

Allergologie-immunologie clinique

De l'espoir pour les pathologies inflammatoires chroniques: l'antirécepteur de l'IL-6 tocilizumab

Pr FRANÇOIS SPERTINI^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 20-2

Certaines vasculites comme la maladie de Horton en particulier, certaines pathologies auto-inflammatoires (maladies de Behcet, de Still) imposent aux patients des traitements de longue durée par les stéroïdes et donc les exposent à des effets secondaires à long terme souvent inacceptables dans les formes résistantes. Depuis peu, quelques études contrôlées, prospectives sont venues soutenir l'intérêt de l'antirécepteur de l'IL-6 monoclonal dans ces pathologies, et laissent penser qu'il puisse prochainement devenir un traitement de seconde intention dans le Horton notamment.

Hope for chronic inflammatory diseases: the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab

Vasculitis like Horton's disease, some autoinflammatory syndromes (Behcet's, Still's diseases) often require long term treatment with steroids, and therefore are associated with non acceptable adverse events, especially when resistant to treatment. Recently, a number of controlled prospective clinical trials are supporting the interest of the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in these chronic inflammatory conditions and may soon be recognized as second intention therapeutic approach.

INTRODUCTION

L'interleukine-6 (IL-6) joue un rôle clé dans le maintien de l'inflammation chronique où elle intervient chronologiquement après l'interleukine-1 et le TNF α . De ce fait, depuis plusieurs années, un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe IgG1, inhibiteur du récepteur de l'IL-6, le tocilizumab (TCZ) (Actemra Roche), est reconnu dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond (DMARD) ou aux anti-TNF α (en Suisse, voir Liste des spécialités).¹ Sa demi-vie particulièrement longue, d'une dizaine de jours environ, permet une administration mensuelle en perfusion, hebdomadaire en administration sous-cutanée.

Dès lors, comme cela arrive souvent en immunologie clinique toujours en recherche de nouvelles approches thérapeutiques pour des pathologies inflammatoires souvent rares et qui ne feront vraisemblablement jamais l'objet d'essais cliniques contrôlés, le TCZ a été évalué hors indication (off-label) dans certaines pathologies difficiles à traiter, telles que la maladie de Horton, sur lesquelles nous faisons ici le point. Nous précisons bien que dans chaque cas, dans la mesure où il ne s'agit pas d'une indication reconnue, une demande au médecin-conseil de l'assurance doit précéder le traitement dans tous les cas, un

traitement qui est donc en principe réservé au spécialiste, mais que le praticien interniste généraliste doit connaître pour y faire appel à temps. En effet, le TCZ peut être proposé en général devant des tableaux de résistance à une association de stéroïdes et d'immunosuppresseurs classiques tels que l'azathioprine ou le méthotrexate, mais en particulier lorsqu'associés à une toxicité inacceptable des stéroïdes (syndrome métabolique en particulier, ostéoporose, nécroses aseptiques, etc.).

Utilisé en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate ou d'autres médicaments modulateurs (DMARD) dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde modérée à sévère, le TCZ a fait la preuve avec le temps d'un profil de toxicité qui se compare favorablement à celui des autres monoclonaux anti-inflammatoires, en particulier les anti-TNF α , les anti-interleukine-1 et le rituximab (Mabthera). Comme les anti-TNF α , il peut entraîner des risques intermédiaires de réveil d'une tuberculose latente, et bien sûr l'installation d'une immunosuppression avec un risque d'infections sévères limité, non supérieur au risque du traitement conventionnel non biologique.² Plus spécifiquement, il y a lieu de suivre l'éventualité de thrombopénies, neutropénies, de complications intestinales avec risques de perforation, de pneumopathies interstitielles non infectieuses et plus rarement de psoriasis. Des cas d'anticorps antimonoclonaux (ADA, antidrug antibodies) sont rapportés malgré l'humanisation.³

Le TCZ a été approuvé dans l'arthrite juvénile systémique et la forme polyarticulaire après plusieurs études contrôlées randomisées.^{4,5} Globalement, dans ces indications rhumatologiques, le TCZ s'est avéré efficace à améliorer la symptomatologie et à ralentir la progression radiologique des lésions articulaires. Nous n'irons pas plus loin dans ces indications établies. En revanche, le TCZ est en devenir d'être une arme supplémentaire dans les cas de résistance aux traitements classiques de plusieurs pathologies inflammatoires chroniques. Dans la plupart de ces situations cliniques, il est rare qu'aient été publiées des données contrôlées. La plupart du temps, les observations sont basées sur des cas rapportés ou des séries de cas non contrôlées. Quelques exceptions à la règle malgré tout dans de récentes publications dans le domaine des vasculites, avec en particulier la maladie de Horton, résistant aux traitements classiques.

TOCILIZUMAB ET VASCULITES

Artérite à cellules géantes de Horton

L'artérite à cellules géantes de Horton a été associée à une sécrétion inappropriée d'IL-6, d'où l'intérêt potentiel du TCZ dans cette vasculite.⁶ Dans une étude contrôlée, randomisée,

^a Service d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne
francois.spertini@chuv.ch

Villiger et coll. démontrent l'efficacité en première intention (16 cas) ou lors de rechute (4 cas) du TCZ à induire et maintenir la rémission chez des patients présentant une artérite à cellules géantes de Horton.⁷ Vingt patients avaient reçu le TCZ et la prednisolone, dix un placebo et la prednisolone. Parmi les 20 patients sous TCZ, 17 entrent en rémission complète après 12 semaines de traitement alors que seuls 4 des 10 patients contrôle atteignent ce but. De même, la différence est significative quant au risque de rechute et à la survie globale à 52 semaines. La toxicité était gastro-intestinale et infectieuse dans le groupe TCZ. Ces données sont confirmées dans une étude rétrospective multicentrique forcément moins homogène portant sur 34 patients déjà sous traitement immunosuppresseur non biologique.⁸ Hormis 6 patients dont les manifestations cliniques restaient modérées, 28 évoluaient vers une rémission avec sevrage significatif de la dose de stéroïdes. Toutefois, trois patients devaient interrompre le traitement à cause d'effets secondaires sévères (neutropénie, choc septique, tuberculose) et 8 présentaient malgré tout une rechute après un traitement de 3,5 mois en moyenne. Une troisième vaste étude contrôlée multicentrique chez 251 patients est en cours de publication et atteste d'une rémission soutenue dans plus de 50% