,1%[0,0 ; 2,1])	8 (2,9%[0,9 ; 4,9])
Cutané	6 (1,6%[0,2 ; 2,8])	6 (2,2%[0,5 ; 3,9])
Oculaire	1 (0,3%[-0,2 ; 0,8])	2 (0,7%[-0,2 ; 1,7])
Neurologique	0 (0,0%)	1 (0,4%[-0,3 ; 1,1])
Herpès virus	7 (1,8%[0,5 ; 3,2])	5 (1,8%[0,2 ; 3,2])
Opportuniste	3 (0,8%[-0,1 ; 1,7])	0 (0,0%)
Autre	3 (0,8%[-0,1 ; 1,7])	0 (0,0%)
Nombre moyen d'infection par patient (n[95%CI])	0,1 [0,1 ; 0,2]	0,5 [0,3 ; 0,8]
Min ; Max	0 ; 4	0 ; 17
Médiane [Q1 ;Q3]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]
Grade de l'EI n (%)		
Modéré (< 3)	12 (37,5%[20,7 ; 54,3])	24 (85,7%[72,7 ; 96,7])
Sévère (≥ 3)	20 (62,5%[45,7 ; 79,3])	4 (14,3%[1,3 ; 27,2])
	N=32	N=28
Conséquences n(%)		
Suspension	23 (71,9%[56,3 ; 87,4])	12 (42,9%[24,5 ; 61,2])
Arrêt	11 (34,4%[17,9 ; 50,8])	3 (10,7%[-0,7 ; 22,2])
	N=32	N=28
Evolution de l'EI n (%)		
Favorable	27 (87,1%[75,3 ; 98,9])	27 (96,3%[89,2 ; 103,4])
Persistance	0 (0,0%)	1 (3,7%[-3,4 ; 10,8])
Létale	4 (12,9%[1,1 ; 24,7])	0 (0,0%)
	N=32	N=28
Facteurs de risque n (%)		
DIS	12 (37,5% [20,7 ; 54,3])	6 (21,4%[6,2 ; 36,6])
DIP	2 (6,25% [-2,1 ; 14,6])	4 (14,3%[1,3 ; 27,2])
Pathologie prédisposante	12 (37,5% [20,7 ; 54,3])	5 (17,9%[3,7 ; 32,0])

Tableau 4 : caractéristiques des effets indésirables infectieux : *les résultats sont présentés en nombre, en pourcentage avec leur intervalle de confiance n (%[95%CI]). EI : effet indésirable, DIS/DIP : déficit immunitaire secondaire/primitif.*

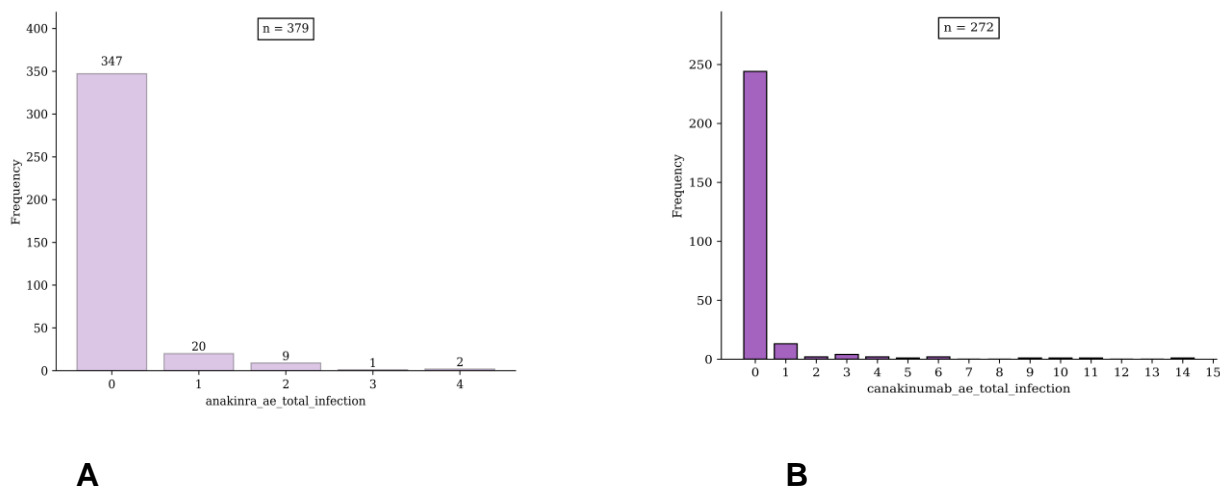


Figure 5 : répartition des effets indésirables infectieux sous ANAKINRA (A) et CANAKINUMAB (B) : *histogramme avec en abscisse le nombre d'infections par patient et ordonnée le nombre de patients. AE : adverse event.*

❖ Evènements indésirables cutanés (Tableau 5) :

Par ordre de fréquence, les réactions au point d'injection concernent 5,3% [3,0 ; 7,5] des patients sous ANAKINRA et 1,8% [0,2 ; 3,4] sous CANAKINUMAB. Secondairement, des réactions allergiques (urticaire, anaphylaxie) surviennent plus fréquemment sous ANAKINRA (1,8% [0,5 ; 3,2]) que sous CANAKINUMAB (1,1%[-0,1-2,3]) tandis que les rash au sens plus élargi sont rapportés chez 2,2% [0,5 ; 3,9] des patients sous CANAKINUMAB contre 0,5% [-0,2 ; 1,3] des patients sous ANAKINRA. 1,1% [0,0 ; 2,1] des patients sous ANAKINRA et 1,5% [0,0 ; 2,9] sous CANAKINUMAB présentent un prurit ; l'éczéma et les troubles trophiques sont plus rares (respectivement 0,8% [-0,1 ; 1,7] et 0,5%[-0,2 ; 1,3] sous ANAKINRA et 1,5% [0,0 ; 2,9] et 0,7% [-0,3 ; 1,7] sous CANAKINUMAB). Un seul cas de dermatose bulleuse de type pemphigoïde bulleuse a été notifié sous CANAKINUMAB.

Le grade de l'effet indésirable cutané est le plus souvent modéré (68,7% [52,7 ; 84,8] sous ANAKINRA et 75,0% [50,5 ; 99,5] sous CANAKINUMAB). Il nécessite la suspension de la biothérapie dans 37,5% [20,7 ; 54,2] des cas sous ANAKINRA et 50,0% [21,7 ; 78,3] des cas sous CANAKINUMAB et l'arrêt définitif dans 34,4% [17,9 ; 50,8] des cas sous ANAKINRA et 25,0% [0,5 ; 49,5] sous CANAKINUMAB. L'évolution de l'événement indésirable cutané est majoritairement favorable : 96,7% [90,2 ; 103,1] sous ANAKINRA et 81,8% [59,0 ; 104,6] sous CANAKINUMAB. Une pathologie prédisposante a été identifiée

dans 18,7% [5,2 ; 32,3] des cas sous ANAKINRA et 8,3% [-7,3 ; 76,0] sous CANAKINUMAB.

Caractéristiques	ANAKINRA (n=379)	CANAKINUMAB (n=272)
Type n (%)		
Réaction point d'injection	20 (5,3%[3,0 ; 7,5])	5 (1,8%[0,2 ; 3,4])
Prurit	4 (1,1%[0,0 ; 2,1])	4 (1,5%[0,0 ; 2,9])
Eczéma	3 (0,8 %[-0,1 ; 1,7])	4 (1,5%[0,0 ; 2,9])
Rash	2 (0,5%[-0,2 ; 1,3])	6 (2,2%[0,5 ; 3,9])
Troubles trophiques	2 (0,5%[-0,2 ; 1,3])	2 (0,7%[-0,3 ; 1,7])
Dermatose bulleuse	0 (0,0%)	1 (0,4%[-0,3 ; 1,1])
Allergie (urticatoire, anaphylaxie)	7 (1,8%[0,5 ; 3,2])	3 (1,1%[-0,1 ; 2,3])
Nombre moyen d'EI par patient n +/- SD	0,1 +/- 0,36	0,09 +/- 0,49
Min ; Max	0 ; 3	0 ; 4
Médiane [Q1-Q3]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]
Nombre d'évènements par patient		
1	28 (7,4%)	5 (1,8%)
2	2 (0,5%)	3 (1,1%)
3	2 (0,5%)	2 (0,7%)
4	0 (0,0%)	2 (0,7%)
Grade de l'EI n (%)		
Modéré (< 3)	22 (68,7%[52,7 ; 84,8])	9 (75,0%[50,5 ; 99,5])
Sévère (≥ 3)	10 (31,2% [15,2 ; 47,3])	3 (25,0%[0,5 ; 49,5])
	N=32	N=12
Conséquences n(%)		
Suspension	12 (37,5% [20,7 ; 54,2])	6 (50,0%[21,7 ; 78,3])
Arrêt	11 (34,4%[17,9 ; 50,8])	3 (25,0%[0,5 ; 49,5])
	N=32	N=12
Evolution de l'EI n (%)		
Favorable	29 (96,7% [90,2 ; 103,1])	9 (81,8% [59,0 ; 104,6])
Persistance	1 (3,3% [-3,1 ; 9,7])	2 (18,2%[-4,6 ; 40,9])
Létale	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	N=32	N=12
Facteurs de risque n (%)		
DIS	3 (9,4% [-0,7 ; 19,5])	2 (16,7% [-4,4 ; 37,7])
DIP	1 (3,1% [-2,9 ; 9,1])	1 (8,3%[-7,3 ; 76,0])
Pathologie prédisposante	6 (18,7% [5,2 ; 32,3])	1 (8,3%[-7,3 ; 76,0])

Tableau 5 : caractéristiques des effets indésirables cutanés : *les résultats sont présentés en nombre, en pourcentage avec leur intervalle de confiance n (%[95%CI]). EI : effet indésirable, DIS/DIP : déficit immunitaire secondaire/primitif.*

❖ Evènements indésirables hématologiques (Tableau 6) :

Le syndrome d'activation macrophagique est le principal effet indésirable hématologique et concerne 2,1% [0,7 ; 3,6] des patients sous ANAKINRA et 0,7% [-0,3 ; 1,7] des patients sous CANAKINUMAB. La neutropénie et l'éosinophilie ont été rapportées uniquement sous ANAKINRA avec une fréquence respectivement de 0,3% [-0,2 ; 1,8] et 1,8% [0,5 ; 3,2]. Les effets indésirables hématologiques sont le plus souvent sévères (60,0% des cas sous ANAKINRA et 100,0% des cas sous CANAKINUMAB). Ils entraînent la suspension

du traitement dans 60,0% des cas sous ANAKINRA et 100,0% des cas sous CANAKINUMAB, et l'arrêt définitif dans 46,7% des cas sous ANAKINRA et 50,0% des cas sous CANAKINUMAB. Cependant, l'évolution est exclusivement favorable (100,0%). Une pathologie prédisposante est identifiée dans 53,3% sous ANAKINRA et 100,0% des cas sous CANAKINUMAB.

Caractéristiques	ANAKINRA (n=379)	CANAKINUMAB (n=272)
Type n (%)		
Neutropénie	1 (0,3%[-0,2 ; 1,8])	0 (0,0%)
Eosinophilie	7 (1,8 % [0,5 ; 3,2])	0 (0,0%)
SAM	8 (2,1% [0,7 ; 3,6])	2 (0,7% [-0,3 ; 1,7])
Nombre d'événements n (%)		
1	14 (3,7 % [1,8 ; 5,6])	2 (0,7% [-0,3 ; 1,7])
2	1 (0,3% [-0,2 ; 0,8])	0 (0,0%)
Nombre moyen d'EI par patient n +/- SD	0,04 +/- 0,21	NA
Min ; Max	0 ; 2	0 ; 1
Médiane [Q1 ; Q3]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]
Grade de l'EI n (%)		
Modéré (< 3)	6 (40,0% [15,2 ; 64,8])	0 (0,0%)
Sévère (≥ 3)	9 (60,0% [35,2 ; 84,8])	2 (100,0%)
	N=15	N=2
Conséquences n(%)		
Suspension	9 (60,0% [35,2 ; 84,8])	2 (100,0%)
Arrêt	7 (46,7% [21,4 ; 71,9])	1 (50,0%)
	N=15	N=2
Evolution de l'EI n (%)		
Favorable	15 (100,0%)	2 (100,0%)
Persistance	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Létale	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	N=15	N=2
Facteurs de risque n (%)		
DIS	3 (20% [-0,2 ; 40,2])	0 (0,0%)
DIP	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pathologie prédisposante	8 (53,3% [28,1 ; 78,6])	2 (100,0%)

Tableau 6: caractéristiques des effets indésirables hématologiques : *les résultats sont présentés en nombre, en pourcentage avec leur intervalle de confiance n (%[95%CI]). EI : effet indésirable, DIS/DIP : déficit immunitaire secondaire/primitif.*

❖ Effets indésirables sévères :

Caractéristiques	ANAKINRA (n=26)	CANAKINUMAB (n=8)
Age		
Médiane [Q1 ; Q3]	34,1 [18,9 ; 51,8]	23,1 [18,6 ; 39,5]
Moyenne +/- SD	38,3 +/- 22,7	31,4 +/- 20,0
Diagnostic n (%)		
AJIs/Still	18 (69,2% [51,5 ; 87,0])	5 (62,5% [28,9 ; 96,0])
FMF	7 (26,9% [9,9 ; 44,0])	1 (12,5% [-10,4 ; 35,4])
CAPS	1 (3,8% [-3,5 ; 11,2])	1 (12,5% [-10,4 ; 35,4])
TRAPS	0 (0%)	1 (12,5% [-10,4 ; 35,4])
Type n (%)		
Infectieux	20 (76,9% [60,7 ; 93,1])	4 (50% [15,3 ; 84,6])
Cutanés	10 (38,5% [19,7 ; 57,2])	3 (37,5% [3,9 ; 71,0])
Hématologiques	9 (34,6% [16,3 ; 52,9])	2 (25% [-5,0 ; 55,0])
Hépatiques	2 (7,7% [-2,5 ; 17,9])	1 (12,5% [-10,4 ; 35,4])
Cancer	1 (3,8% [-3,5 ; 11,2])	0 (0%)
Digestifs	0 (0%)	0 (0%)
Ostéoarticulaires	0 (0%)	0 (0%)
Métaboliques	0 (0%)	0 (0%)
Psychiatriques	1 (3,8% [-3,5 ; 11,2])	0 (0%)
Neurologiques	1 (3,8% [-3,5 ; 11,2])	1 (12,5% [-10,4 ; 35,4])
Conséquences n(%)		
Suspension	25 (96,2% [88,8 ; 103,5])	8 (100,0%)
Arrêt	16 (61,5% [42,8 ; 80,2])	4 (50% [15,3 ; 84,6])
Evolution de l'EI n (%)		
Favorable	21 (80,8% [65,6 ; 95,9])	8 (100,0%)
Persistance	1 (3,8% [-3,5 ; 11,2])	0 (0%)
Létale	4 (15,4% [1,5 ; 29,2])	0 (0%)
Facteurs de risque n (%)		
DIS	10 (38,5% [19,8 ; 57,2])	2 (25% [-5,0 ; 55,0])
DIP	0 (0%)	0 (0%)
Pathologie prédisposante	9 (34,6% [16,3 ; 52,9])	2 (25% [-5,0 ; 55,0])

Tableau 7 : caractéristiques des patients avec effets indésirables sévères : *les résultats sont présentés en nombre, en pourcentage avec leur intervalle de confiance n (%[95%CI]). EI : effet indésirable, DIS/DIP : déficit immunitaire secondaire/primitif.*

Les effets indésirables sévères sont rapportés majoritairement parmi les patients atteints d'AJIs/Still : 69,2% [51,5 ; 87,0] sous ANAKINRA et 62,5% [28,9 ; 96,0] sous CANAKINUMAB. 76,9% [60,7 ; 93,1] des patients avec effets indésirables sévères sous ANAKINRA ont présenté des infections contre 50% sous CANAKINUMAB. L'effet indésirable sévère entraîne la suspension du traitement dans 96,2% [88,8 ; 103,5] des cas sous ANAKINRA et 100,0% des cas sous CANAKINUMAB, et l'arrêt définitif dans 61,5% [42,8 ; 80,2] des cas sous ANAKINRA et 50,0% des cas sous CANAKINUMAB. L'évolution est toujours favorable sous CANAKINUMAB (100%), cependant, sous ANAKINRA, 15,4% [1,5 ; 29,2] des patients sont décédés dans les suites de l'effet indésirable sévère.

3) Comparaison de groupes :

❖ Evènements indésirables totaux sous ANAKINRA :

Variable	Absence d'EI N = 320	Présence d' EI N = 59	p-Value
Age (années)			0,002*
Médiane	22,7	34,8	
IQR	[24,5]	[33,2]	
Min ; Max	[1,1 ; 87,7]	[4,4 ; 87,7]	
Type de maladie auto-inflammatoire			0,019*
CAPS	53 (16,6%)	3 (5,1%)	
FMF	58 (18,1%)	16 (27,1%)	
MKD	22 (6,9%)	2 (3,4%)	
PFAPA	8 (2,5%)	0 (0,0%)	
SJIA	157 (49,1%)	38 (64,4%)	
TRAPS	16 (5,0%)	0 (0,0%)	
MAI inclassée	6 (1,9%)	0 (0,0%)	
Comorbidités			<0,001*
OUI	36 (11,3%)	18 (30,5%)	
NON	284 (88,7%)	41 (69,5%)	
Comorbidité pulmonaire			0,127
OUI	9 (2,8%)	4 (6,8%)	
NON	311 (97,2%)	55 (93,2%)	
Comorbidité cardiaque			0,01*
OUI	5 (1,6%)	5 (8,5%)	
NON	315 (98,4%)	54 (91,5%)	
Insuffisance rénale chronique			0,388
OUI	8 (2,5%)	3 (5,1%)	
NON	312 (97,5%)	56 (94,9%)	
Allergie			0,287
OUI	1 (0,3%)	1 (1,7%)	
NON	319 (99,7%)	58 (98,3%)	
Cancer/hémopathie			0,113
OUI	5 (1,6%)	3 (5,1%)	
NON	315 (98,4%)	56 (94,9%)	
Comorbidité dermatologique			0,151
OUI	6 (1,9%)	3 (5,1%)	
NON	314 (98,1%)	56 (94,9%)	
Obésité			0,113
OUI	5 (1,6%)	3 (5,1%)	
NON	315 (98,4%)	56 (94,9%)	
Diabète			0,616
OUI	8 (2,5%)	0 (0,0%)	
NON	312 (97,5%)	59 (100,0%)	
Nombre de lignes de traitement antérieur			0,392
Médiane	0	0	
IQR	[1,0]	[1,0]	
Min ; Max	[0,0 ; 7,0]	[0,0 ; 8,0]	
Corticothérapie antérieure			0,226
OUI	86 (26,9%)	21 (35,9%)	
NON	234 (73,1%)	38 (64,4%)	
Immunosuppresseurs antérieurs			0,736
OUI	56 (17,5%)	12 (20,3%)	
NON	264 (82,5%)	47 (79,7%)	
Corticothérapie concomitante			0,074
NON	24 (7,5%)	9 (15,3%)	
OUI	296 (92,5%)	50 (84,7%)	
Immunosuppresseurs concomitants			0,131
Pas de traitement	305 (95,3%)	56 (94,9%)	
CICLOSPORINE	2 (0,6%)	2 (3,4%)	
METHOTREXATE	13 (4,1%)	1 (1,7%)	
Durée totale de traitement (en jours)			0,464
Médiane	621,0	706,0	
IQR	[1326,5]	[1698,5]	
Min ; Max	[0,0 ; 8462,0]	[0,0 ; 6070,0]	
Dose maximale ANAKINRA (en mg/jour)			0,039*
Médiane	100,0	100,0	
IQR	[23,7]	[50,0]	
Min ; Max	[10 ; 200,0]	[20,0 ; 200,0]	
	N = 254	N = 54	
EI totaux sous CANAKINUMAB			<0,001*
OUI	10 (7,7%)	9 (40,0%)	
NON	119 (92,3%)	13 (59,1%)	
	N = 129	N = 22	

Tableau 8 : comparaison des groupes selon l'absence et présence d'événements indésirables totaux sous ANAKINRA : les résultats sont présentés en médiane avec leur interquartile (IQR) ou en nombre avec leur pourcentage. EI : effet indésirable.

La médiane d'âge est significativement plus élevée chez les patients ayant présenté un effet indésirable sous ANAKINRA (Median Δ [AVEC - SANS]=12,1 ; CI=[-14,5 ; -2,7] ; p=0.002). Les patients avec effets indésirables totaux sous ANAKINRA présentent plus de comorbidités que ceux sans effets indésirables : 30,5% versus 11,2% (OR=3,5 ; IC[1,8 ; 6,7] ; p<0,001), notamment concernant les comorbidités cardiaques. Les groupes AJs et FMF présentent significativement plus d'effets indésirables totaux sous ANAKINRA avec des taux respectifs de 64,4% et 27,1% versus 5,1%, 3,4%, 0,0%, 0,0%, 0,0% pour les groupes CAPS, MKD, PFAPA, TRAPS et MAI inclassée (p= 0,019). De plus, la posologie médiane quotidienne est significativement plus élevée chez les patients ayant présenté un effet indésirable sous ANAKINRA (Median Δ [AVEC - SANS]=0,0 ; CI=[-25,8 ; -1,2] ; p=0.039).

La présence d'effets indésirables sous CANAKINUMAB est respectivement de 40,9% chez les patients ayant présenté un effet indésirable sous ANAKINRA versus 7,7% chez les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable (OR=8,2 ; IC[2,8- ; 23,9] ; p<0,001).

Les tests de comparaison entre les deux groupes (présence/absence d'effets indésirables totaux sous ANAKINRA) n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant la durée totale de traitement, la posologie maximale de traitement, l'administration ni antérieure ni concomitante de corticothérapie systémique ou d'immunosuppresseurs.

❖ Effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB :

Variable	Absence d'EI N = 236	Présence d'EI N = 36	p-Value
Age			0,879
Médiane	20,5	19,8	
IQR	[23,6]	[10,4]	
Min ; Max	[2,4 ; 77,4]	[9,3 ; 66,0]	
Maladie auto-inflammatoire			0,285
CAPS	70 (29,7%)	8 (22,2%)	
FMF	51 (21,6%)	4 (11,1%)	
MKD	30 (12,7%)	5 (13,9%)	
PFAPA	1 (0,4%)	0 (0,0%)	
SJIA	68 (28,8%)	18 (50,0%)	
TRAPS	11 (4,7%)	1 (2,8%)	
MAI inclassée	5 (2,1%)	0 (0,0%)	
Comorbidités			0,007*
OUI	16 (6,8%)	8 (22,2%)	
NON	220 (93,2%)	28 (77,8%)	
Comorbidité pulmonaire			0,102
OUI	6 (2,5%)	3 (8,3%)	
NON	230 (97,5%)	33 (91,7%)	
Comorbidité cardiaque			Variable constante
Insuffisance rénale chronique			>0,999
OUI	4 (1,7%)	0 (0,0%)	
NON	232 (98,3%)	36 (100,0%)	
Allergie			0,132
OUI	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
NON	236 (100,0%)	35 (97,2%)	
Cancer/hémopathie			0,132
OUI	0 (0,0%)	1 (2,8%)	
NON	236 (100,0%)	35 (97,2%)	
Comorbidité dermatologique			0,075
OUI	5 (2,1%)	3 (8,3%)	
NON	231 (97,9%)	33 (91,7%)	
Obésité			>0,999
OUI	3 (1,3%)	0 (0,0%)	
NON	233 (98,7%)	36 (100,0%)	
Diabète			>0,999
OUI	1 (0,4%)	0 (0,0%)	
NON	235 (99,6%)	36 (100,0%)	
Nombre de lignes de traitement antérieur			<0,001*
Médiane	0,0	0,5	
IQR	[0,0]	[2,0]	
Min;Max	[0,0 ; 7,0]	[0,0 ; 8,0]	
Corticothérapie antérieure			0,002*
OUI	41 (17,4%)	15 (41,7%)	
NON	195 (82,6%)	21 (58,3%)	
Immunosuppresseurs antérieurs			0,008*
OUI	34 (14,4%)	12 (33,3%)	
NON	202 (85,6%)	24 (66,7%)	
Corticothérapie concomitante			0,242
OUI	23 (9,8%)	6 (16,7%)	
NON	213 (90,2%)	30 (83,3%)	
Immunosuppresseurs concomitants			0,538
Pas de traitement	227 (96,2%)	34 (94,4%)	
CICLOSPORINE	3 (1,3%)	0 (0,0%)	
METHOTREXATE	6 (2,5%)	2 (5,6%)	
Durée totale de traitement (en jours)			0,222
Médiane	1396,0	2446	
IQR	[2384,0]	[2966,7]	
Min;Max	[0,0 ; 5439,0]	[0,0 ; 6236,0]	
Posologie maximale (en mg/mois)			0,037*
Médiane	80,0	150,0	
IQR	[75,0]	[69,6]	
Min;Max	[15,0 ; 600,0]	[15,0 ; 300]	
	N = 219	N = 35	
EI sous ANAKINRA			<0,001*
OUI	13 (9,8%)	9 (47,4%)	
NON	119 (90,2%)	10 (52,6%)	
	N = 132	N = 19	

Tableau 9 : comparaison de groupes selon l'absence et présence d'effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB : les résultats sont présentés en médiane avec leur interquartile (IQR) ou en nombre avec leur pourcentage. EI : effet indésirable.

Il existe une différence significative entre les deux groupes (présence ou absence d'effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB) concernant : la présence de comorbidités (OR=3,9 ; CI[1,5 ; 10,0] ; p=0,007, le nombre médian de lignes de traitement antérieur

(Median Δ AVEC - SANS)=0,5 ; CI=[-1,8 ; -0,2] ; $p<0,001$), l'administration d'une corticothérapie antérieure (OR=3,4 ; CI[1,6 ; 7,1] ; $p=0,002$) et d'immunosuppresseurs antérieurs (OR=3,0 ; CI[1,4 ; 6,5] ; $p=0,008$) et la posologie médiane de traitement (Median Δ [AVEC - SANS]=70,0 ; CI=[-311,3 ; 44,4] ; $p=0,037$). La présence d'effets indésirables sous ANAKINRA est respectivement de 47,4% chez les patients ayant présenté un effet indésirable sous CANAKINUMAB versus 9,8% chez les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable (OR=8,2 ; IC[2,8 ; 23,9] ; $p<0,001$).

Les tests de comparaison entre les deux groupes (présence et absence d'effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB) n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant l'âge, le type de maladie auto-inflammatoire, l'administration concomitante d'immunosuppresseurs ni de corticothérapie systémique.

❖ Effets indésirables infectieux sous ANAKINRA :

Variable	Absence d'EI infectieux N = 347	Présence d' EI infectieux N = 32	p-Value
Age (années)			0.039*
Médiane	23,0	34,2	
IQR	24,9	30,7	
Min ; Max	[1.1 ; 87.7]	[9.3 ; 87]	
Type de maladie auto-inflammatoire			0.242
CAPS	55 (15.8%)	1 (3.1%)	
FMF	68 (19.6%)	6 (18.7%)	
MKD	22 (6.3%)	2 (6.2%)	
PFAPA	8 (2.3%)	0 (0.0%)	
SJIA	172 (49.6%)	23 (71.9%)	
TRAPS	16 (4.6%)	0 (0.0%)	
MAI inclassée	6 (1.7%)	0 (0.0%)	
Comorbidités			*0.031
OUI	45 (13.0%)	9 (28.1%)	
NON	302 (87.0%)	23 (71.9%)	
Comorbidité pulmonaire			0.302
OUI	11 (3.2%)	2 (6.2%)	
NON	336 (96.8%)	30 (93.7%)	
Comorbidité cardiaque			0.203
OUI	8 (2.3%)	2 (6.2%)	
NON	339 (97.7%)	30 (93.7%)	
Insuffisance rénale chronique			0.236
OUI	9 (2.6%)	2 (6.2%)	
NON	338 (97.4%)	30 (93.7%)	
Allergie			0.162
OUI	1 (0.3%)	1 (3.2%)	
NON	346 (99.7%)	31 (96.8%)	
Cancer/hémopathie			0.14
OUI	6 (1.7%)	2 (6.2%)	
NON	341 (98.3%)	30 (93.7%)	
Comorbidité dermatologique			0.552
OUI	8 (2.3%)	1 (3.1%)	
NON	339 (97.7%)	31 (96.9%)	
Obésité			0.51
OUI	7 (2.0%)	1 (3.1%)	
NON	340 (98.0%)	31 (96.9%)	
Diabète			>0.99
OUI	8 (2.3%)	0 (0.0%)	
NON	339 (97.7%)	32 (100.0%)	
Nombre de lignes de traitement antérieur			0.968
Médiane	0,0	0,0	
IQR	[1,0]	[1,0]	
Min ; Max	[0,0 ; 8,0]	[0,0 ; 7,0]	
Corticothérapie antérieure			0.838
OUI	99 (28.5%)	8 (25.0%)	
NON	248 (71.5%)	24 (75.0%)	
Immunosuppresseurs antérieurs			0.814
OUI	62 (17.9%)	6 (18.7%)	
NON	285 (82.1%)	26 (81.2%)	
Corticothérapie concomitante			0.047*
NON	320 (92.2%)	26 (81.2%)	
OUI	27 (7.8%)	6 (18.7%)	
Immunosuppresseurs concomitants			0.046*
Pas de traitement	332 (95.7%)	29 (90.6%)	
CICLOSPORINE	2 (0.6%)	2 (6.2%)	
METHOTREXATE	13 (3.7%)	1 (3.1%)	
Durée totale de traitement (en jours)			0.06
Médiane	629	1210,0	
IQR	[1468,5]	[2608,5]	
Min ; Max	[0,0 ; 8462,0]	[0,0 ; 6070,0]	
Dose maximale ANAKINRA (en mg/jour)			0.403
Médiane	100	100	
IQR	[50,0]	[50,0]	
Min ; Max	[0,1 ; 200,0]	[20,0 ; 200,0]	
Neutropénie sous ANAKINRA			0,084
OUI	0 (0.0%)	1 (3.1%)	
NON	347 (100.0%)	31 (96,9%)	
EI infectieux sous CANAKINUMAB			0,008*
OUI	9 (6,4%)	4 (36,4%)	
NON	131 (93,6%)	7 (63,6%)	
	N=140	N=11	

Tableau 10: comparaison des groupes selon l'absence et présence d'événement indésirable infectieux sous ANAKINRA : les résultats sont présentés en médiane avec leur interquartile (IQR) ou en nombre avec leur pourcentage. EI : effet indésirable.

La médiane d'âge est significativement plus élevée chez les patients ayant présenté un

effet indésirable infectieux sous ANAKINRA (Median Δ [AVEC-SANS]=11.16 ; CI=[-14.93 ; 0.18] ; $p=0.039$). Les patients avec effets indésirables infectieux sous ANAKINRA présentent plus de comorbidités: 28,1% versus 13,0% (OR=2,6 ; IC[1,1 ; 6,0] ; $p=0,031$) ; cependant, il n'existe pas de différence significative concernant les sous-types de comorbidités entre les deux groupes.

De plus, l'administration d'une corticothérapie concomitante (OR=2,7 ; IC[1,0 ; 7,2] ; $p=0,047$) et d'immunosuppresseurs concomitants de type CICLOSPORINE et METHOTREXATE ($p=0,046$) est plus fréquemment retrouvée dans le groupe avec effets indésirables infectieux.

La présence d'effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB est respectivement de 36,4% chez les patients ayant présenté un effet indésirable infectieux sous ANAKINRA versus 6,4% chez les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable (OR=8,3 ; IC[2,0 ; 33,8] ; $p=0,008$).

Les tests de comparaison entre les deux groupes (présence et absence d'effets indésirables infectieux sous ANAKINRA) n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant le type de maladie auto-inflammatoire, la durée totale de traitement, la posologie maximale de traitement, l'administration antérieure de corticothérapie systémique ou d'immunosuppresseurs et la survenue d'une neutropénie.

❖ Effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB :

Variable	Absence d'EI infectieux N = 244	Présence d'EI infectieux N = 28	p-Value
Age			0.556
Médiane	21,4	18,9	
IQR	[23,4]	[10,0]	
Min ; Max	[2,4 ; 77,4]	[9,3 ; 65,3]	
Maladie auto-inflammatoire			0.855
CAPS	71 (29,1%)	7 (25,0%)	
FMF	51 (20,9%)	4 (14,3%)	
MKD	30 (12,3%)	5 (17,9%)	
PFAPA	1 (0,4%)	0 (0,0%)	
SJIA	75 (30,7%)	11 (39,3%)	
TRAPS	11 (4,5%)	1 (3,6%)	
MAI inclassée	5 (2,0%)	0 (0,0%)	
Comorbidités			0.288
OUI	20 (8,2%)	4 (14,3%)	
NON	224 (91,8%)	24 (85,7%)	
Comorbidité pulmonaire			>0.999
OUI	8 (3,2%)	1 (3,6%)	
NON	236 (96,7%)	27 (96,4%)	
Insuffisance rénale chronique			>0.999
OUI	4 (1,6%)	0 (0,0%)	
NON	240 (98,4%)	28 (100,0%)	
Allergie			0.103
OUI	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
NON	244 (100,0%)	27 (96,4%)	
Cancer/hémopathie			0.103
OUI	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
NON	244 (100,0%)	27 (96,4%)	
Comorbidité dermatologique			0.586
OUI	7 (2,9%)	1 (3,6%)	
NON	237 (97,1%)	27 (96,4%)	
Obésité			>0.999
OUI	3 (1,2%)	0 (0,0%)	
NON	241 (98,8%)	28 (100,0%)	
Diabète			>0.999
OUI	1 (0,4%)	0 (0,0%)	
NON	243 (99,6%)	28 (100,0%)	
Nombre de lignes de traitement antérieur			0.033*
Médiane	0,0	0,0	
IQR	[1,0]	[2,0]	
Min;Max	[0,0 ; 7,0]	[0,0 ; 8,0]	
Corticothérapie antérieure			0.023*
OUI	45 (18,4%)	11 (39,3%)	
NON	199 (81,6%)	17 (60,7%)	
Immunosuppresseurs antérieurs			0.283
OUI	39 (16,0%)	7 (25,0%)	
NON	205 (84,0%)	21 (75,0%)	
Corticothérapie concomitante			0.096
OUI	23 (9,4%)	6 (21,4%)	
NON	221 (90,6%)	22 (78,6%)	
Immunosuppresseurs concomitants			0.421
Pas de traitement	235 (96,31%)	26 (92,4%)	
CICLOSPORINE	3 (1,23%)	0 (0,0%)	
METHOTREXATE	6 (2,46%)	2 (7,14%)	
Durée totale de traitement (en jours)			0.002*
Médiane	1365,5	2941,0	
IQR	[2375,7]	[2519,0]	
Min;Max	[54,0 ; 5439,0]	[185,0 ; 6236,0]	
Posologie maximale (en mg/mois)			0.426
Médiane	85,4	116,5	
IQR	[75,0]	[77,7]	
Min;Max	[15,0 ; 150,0]	[15,0 ; 300,0]	
El infectieux sous ANAKINRA			0,008*
OUI	7 (5,1%)	4 (30,8%)	
NON	131 (94,9%)	9 (69,2%)	
	N=138	N=13	

Tableau 11 : comparaison de groupes selon l'absence et présence d'effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB : les résultats sont présentés en médiane avec leur interquartile (IQR) ou en nombre avec leur pourcentage. EI : effet indésirable.

Il existe une différence significative entre les deux groupes (présence ou absence d'effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB) concernant : le nombre médian de lignes de traitement antérieur (Median ΔOUI - NON]=0,0 ; CI=[-1,8 ; -0,0] ; p=0,033), l'administration

d'une corticothérapie antérieure (OR=2,86 ; IC[1,25 ; 6,5] ; p=0,023) et la durée médiane de traitement (Median Δ [OUI - NON]=1575,5 ; CI=[-1606,0 ; -386,3] ; p=0,002)). La présence d'effets indésirables infectieux sous ANAKINRA est respectivement de 30,8% chez les patients ayant présenté un effet indésirable infectieux sous CANAKINUMAB versus 5,1% (OR=8,3 ; IC[2,0 ; 33,8] ; p=0,008).

Les tests de comparaison entre les deux groupes (présence et absence d'effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB) n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant l'âge, le type de maladie auto-inflammatoire, les comorbidités, la posologie maximale de traitement, l'administration antérieure/concomitante d'immunosuppresseurs et l'administration concomitante de corticothérapie systémique.

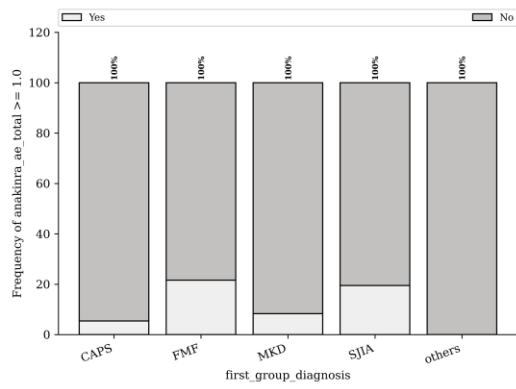
❖ Selon le type de maladie auto-inflammatoire :

Il existe une différence significative concernant la répartition d'effets indésirables selon le type de maladie auto-inflammatoire (*Figure 6*) :

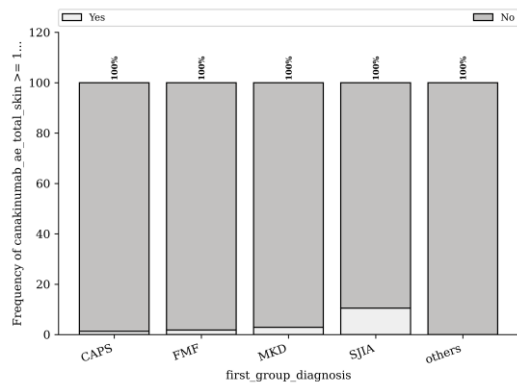
-effets indésirables totaux (≥ 1) sous ANAKINRA avec une plus grande fréquence dans les groupes FMF et AJs/Still avec respectivement 21,6% et 19,5% versus 5,4%, 8,3%, 0,0% chez les patients atteints de CAPS, MKD et autres (p=0,004). Il n'existe pas de différence significative concernant les sous-types d'effets indésirables sous ANAKINRA.

-les effets indésirables cutanés (≥ 1) sous CANAKINUMAB avec une plus grande fréquence dans le groupes AJs/Still (10,5%) contre des taux respectivement de 1,3%, 1,8%, 2,8%, et 0,0% chez les patients atteints de CAPS, FMF, MKD et autres (p=0,049).

Les tests statistiques de comparaison entre les cinq types de maladies auto-inflammatoires n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant la gravité des effets indésirables sous ANAKINRA ni sous CANAKINUMAB.



A



B

Figure 6 : comparaison au sein des différents types de MAI (CAPS, FMF, MKD, AJs, autres) de la survenue d'effets indésirables totaux sous ANAKINRA (A) et la survenue d'effets indésirables cutanés sous CANAKINUMAB (B). *Others* : TRAPS, PFAPA, MAI inclassée. AE : adverse event.

❖ Effets indésirables sévères sous ANAKINRA :

Variable	Modéré N = 33	Sévère N = 26	p-Value
Age (années)			0.863
Moyenne	37,3	38,3	
95%CI	[30,0 ; 44,6]	[29,1 ; 47,5]	
Min ; Max	[4,4 ; 87,7]	[7,4 ; 87,4]	
Type de maladie auto-inflammatoire			0.762
CAPS	2 (6,1%)	1 (3,9%)	
FMF	9 (27,3%)	7 (26,9%)	
MKD	2 (6,1%)	0 (0,0%)	
SJIA	20 (60,7%)	18 (69,2%)	
Others	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Comorbidités			0.096
OUI	7 (21,2%)	11 (42,3%)	
NON	26 (78,8%)	15 (57,7%)	
Comorbidité pulmonaire			>0.999
OUI	2 (6,1%)	2 (7,7%)	
NON	31 (93,9%)	24 (92,3%)	
Comorbidité cardiaque			0.646
OUI	2 (6,1%)	3 (11,5%)	
NON	31 (93,9%)	23 (88,5%)	
Insuffisance rénale chronique			0.578
OUI	1 (3,0%)	2 (7,7%)	
NON	32 (97,0%)	24 (92,3%)	
Allergie			0.441
OUI	0 (0,0%)	1 (3,8%)	
NON	33 (100,0%)	25 (96,1%)	
Cancer/hémopathie			0.578
OUI	1 (3,0%)	2 (7,7%)	
NON	32 (97,0%)	24 (92,3%)	
Comorbidité dermatologique			>0.999
OUI	2 (6,1%)	1 (3,8%)	
NON	31 (93,9%)	25 (96,1%)	
Obésité			0.578
OUI	1 (3,0%)	2 (7,7%)	
NON	32 (97,0%)	24 (92,3%)	
Diabète			Variable constante
OUI			
NON			
Nombre de lignes de traitement antérieur			0.763
Médiane	0,0	0,0	
IQR	[1,0]	[1,75]	
Min ; Max	[0,0 ; 8,0]	[0,0 ; 7,0]	
Corticothérapie antérieure			>0.999
OUI	12 (36,4%)	9 (34,6%)	
NON	21 (63,6%)	17 (65,4%)	
Immunosuppresseurs antérieurs			0.749
OUI	6 (18,2%)	6 (23,1%)	
NON	27 (81,8%)	20 (76,9%)	
Corticothérapie concomitante			>0.999
NON	5 (15,1%)	4 (15,4%)	
OUI	28 (84,8%)	22 (84,6%)	
Immunosuppresseurs concomitants			0.19
Pas de traitement	32 (97,0%)	24 (92,3%)	
CICLOSPORINE	0 (0,0%)	2 (7,7%)	
METHOTREXATE	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
Durée totale de traitement (en jours)			0.703
Médiane	515,0	658,0	
IQR	[1010,0]	[1648,5]	
Min ; Max	[12,0 ; 6070,0]	[0,0 ; 4609,0]	
Dose maximale ANAKINRA (en mg/jour)			0.63
Médiane	100,0	100,0	
IQR	[0,0]	[43,7]	
Min ; Max	[24,0 ; 200,0]	[20,0 ; 200,0]	
Grade EI sous ANAKINRA			0.524
	N=4	N=5	
Modéré	3 (75,0%)	2 (40,0%)	
Sévère	1 (25,5%)	3 (60,0%)	

Tableau 12: comparaison en fonction du grade d'effet indésirable sous ANAKINRA (modéré versus sévère) : les résultats sont présentés en médiane avec leur interquartile pour les variables quantitatives ou en nombre avec leur pourcentage pour les variables qualitatives. EI : effet indésirable.

Les analyses statistiques (Tableau 12) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les effets indésirables sévères et modérés sous ANAKINRA concernant l'âge, les comorbidités, la durée totale de traitement, la posologie maximale administrée,

les traitements antérieurs et concomitants ni le grade d'effet indésirable sous CANAKINUMAB.

❖ Effets indésirables sévères sous CANAKINUMAB :

Variable	Modéré N = 29	Sévère N = 8	p-Value
Age (années)			0,251
Médiane	19,6	23,1	
IQR	[9,5]	[20,9]	
Min ; Max	[9.28 ; 65.33]	[0.78 ; 65.99]	
Type de maladie auto-inflammatoire			0,325
CAPS	7 (24,1%)	1 (12,5%)	
FMF	3 (10,3%)	1 (12,5%)	
MKD	5 (17,2%)	0 (0,0%)	
SJIA	14 (48,3%)	5 (62,5%)	
TRAPS	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Comorbidités			0,078
OUI	5 (17,2%)	4 (50,0%)	
NON	24 (82,8%)	4 (50,0%)	
Comorbidité pulmonaire			0,112
OUI	1 (3,5%)	2 (25,0%)	
NON	28 (96,5%)	6 (75,0%)	
Comorbidité cardiaque			Variable constante
OUI			
NON			
Insuffisance rénale chronique			Variable constante
OUI			
NON			
Allergie			>0,999
OUI	1 (3,5%)	0 (0,0%)	
NON	28 (96,5%)	8 (100,0%)	
Cancer/hémopathie			0,216
OUI	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
NON	29 (100,0%)	7 (87,5%)	
Comorbidité dermatologique			0,53
OUI	2 (6,9%)	1 (12,5%)	
NON	27 (93,1%)	7 (87,5%)	
Obésité			>0,999
OUI	1 (3,5%)	0 (0,0%)	
NON	28 (96,5%)	8 (100,0%)	
Diabète			Variable constante
OUI			
NON			
Nombre de lignes de traitement antérieur			0,826
Médiane	0,0	0,0	
IQR	[2,0]	[2,25]	
Min ; Max	[0,0 ; 8,0]	[0,0 ; 7,0]	
Corticothérapie antérieure			>0,999
OUI	12 (41,4%)	3 (37,5%)	
NON	17 (58,6%)	5 (62,5%)	
Immunosuppresseurs antérieurs			0,394
OUI	8 (27,6%)	4 (50,0%)	
NON	21 (72,4%)	4 (50,0%)	
Corticothérapie concomitante			>0,999
NON	5 (17,2%)	1 (12,5%)	
OUI	24 (82,8%)	7 (87,5%)	
Immunosuppresseurs concomitants			>0,999
Pas de traitement	27 (93,1%)	8 (100,0%)	
CICLOSPORINE	2 (6,9%)	0 (0,0%)	
METHOTREXATE			
Durée totale de traitement (en jours)			0,128
Médiane	2749	478,5	
IQR	[2617,0]	[1952,5]	
Min ; Max	[142,0 ; 4577,0]	[0,0 ; 6236,0]	
Dose maximale CANAKINUMAB (en mg/mois)			0,214
Médiane	150	150	
IQR	[75,0]	[101,5]	
Grade EI sous ANAKINRA			0,524
N=5		N=4	
Modéré	3 (60,0%)	1 (25,0%)	
Sévère	2 (40,5%)	3 (75,0%)	

Tableau 13 : comparaison en fonction du grade d'effet indésirable sous CANAKINUMAB (modéré VS sévère) : les résultats sont présentés en médiane avec leur interquartile pour les variables quantitatives ou en nombre avec leur pourcentage pour les variables qualitatives. EI : effet indésirable.

Les analyses statistiques (Tableau 13) n'ont pas mis en évidence de différence

significative entre les effets indésirables sévères et modérés sous CANAKINUMAB concernant l'âge, les comorbidités, durée totale de traitement, posologie maximale, les traitements antérieurs et concomitants ni le grade d'effet indésirable sous ANAKINRA.

4) Analyses multivariées :

❖ Effets indésirables totaux sous biothérapie anti-IL-1 :

Variable	Modalité	Odds ratio	p-value
Constantes		0.103 [0.0461 ; 0.229]	2.69e-08****
Age (années)		0.96 [0.938 ; 0.983]	0.00069***
<i>Risque incrémental par unité</i>			
Type de maladie autoinflammatoire	AJIs/Still (référence)		
	CAPS	0.779 [0.27 ; 2.25]	0.643
	FMF	0.716 [0.246 ; 2.09]	0.541
	MKD	1.23 [0.433 ; 3.47]	0.702
	Autres	0.233 [0.0289 ; 1.88]	0.171
Comorbidités		6.01 [2.55 ; 14.15]	3.99e-05****
Corticothérapie antérieure		1.16 [0.555 ; 2.44]	0.688
Immunosuppresseurs antérieurs		1.7 [0.756 ; 3.82]	0.2
Durée totale de traitement (jours)		1.0006 [1.0004 ; 1.0008]	0.00119**
<i>Risque incrémental par unité</i>			
Corticothérapie concomitante		2.53 [1.02 ; 6.23]	0.0443*
Immunosuppresseurs concomitants		1.59 [0.432 ; 5.86]	0.485

Tableau 14: analyse multivariée de régression logistique de facteurs prédictifs d'effets indésirables sous biothérapie anti-IL-1. *EI* : effet indésirable. *Autres* : TRAPS/PFAPA/MAI inclassée.

p<0.05*, p<0.01**, p<0.001*** p<0.0001****

Dans cette analyse multivariée (*Tableau 14*), l'administration d'une corticothérapie concomitante (OR=2.53 [1.02 ; 6.23], p= 0.0443) et la présence de comorbidités (OR=6.01 [2.55 ; 14.15], p=0.0001) sont significativement associées à la survenue d'effets indésirables sous biothérapie anti-IL-1 tandis que l'âge semble être un facteur protecteur (OR=0.96, [0.94 ; 0.98], p= 0.0007). Concernant la durée de traitement, on note un risque incrémental de 1,0006 par unité de 1 jour (p=0.00119).

Par ailleurs, le type de maladie auto-inflammatoire, la corticothérapie antérieure, l'administration concomitante ou antérieure d'immunosuppresseurs ne sont pas statistiquement associés avec la survenue d'effets indésirables sous ANAKINRA et/ou CANAKINUMAB.

❖ Effets indésirables totaux sous ANAKINRA :

Variable	Modalité	Odds ratio	p-value
Constantes		0.103 [0.0493 ; 0.217]	1.93e-09****
Age (années)		1.02 [1.01 ; 1.04]	0.0186*
<i>Risque incrémental par unité d'années</i>			
Type de maladie autoinflammatoire	AJIs/Still (référence)		
	CAPS	0.236 [0.0624 ; 0.892]	0.0334*
	FMF	0.813 [0.356 ; 1.85]	0.622
	MKD	0.429 [0.0906 ; 2.03]	0.285
	Autres	2.72e-11 [0.0 ; inf]	1.0
Comorbidités		2.67 [1.25 ; 5.71]	0.0111*
Corticothérapie antérieure		1.32 [0.665 ; 2.62]	0.427
Immunosuppresseurs antérieurs		0.918 [0.417 ; 2.02]	0.831
Corticothérapie concomitante		2.7 [1.1 ; 6.66]	0.0309*
Immunosuppresseurs concomitants		1.03 [0.262 ; 4.03]	0.969
Durée totale de traitement (jours)		1.0 [1.0 ; 1.0]	0.585
<i>Risque incrémental par unité de jour</i>			

Tableau 15 : analyse multivariée de régression logistique de facteurs prédictifs d'effets indésirables totaux sous ANAKINRA. *EI* : effet indésirable. *Autres* : TRAPS/PFAPA/MAI inclassée.

$p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$ $p < 0.0001^{****}$

Dans cette analyse multivariée (*Tableau 15*), l'âge (risque incrémental par unité OR=1.02, [1.01 ; 1.04], $p = 0.0186$), la présence de comorbidité (OR=2.67, [1.25 ; 5.71], $p = 0.0111$) et l'administration d'une corticothérapie concomitante (OR=2.7, [1.1 ; 6.66], $p = 0.0309$) sont significativement associés à la survenue d'effets indésirables totaux sous ANAKINRA tandis que le type de maladie auto-inflammatoire CAPS (OR=0.24, [0.06 ; 0.89], $p = 0.0334$) semble être un facteur protecteur d'effets indésirables. Cependant, la corticothérapie antérieure, l'administration concomitante ou antérieure d'immunosuppresseurs et la durée de traitement ne sont pas statistiquement associées avec la survenue d'effets indésirables sous ANAKINRA. La posologie de traitement n'a pas été intégrée à l'analyse en raison d'un nombre élevé de données manquantes.

❖ Effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB :

Variable	Modalité	Odds ratio	p-value
Constantes		0.0411 [0.0107 ; 0.157]	3.22e-06****
Age (années)		0.999 [0.972 ; 1.03]	0.935
<i>Risque incrémental par unité d'année</i>			
Type de maladie autoinflammatoire	AJIs/Still (référence)		
	CAPS	0.747 [0.168 ; 3.32]	0.701
	FMF	0.731 [0.171 ; 3.13]	0.673
	MKD	1.24 [0.327 ; 4.73]	0.749
	Autres	0.506 [0.0518 ; 4.94]	0.558
Comorbidités		5.69 [1.96 ; 16.54]	0.0014**
Corticothérapie antérieure		2.95 [1.07 ; 8.08]	0.036*
Immunosuppresseurs antérieurs		1.81 [0.631 ; 5.22]	0.269
Corticothérapie concomitante		1.91 [0.591 ; 6.18]	0.28
Immunosuppresseurs concomitants		0.736 [0.108 ; 5.0]	0.754
Durée totale de traitement (jours)		1.0005 [1.0001 ; 1.0007]	0.0129*
<i>Risque incrémental par unité de jour</i>			

Tableau 16 : analyse multivariée de régression logistique de facteurs prédictifs d'effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB. *EI* : effet indésirable. *Autres* : TRAPS/PFAPA/MAI inclassée.

$p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$ $p < 0.0001^{****}$

Dans cette analyse multivariée (*Tableau 16*), l'administration d'une corticothérapie antérieure (OR=2.95, [1.07 ; 8.08], $p = 0.036$), la présence de comorbidités (OR=5.69, [1.96 ; 16.54], $p = 0.0014$) et la durée de traitement (risque incrémental par jour: OR = 1,0005, $p = 0.0129^*$) sont associées à la survenue d'effets indésirables totaux sous CANAKINUMAB. L'administration concomitante ou antérieure d'immunosuppresseurs, l'âge, la corticothérapie concomitante ne sont pas statistiquement associés à la survenue d'effets indésirables sous CANAKINUMAB. La posologie de traitement n'a pas été intégrée à l'analyse en raison d'un nombre élevé de données manquantes.

❖ Effets indésirables infectieux sous ANAKINRA :

Variable	Modalité	Odds ratio	p-value
Constantes		0.04 [0.015 ; 0.107]	1.37e-10****
Age (années)		1.02 [1.01 ; 1.05]	0.026*
<i>Risque incrémental par unité d'année</i>			
Type de maladie autoinflammatoire	AJIs/Still (référence)		
	CAPS	0.0468 [0.00494 ; 0.443]	0.00759**
	FMF	0.256 [0.0785 ; 0.834]	0.0237*
	MKD	0.77 [0.153 ; 3.87]	0.751
	Autres	3.86e-10 [0.0 ; inf]	0.999
Comorbidités		2.21 [0.82 ; 5.96]	0.117
Corticothérapie antérieure		0.658 [0.263 ; 1.65]	0.372
Immunosuppresseurs antérieurs		0.602 [0.209 ; 1.73]	0.346
Corticothérapie concomitante		3.71 [1.26 ; 10.93]	0.0173*
Immunosuppresseurs concomitants		2.61 [0.619 ; 10.99]	0.191
Durée totale de traitement (jours)		1.0004 [1.0002 ; 1.0007]	0.00678**
<i>Risque incrémental par unité de jours</i>			

Tableau 17 : analyse multivariée de régression logistique de facteurs prédictifs d'effets indésirables infectieux sous ANAKINRA. *EI* : effet indésirable. *Autres* : TRAPS/PFAPA/MAI inclassée.

p<0.05*, p<0.01**, p<0.001*** p<0.0001****

Dans cette analyse multivariée (*Tableau 17*), l'âge (OR=1.02, [1.0 ; 1.05], p= 0.026), la corticothérapie concomitante (OR=3.71, [1.26 ; 10.93], p= 0.0173) et la durée de traitement (risque incrémental par jour : OR = 1,0004, p=0.00678) sont associés à la survenue d'effets indésirables infectieux sous ANAKINRA. Les types de maladies auto-inflammatoires CAPS (OR=0.05, [0.0 ; 0.44], p= 0.0076) et FMF (OR=0.26, [0.08 ; 0.83], p= 0.0237) semblent être des facteurs protecteurs d'effets indésirables infectieux. La corticothérapie antérieure, l'administration antérieure ou concomitante d'immunosuppresseurs, la durée totale de traitement ne sont pas statistiquement associées à la survenue d'effets indésirables infectieux sous ANAKINRA.

❖ Effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB :

Variable	Modalité	Coefficient β	p-value
Constantes		-0.405 [-1.0;0.193]	0.184
Age (années)		-0.00563 [-0.0172;0.00598]	0.34
<i>Risque incrémental par unité d'année</i>			
Type de maladie autoinflammatoire	AJIs/Still (référence)		
	CAPS	0.359 [-0.31;1.03]	0.292
	FMF	0.44 [-0.203;1.08]	0.179
	MKD	0.373 [-0.312;1.06]	0.285
	Autres	0.86 [0.0184;1.7]	0.0452*
Comorbidités		0.145 [-0.502;0.792]	0.66
Corticothérapie antérieure		0.773 [0.227;1.32]	0.00566**
Immunosuppresseurs antérieurs		0.28 [-0.294;0.854]	0.337
Corticothérapie concomitante		1.05 [0.417;1.68]	0.0012**
Immunosuppresseurs concomitants		0.226 [-0.744;1.19]	0.647
Durée totale de traitement (jours)		0.000149 [1.52e-05;0.000282]	0.0292*
<i>Risque incrémental par unité de jours</i>			

Tableau 18 : résultats d'analyse multivariée de régression **linéaire** pour facteurs prédictifs d'effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB. *EI* : *effet indésirable*. *Autres* : *TRAPS/PFAPA/MAI inclassée*.

$p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.001^{***}$ $p < 0.0001^{****}$

Dans cette analyse multivariée de régression **linéaire** (*Tableau 18* : variable considérée numérique), l'administration d'une corticothérapie antérieure ($\beta=0.77$, [0.23 ; 1.32], $p=0.0057$) et concomitante ($\beta=1.05$, [0.42 ; 1.68], $p=0.0012$), la durée de traitement (risque incrémental : $\beta=0.000149$, $p=0.0292$) ainsi que le type de maladie auto-inflammatoire TRAPS/PFAPA/MAI inclassée sont significativement associés à des taux plus élevés d'effets indésirables infectieux sous CANAKINUMAB. Il n'existe pas d'association significative concernant l'âge, l'administration concomitante ou antérieure d'immunosuppresseurs ni la présence de comorbidités.

IV) Discussion :

1) Comparaison avec la littérature :

La littérature est modeste concernant les complications des biothérapies anti-IL-1 dans les maladies auto-inflammatoires : en effet, en raison des prévalences rares, on décompte peu d'essais thérapeutiques et quant aux études observationnelles disponibles, elles sont le plus souvent ciblées sur une pathologie auto-inflammatoire et/ou sur un type de biothérapie anti-IL-1 et fournissent des données limitées sur la tolérance à long terme. Le *tableau 19* ci-dessous récapitule les principales études publiées concernant la tolérance des biothérapies anti-IL-1 dans les différentes maladies auto-inflammatoires.

MAI	Biothérapie	Auteur	Type	Population	Effets indésirables
Plusieurs MAI	ANA/CANA	Rossi et al., 2015 (26)	Etude observationnelle rétrospective	Pédiatrique + adulte (n=181 : Still (35), gouite (28), AJs (27), CAPS (21), FMF (14), MKD (12), SAPHO (9), Schnitzler (7), spondyloarthropathie (5), ACG (2), PAN (2), chondrocalcinose (4), psoriasis pustuleux généralisé (3), TRAPS (3), polycondrite (3), NLRP12 (2), autre (12))	-ANAKINRA : El totaux : 58% des patients El sévères : 9% des patients : 5,1% d'infections, 0,5% toxicodermie avec décès, 0,5% K œsophage, 2,1% SAM, 0,5% œdème de Quincke Hépatite 7% Prise de poids : 11% Réaction point d'injection : 36-39% Neutropénie 1,4% -CANAKINUMAB : El totaux : 52% des patients El sévères : 13% dont un décès sur pneumonie infectieuse, 0,5% crise convulsive Réaction point d'injection : 4% Toxicité hépatique : 9%
TRAPS/MKD/FMF	CANA	De Benedetti et al., 2018 (27)	Essai thérapeutique	Pédiatrique + adulte (n= 181 dont 63 FMF, 72 MKD, 46 TRAPS)	-FMF : El sévères : 97 événements /100 patients année Infections : 173 /100 patients année -MKD : El sévères :135 événements /100 patients année Infections : 313/100 patient année -TRAPS : El sévères : 50 événements / 100 patients année Infections : 48 /100 patients année
CAPS	ANA	Goldbach-Mansky et al., 2006 (28)	Essai thérapeutique	Pédiatrique + adulte (n=18)	El totaux : 44% des patients Infections des voies aéro-digestives supérieures : 83,3% Infections urinaires : 11,4% Réactions points d'injection : 44% Diarthroses aigues : 5,5%
CAPS	CANA	Koné-Paut et al., 2011 (29)	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	Pédiatrique + adulte (n=35)	El sévères : 15,4% : 1 infection urinaire résistante et 1 glaucome aigu
CAPS	CANA	Kuennlein-Deschner et al., 2011 (30)	Etude ouverte multicentrique de phase III	Pédiatrique + adulte (n=166)	El totaux : 90,4% des patients El sévères : 10,8% (infections) Réactions points d'injection : 8% Infections respiratoires hautes : 36%
CAPS	CANA	Imagawa et al., 2013 (31)	Etude pivot de phase 3	Pédiatrique + adulte (n=19)	Facteurs de risque d'infections : enfants > adultes El totaux : 94,7% des patients El sévère : 5,3% : vasculite + pneumonie Réactions point d'injection : 15,8% Infections : 84% (36% rhinopharyngites, 31% gastroentérite, 16% bronchites), Urticaire : 10%
CAPS	ANA	Kullenberg et al., 2016 (32)	Etude observationnelle de cohorte prospective	Pédiatrique + adulte (n =43)	7,7 événements par patient année El : 86% léger, 13% moyen, 1% sévère Parmi les 20 El sévères : 13 infections (pneumonie, gastroentérite), 5 syndromes post-ponction lombaire, 2 SAM (un concomitant d'une infection post opératoire)
CAPS	CANA	Yokota et al., 2017 (33)	Etude ouverte pivot de phase III	Pédiatrique + adulte (n=35)	El totaux : 100% des patients 73,7% infections des voies aérodigestives supérieures, 15,8% urticaire El sévère : 7% des patients : méningite parvovirus B19, HSV, pneumonie, BAV, asthme, appendicite
TRAPS	ANA	Gaijano et al., 2008 (34)	Essai thérapeutique	Pédiatrique + adulte (n=5)	El totaux : 100% des patients : réactions point d'injection Aucun El sévère
MKD	ANA	Arostegui et al., 2017 (35)	Essai thérapeutique	Pédiatrique + adulte (n=9)	El totaux : 100% des patients El sévères : 15,9% dont 2 infections sévères bactériémie à Pnemococque et péritonite
FMF	ANA	Ben Zvi et al., 2017 (36)	Essai thérapeutique contrôlé, randomisé en double aveugle	Adulte (n=25)	El totaux : 83,3% des patients El gastrointestinaux : 66%, infectieux : 33,3 % Aucun El sévère
FMF	ANA	Akar et al., 2018 (37)	Etude observationnelle rétrospective multicentrique	Adulte (n=151)	El totaux : 17,5% des patients El sévères : 1,9% Réaction anaphylactoïde : 0,6%, psoriasis : 0,6%

AJIs/StII	ANA	Laskari et al., 2011 (36)	Etude observationnelle rétrospective	Pédiatrique + adulte (n=25)	Réactions points d'injection : 10% Urticaire sévère : 12% Infections : 28% Hépatite : 4%
AJIs/StII	CANA	ISPECIFIC 1,2,3 étude d'extension, 2019 (39, 40, 41)	Essais de phase III puis étude d'extension sur 5 ans	Pédiatrique + adulte (n=324)	-Phase III : EI totaux : 90 % des patients EI sévères : 32 % des patients SAM : 10% Hépatite : 23.5% -Etude d'extension : Incidence : 796/100 patients années Infections : 76% Réaction point d'injection : 43,5% Cutanées : 42,9% Hématologiques 19,2%, SAM : 5,6% Hépatite : 1,1%
AJIs/StII	ANA	Giampietro et al., 2013 (42)	Etude rétrospective multicentrique	Adulte (n=28)	EI : 50% des patients : uniquement réactions point d'injection nécessitant l'arrêt dans 7% des cas
AJIs/StII	ANA/CANA	Colafrancesco et al., 2017 (43)	Etude observationnelle multicentrique	Adulte (n=140)	-ANAKINRA : EI totaux : 33,5% Réactions point d'injection : 59% Infections : 12,7%, SAM: 3,6% -CANAKINUMAB : EI : 25% des patients : uniquement SAM
AJIs/StII	ANA	Vitale et al., 2019 (44)	Etude observationnelle multicentrique	Adulte (n=141)	Infections : 0,7% Réactions point d'injection 7,1% Urticaire : 6,6% Angioedème : 1,4% SAM 1,4% Eosinophilie 0,7% Leucopénie ou thrombopénie 1,4%
AJIs/StII	CANA	Kedor et al., 2020 CONSIDER (45)	Essai de phase II randomisé, contrôlé, double aveugle, multicentrique	Adulte (n=36)	EI : 4,3 patient année et 92,8% des patients 80% EI précoces Hépatites : 10% dont 1 hépatite précoce et grave (5%)
AJIs/StII	CANA	Brunner et al., 2020 (46)	Etude ouverte prospective multicentrique	Pédiatrique (n=123)	EI : 8/19/100 patients années EI sévères : 56/100 patients années 2,8% SAM concomitants d'infection

Tableau 19 : principales études évaluant la tolérance d'ANAKINRA (ANA) et CANAKINUMAB (CANA) dans le traitement de maladies auto-inflammatoires. ACG : arthrite à cellules géantes ; AJIs : arthrite juvénile idiopathique systémique ; CAPS : syndrome périodique associé à la cryopyrine ; EI : effet indésirable, FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale ; MAI : maladie auto-inflammatoire, MKD : déficit en mévalonate kinase ; PAN : périartérite noueuse ; SAPHO : synovite, acné, pustulose ; hyperostose, ostéite, SAM : syndrome d'activation macrophagique, TRAPS : syndrome périodique associé au récepteur du TNFalpha.

❖ Taux d'effets indésirables :

Notre étude retrouve une fréquence d'évènements indésirables de 15,6% sous ANAKINRA et 13,2% sous CANAKINUMAB qui semble basse comparativement aux autres études observationnelles rétrospectives notamment celle de *Rossi (26)*, la plus similaire car elle étudie également les deux biothérapies parmi différents types de maladies auto-inflammatoires (fréquence d'évènements indésirables respectivement de 58% sous ANKINRA et 52% sous CANAKINUMAB), mais également celle de *Colafrancesco (43)* dans les AJIs/Still (33,5% sous ANAKINRA et 25% sous CANAKINUMAB) et d'*Akar (37)* dans les FMF (17,5% sous ANAKINRA). En revanche, on constate une proportion d'effets indésirables sévères (44% des patients sous ANAKINRA et 21,6% des patients sous CANAKINUMAB) bien plus élevée que dans la littérature : 9% sous ANAKINRA et 13% sous CANAKINUMAB dans l'étude de *Rossi (26)* et 1,9% sous ANAKINRA dans l'étude *Akar (37)*, y compris les essais de phase III : 15,9% sous ANAKINRA rapportés dans l'essai d'*Arostegui (35)* dans les MKD et 15,4% sous CANAKINUMAB dans celui de *Koné-Paut (29)* dans les CAPS. Ceci pourrait éventuellement être expliquée par une gradation différente des effets indésirables selon les études.

❖ Type d'effets indésirables :

Dans notre étude, ils sont majoritairement infectieux et cutanés ce qui est concordant avec les études publiées. Notre taux d'infections sous biothérapie anti-IL-1 se situe dans la large fourchette de la littérature : sous ANAKINRA de 0,7% des patients traités rapportés par *Vitale (44)* à 83% dans l'essai de *Goldbach-Mansky (28)* et sous CANAKINUMAB de 0% dans l'étude de *Colafrancesco (43)* à 84% rapportés dans l'étude pivot d'*Imagawa (31)*. Quelques infections opportunistes sont rarement notifiées : toxoplasmose, leishmaniose et réactivation des herpès virus comme dans notre étude mais également salmonellose (46).

De même, nous retrouvons une fréquence de réactions anaphylactiques comprenant urticaire, angioedème et anaphylaxie sévère chez les patients traités par ANAKINRA (1,8%) cohérente avec les études publiées : fréquence s'échelonnant de 0,6% dans l'étude d'*Akar (37)* à 12% dans l'étude de *Laskari (38)*.

Les réactions au point d'injection semblent être moins rapportées dans notre étude (5,3% des patients sous ANAKINRA et 1,8% sous CANAKINUMAB) : en effet, sous ANAKINRA, dans la littérature, la fréquence varie de 7 à 50% des patients traités (études de *Rossi (26)*, *Giampietro (42)*, *Vitale (44)*) et sous CANAKINUMAB de 4 à 15,8% (études de *Rossi (26)*, *Kuemmerle-Deschner (30)*, *Imagawa (31)*).

Sur le plan hématologique, dans la littérature, on notait des signaux précoces préoccupants concernant la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique plutôt sous CANAKINUMAB (10% relevés dans les essais de phase III *βSPECIFIC 1 et β-SPECIFIC 2 (38, 39)*, 5,6% dans l'étude d'extension de *Ruperto (41)*, 25% dans l'étude de *Colafrancesco (43)*) que sous ANAKINRA (3,6% toujours dans l'étude de *Colafrancesco (43)* et 1,4% dans l'étude de *Vitale (44)*). Dans notre étude, il s'agit certes du principal effet indésirable hématologique, en majorité considéré comme sévère, mais il concernait seulement 2,1% des patients sous ANAKINRA et 0,7% des patients sous CANAKINUMAB. De manière concordante avec la littérature, le syndrome d'activation macrophagique survenait sur un terrain favorisant (pathologie AJIs/Still) et dans des circonstances favorisantes (concomitantes d'infections dans l'étude de *Brunner (46)*).

De même, si les essais de phase III rapportent une toxicité hépatique fréquente sous CANAKINUMAB (aux alentours de 20% *(39)*), les études d'extension retrouvent un taux moins élevé : 1,1% dans l'étude de *Ruperto (41)*, plus proche de celle que nous observons dans notre cohorte (0,7%).

La prise de poids est un effet indésirable rapporté chez 11% des patients sous ANAKINRA dans l'étude de *Rossi (26)*, aucun cas n'a été rapporté dans notre étude.

❖ Conséquences :

Dans notre cohorte, la survenue d'un effet indésirable est la troisième raison d'arrêt de la biothérapie après l'échec thérapeutique et la rémission : cette décision a été prise pour 7,4% des patients sous ANAKINRA versus 17% et 18,4% dans les études de *Vitale (44)* et *Rossi (26)*, et 3,5% sous CANAKINUMAB versus 10,4% dans l'étude d'extension de *Ruperto (41)*.

❖ Facteurs de risque d'effets indésirables :

L'étude de *Rossi (26)* a identifié des facteurs de risque d'effets indésirables sous ANAKINRA :

- similaires à notre étude : la durée de traitement pour les effets indésirables non cutanés
- contradictoires avec notre étude : une population pédiatrique pour les effets indésirables totaux
- non étudiés dans notre étude : la pathologie CAPS et la durée de traitement pour la prise de poids

En revanche, la corticothérapie concomitante n'est pas associée statistiquement à la survenue d'effets indésirables et aucun facteur de risque n'a été identifié en analyse multivariée pour les infections sévères.

Tout comme dans notre cohorte, une corticothérapie associée au CANAKINUMAB est un facteur de risque d'effets indésirables totaux et infectieux dans l'étude de *Brunner (46)*.

Concernant l'association biothérapie anti-IL-1 et DMARD, les études sont clairement discordantes :

- Laskari (38)* ne retrouve pas de différence significative pour l'ANAKINRA
- Brunner (46)* l'identifie comme un facteur de risque pour le CANAKINUMAB, peut-être en raison d'une demi-vie plus longue
- paradoxalement, dans l'étude de *Rossi (26)*, un DMARD concomitant était un facteur protecteur contre les effets indésirables totaux sous ANAKINRA même si cette association n'est pas retrouvée dans le sous-groupe des effets indésirables non cutanés.

Les CAPS dans notre étude semblent être un facteur protecteur d'effets indésirables totaux et infectieux sous ANAKINRA, comparativement aux autres maladies auto-inflammatoires, ce qui n'est pas décrit dans la littérature.

2) Points positifs :

Notre étude apporte une plus-value à la littérature car elle permet l'évaluation de la tolérance des biothérapies anti-IL-1 dans une des plus grandes cohortes décrites de

maladies auto-inflammatoires avec un total de 519 patients à la fois adultes et pédiatriques, issus de plusieurs centres européens, avec une durée longue de traitement (en moyenne 5,5 années) et de suivi. Elle concerne simultanément les deux biothérapies anti-IL-1 disponibles en Europe, ANAKINRA et CANAKINUMAB, au sein d'une même population en condition de vraie vie. Elle a permis de recenser des effets indésirables rares déjà décrits tels que certaines infections opportunistes (leishmaniose, toxoplasmose) et d'autres non relevés jusqu'alors : pemphigoïde bulleuse sous CANAKINUMAB.

De plus, outre les données descriptives d'effets indésirables à grande échelle, nous avons réalisé :

-des comparaisons de groupes mettant en évidence un surrisque infectieux significatif chez les patients ayant déjà présenté des effets indésirables infectieux sous une autre biothérapie anti-IL-1. En revanche, la présence d'une neutropénie n'était pas significativement plus fréquente en cas d'infection sous ANAKINRA, ce qui est une donnée rassurante pour le clinicien.

Nous avons également étudié le profil de tolérance en fonction du type de maladie auto-inflammatoire : il semblerait y avoir plus d'effets indésirables totaux sous ANAKINRA parmi les AJs/Still et FMF et plus d'effets indésirables cutanés sous CANAKINUMAB pour les AJs/Still.

-plusieurs analyses multivariées afin d'identifier des facteurs de risque d'effets indésirables totaux : toute biothérapie anti-IL-1 confondue, puis en séparant ANAKINRA et CANAKINUMAB et enfin une analyse spécifiquement dans le sous-type d'effets indésirables infectieux. Celles-ci identifient l'administration d'une corticothérapie concomitante et la durée de traitement comme facteurs de risque d'effets indésirables de manière plus formelle que dans les autres études disponibles dans la littérature.

3) Limites de notre étude :

Principalement, il existe un biais d'information : en effet notre étude est basée sur un recueil rétrospectif des données par les cliniciens le plus souvent, transposé secondairement sur la plateforme, ce qui sous-estime forcément certains effets indésirables, notamment les plus modérés, les plus rares et ceux avec un lien de causalité moins évident. Ce biais a été pondéré par l'obligation, en France et en Suisse, de recenser les données concernant les patients sous biothérapie anti-IL1 ce qui contribue à une globale fiabilité des données et explique le faible nombre d'exclusion (11 au total).

En revanche, le biais de sélection ne semble pas majeur car en raison de la rareté des maladies auto-inflammatoires, les patients sont le plus souvent référés en centres de référence/compétence qui sont également des centres de la JIR cohorte.

Concernant l'identification de facteurs de risque, nous avons conscience de plusieurs facteurs de confusion :

-certaines pathologies auto-inflammatoires telles que les déficits en mévalonate kinase présentent un déficit immunitaire associé. Ceci pourrait gêner l'interprétation concernant les effets indésirables infectieux, cependant, nous n'avons pas mis en évidence de surrisque dans ce sous-type de maladie auto-inflammatoire.

-il est difficile d'établir la causalité entre la survenue de syndrome d'activation macrophagique et l'administration d'une biothérapie anti-IL-1 notamment chez les patients atteints d'AJIs/Still qui présentent une prédisposition aux syndromes d'activation macrophagique en cas de poussée de maladie ou en cas d'infection.

-les protocoles de décroissance de biothérapie n'ont pu être pris en compte dans l'analyse des données.

-concernant les traitements immunosuppresseurs concomitants, l'absence de surrisque infectieux peut paraître surprenante, cependant, la durée d'association n'a pas été prise en compte : la CICLOSPORINE, par exemple, était souvent associée sur une courte période en cas de SAM.

-concernant l'âge, il existe des discordances au sein de nos analyses multivariées. Notre première analyse multivariée concernant toute biothérapie anti-IL-1 confondue retient l'âge comme un facteur protecteur, ce qui concorde avec certaines études qui révèlent un surrisque infectieux sous ANAKINRA (47) chez les jeunes enfants âgés de moins de deux ans. Cependant, les autres analyses multivariées concernant ANAKINRA spécifiquement identifient l'âge comme un facteur de risque, avec un risque incrémental, ce qui peut paraître également logique (plus de comorbidités, plus de traitements concomitants) mais n'est pas retrouvée dans la littérature, peut-être en raison de médiane d'âge pédiatrique dans la plupart des études.

Par ailleurs, notre étude n'a pas identifié de facteurs de risque de sévérité des effets indésirables sous biothérapie anti-IL-1 en comparaison de groupes (le faible effectif n'a pas permis d'analyse multivariée par ailleurs). Enfin, le design de notre étude n'était pas

adapté à la comparaison des biothérapies anti-IL-1 entre elles.

4) Perspectives :

Dans les mesures prophylactiques afin de réduire les infections sous biothérapie anti-IL-1, il faut encourager la vaccination antipneumococcique qui est clairement insuffisante dans notre cohorte, sous réserve d'une sous-estimation.

La corrélation entre l'administration d'une corticothérapie concomitante et la survenue d'effets indésirables renforce notre conviction de viser une épargne cortisonique précoce, notamment dans les AJs/Still.

Actuellement, certaines pathologies auto-inflammatoires telles que les CAPS requièrent une biothérapie anti-IL-1 à vie car le bénéfice est prouvé dans les essais avec réduction du handicap et amélioration de la qualité de vie. Dans d'autres pathologies (AJs/Still, PFAPA), l'arrêt de la biothérapie peut s'envisager une fois la rémission obtenue, cependant, les données de la littérature ne permettent pas de prédire le profil de patients rechuteurs après arrêt. De plus, la durée totale de traitement étant également un facteur de risque d'effets indésirables (risque incrémental notamment sous CANAKINUMAB), il convient d'évaluer régulièrement pour chaque patient la balance bénéfique/risque et de tenter, quand les conditions le permettent, un arrêt. A plus grande échelle, il serait utile de mettre en place des protocoles standardisés de décroissance de biothérapie anti-IL-1.

La pathogénicité des anticorps anti-ANAKINRA et anti-CANAKINUMAB est encore inconnue : il aurait été intéressant de les doser dans notre cohorte au cours du suivi afin d'estimer leur prévalence, d'étudier leur corrélation avec la survenue d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique.

V) Conclusion :

Globalement, notre étude montre une bonne tolérance des biothérapies anti-IL-1 chez des patients atteints de maladies auto-inflammatoires en condition de vraie vie et parfois hors AMM. En effet, les prévalences d'effets indésirables sont moins élevées que dans la littérature et l'évolution des effets indésirables est majoritairement favorable. Les infections

représentent la grande majorité des effets indésirables sévères et sont responsables des 4 décès de notre cohorte, ce qui est regrettable mais reste très faible. L'identification claire de facteurs de risque tels que l'administration d'une corticothérapie concomitante et longue durée de traitement principalement doit conduire à une vigilance renforcée chez ces patients.

Références Partie 2 :

- (1) Masters SL, Simon A, Aksentievich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68.
- (2) Grateau G, Hentgen V, Stojanovic KS, Jérù I, Amselem S, Steichen O. How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Oct;9(10):624-9.
- (3) Geogin-Lavialle S, Rodrigues F, Hentgen V, Fayand A, Quartier P, Bader-Meunier B, Bachmeyer C, Savey L, Louvrier C, Sarabay G, Melki I, Belot A, Koné-Paut I, Grateau G. Panorama des maladies auto-inflammatoires [Clinical overview of auto-inflammatory diseases]. *Rev Med Interne.* 2018 Apr;39(4):214-232. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.01.004. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501512.
- (4) Fabreguet I, So A. Rhumatologie. Canakinumab: un traitement prometteur [Canakinumab: a promising treatment in rheumatology]. *Rev Med Suisse.* 2012 Jan 11;8(323):57-60.
- (5) Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2011 Feb;63(2):314-24.
- (6) Swedish Orphan Biovitrum AB. Monographie de produit KINERET [En ligne]; 11 sep 2017 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041383.PDF
- (7) EMA [En ligne]. RCP d'ILARIS (CANAKINUMAB); [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf
- (8) EMA [En ligne]. RCP de RILONACEPT; [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rilonacept-regeneron-epar-product-information_fr.pdf
- (9) Issafras H, Corbin JA, Goldfine ID, Roell MK. Detailed mechanistic analysis of gevokizumab, an allosteric anti-IL-1 β antibody with differential receptor-modulating properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Jan;348(1):202-15.
- (10) Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, Zaleski C, Kim HJ, Bishop R, Hill S, Paul SM, Kicker P, Phillips Z, Dolan JG, Widemann B, Jayaprakash N, Pucino F, Stone DL, Chapelle D, Snyder C, Butman JA, Wesley R, Goldberg-Mansky R. 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 Jul;64(7):2375-86.
- (11) Trial NCT00465985 (CACZ885D2304) : A Three-part, Multicenter Study, With a Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Withdrawal Design in Part II to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of ACZ885 (Anti-interleukin-1 β Monoclonal Antibody) in Patients With Muckle-Wells Syndrome
- (12) Trial NCT02059291 (CACZ885N2301) : A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Canakinumab in Patients With Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), With Subsequent Randomized Withdrawal/Dosing Frequency Reduction and Open-label Long-term Treatment Epochs
- (13) Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):854-862
- (14) Trial NCT00886769 (CACZ885G2305) : A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single-dose Study to Assess the Initial Efficacy of Canakinumab (ACZ885) With Respect to the Adapted ACR Pediatric 30 Criteria in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJAIA) and Active Systemic Manifestations
- (15) 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 Aug;58(8):2443-52.
- (16) Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis.* 2007 Mar;49(3):477-81.
- (17) Kallianidis AF, Ray A, Goudkade D, de Fijter JW. Amyloid A amyloidosis secondary to hyper-IgD syndrome and response to IL-1 blockade therapy. *Neth J Med* 2016;74:43-6.
- (18) HAS. HAS Santé [En ligne]. KINERET (Anakinra); 2 déc 2020 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982828/fr/kineret-anakinra
- (19) HAS. HAS Santé [En ligne]. ILARIS (Canakinumab); 8 déc 2020 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : [has-sante.fr/jcms/pprd_2982751/fr/ilaris-canakinumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982751/fr/ilaris-canakinumab)
- (20) FDA [En ligne]. RILONACEPT; [cité le 19 sep 2022]. Disponible: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125249s049lbl.pdf
- (21) Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, Finetti M, Cumetti D, Carobbio A, Ruperto R, Marcolongo R, Lorini M, Rimini A, Valentini A, Erre GL, Sormani MP, Belli R, Gaita F, Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Nov 8;316(18):1906-1912.
- (22) JIR cohorte. JIR cohorte [En ligne]; [cité le 19 sep 2022]. Disponible : <https://www.jircohorte.org/>
- (23) Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). MedDRA version 17.0 Guide d'introduction [En ligne]; 2014 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_17_0_french_0.pdf
- (24) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [En ligne]; 17 nov 2017 [cité le 19 sep 2022]. Disponible : https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- (25) Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, Bartalesi F, Lipman M, Mariette X, Lortholary O, Weinblatt ME, Saag M, Smolen J. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec;74(12):2107-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207841. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26395500.
- (26) Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, Toutou I, Koné-Paut I; MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France : a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015
- (27) De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeit A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919.
- (28) Goldberg-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1b inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
- (29) Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22152723; PMCID: PMC3334655.
- (30) Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ. 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 Dec;70(12):2095-102.
- (31) Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Mar-Apr;31(2):302-9. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23380020.
- (32) Kullenberg T, Lofqvist M, Leinonen M, Goldberg-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1499-506.
- (33) Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T, Hara T. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Nov-Dec;35 Suppl 108(6):19-26. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27974104.
- (34) Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, Buoncompagni A, Plebani A, Merlini G, Martini A. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1516-20.
- (35) Arostegui JI, Anton J, Calvo I, Robles A, Iglesias E, López-Montesinos B, Banchereau R, Hong S, Joubert Y, Junge G, Pascual V, Yagüe J. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1679-1688.
- (36) Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):854-862.
- (37) Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, Yilmaz S, Onat AM, Kısacık B, Erden A, Balkarli A, Kucuksahin O, Oner SY, Senel S, Tufan A, Direskenli H, Okusz F, Pehlivan Y, Bayindir O, Keser G, Aksu K, Omma A, Kasifoğlu T, Unal AU, Yildiz F, Balci MA, Yavuz S, Erten S, Ozgen M, Savarloglu M, Dogru A, Yildirim G, Oner FA, Tezcan ME, Pamuk ON, Onen F. Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jul;70(7):1090-1094.
- (38) Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis*

Res Ther. 2011 Jun 17;13(3):R91.

(39) Trial NCT00886769 (CACZ885G2305): A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single-dose Study to Assess the Initial Efficacy of Canakinumab (ACZ885) With Respect to the Adapted ACR Pediatric 30 Criteria in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Active Systemic Manifestations ;

(40) Trial NCT02296424 (CACZ885G2301) : β -SPECIFIC 4 Patients: Study of Pediatric Efficacy and Safety with First-line Use of Canakinumab An Open-label Canakinumab (ACZ885) Dose Reduction or Dose Interval Prolongation Efficacy and Safety Study in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

(41) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat NM, Horneff G, Kasapcopur O, Schneider R, Anton J, Barash J, Berner R, Corona F, Cuttica R, Fouillet-Desjonqueres M, Fischbach M, Foster HE, Foell D, Radominski SC, Ramanan AV, Trauzeddel R, Unsal E, Levy J, Vritzali E, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1710-1719. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213150. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30269054; PMCID: PMC6241618.

(42) Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, Costedoat Chalumeau N, Amoura Z, Sellam J, Sibilia J, Bourgeois P, Fautrel B; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):822-6.

(43) Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, Cammelli D, Canestrari G, Cantarini L, Cavallaro E, Cavalli G, Cerrito L, Cipriani P, Dagna L, Marchi G, Vita S, Emmi G, Ferraccioli G, Frassi M, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Gremese E, Iannone F, Lapadula G, Lopalco G, Manna R, Mathieu A, Montecucco C, Mosca M, Piazza I, Piga M, Pontikaki I, Romano M, Rossi S, Rossini M, Ruscitti P, Silvestri E, Stagnaro C, Talarico R, Tincani A, Viapiana O, Vitiello G,

Fabris F, Bindoli S, Punzi L, Galozzi P, Sfriso P. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 13;8:369.

(44) Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini LM, Baldissera E, Bartoloni E, Cammelli D, Canestrari G, Sota J, Cavallaro E, Massaro MG, Ruscitti P, Cipriani P, De Marchi G, De Vita S, Emmi G, Ferraccioli G, Frassi M, Gerli R, Gremese E, Iannone F, Lapadula G, Lopalco G, Manna R, Mathieu A, Montecucco C, Mosca M, Piazza I, Piga M, Pontikaki I, Romano M, Rossi S, Rossini M, Silvestri E, Stagnaro C, Talarico R, Tincani A, Viapiana O, Vitiello G, Galozzi P, Sfriso P, Gaggiano C, Rigante D, Dagna L, Giacomelli R, Cantarini L. Long-Term Retention Rate of Anakinra in Adult Onset Still's Disease and Predictive Factors for Treatment Response. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 2;10:296. doi: 10.3389/fphar.2019.00296. PMID: 31001115; PMCID: PMC6454864.

(45) Kedor C, Listing J, Zernicke J, Weiß A, Behrens F, Blank N, Henes JC, Kekow J, Rubbert-Roth A, Schulze-Koops H, Seipelt E, Specker C, Feist E. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis*. 2020

(46) Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, Constantin T, Koné-Paut I, Marzan K, Schneider R, Wulfraat NM, Chasnyk V, Tirosh I, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Wouters C, Lauwerys B, Nikishina I, Trachana M, Vougiouka O, Martini A, Lovell DJ, Levy J, Vritzali E, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline: Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec;72(12):2147-2158.

(47) Trial NCT00069329 : A Long-Term Outcome Study With the IL-1 Receptor Antagonist Anakinra/Kineret in Patients With Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID/CINCA Syndrome) A Therapeutic Approach to Study the Pathogenesis of This Disease.

“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”



Résumé :

Introduction :

Les biothérapies anti-IL-1 ont révolutionné la prise en charge des maladies auto-inflammatoires en améliorant le pronostic vital et fonctionnel ainsi que la qualité de vie des patients. Cependant, nous disposons de peu de données à ce jour sur leur tolérance à long terme alors que ces traitements sont parfois indiqués à vie dans certaines pathologies (CAPS).

L'objectif de notre étude est de recueillir les effets indésirables à court, moyen et long terme des biothérapies anti-IL-1, ANAKINRA et CANAKINUMAB, au sein d'une cohorte européenne de maladies auto-inflammatoires en condition de vraie vie et d'identifier des facteurs de risque associés à leur survenue.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique observationnelle analytique basée sur les données de patients issus des centres de la JIR cohorte entre 1999 et 2022. Nous avons recueilli les données de notre population (démographiques, cliniques, thérapeutiques) puis étudié les caractéristiques des événements indésirables et enfin réalisé des comparaisons de groupes (absence et présence d'effets indésirables) et des analyses multivariées afin de mettre en évidence des facteurs de risque.

Résultats :

La fréquence d'événements indésirables totaux est de 15,6% sous ANAKINRA et 13,2% sous CANAKINUMAB. Les effets indésirables observés sont principalement infectieux (respectivement 8,4% et 10,3% des patients traités sous ANAKINRA et sous CANAKINUMAB) et cutanés (respectivement 8,4% et 4,4% des patients traités sous ANAKINRA et CANAKINUMAB). Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable (91,2% sous ANAKINRA et 95% sous CANAKINUMAB) ; cependant, quatre décès en lien avec des infections ont été relevés sous ANAKINRA. Les facteurs de risque associés à la survenue d'effets indésirables sont pour l'ANAKINRA : l'âge, les comorbidités et l'administration concomitante de corticothérapie tandis que pour le CANAKINUMAB, on relève la corticothérapie antérieure, les comorbidités et la durée de traitement.

Conclusion :

Notre étude montre une bonne tolérance des biothérapies anti-IL-1 chez les patients atteints de maladies auto-inflammatoires en condition de vraie vie et parfois hors AMM, avec des prévalences d'événements indésirables plus faibles que dans la littérature. L'identification claire de facteurs de risque tels que l'administration d'une corticothérapie concomitante (sous ANAKINRA) et une longue durée de traitement (sous CANAKINUMAB) doit conduire à une vigilance renforcée chez ces patients.

Mots-clés :

Événements indésirables ; biothérapie anti-IL-1, maladies auto-inflammatoires, JIR cohorte.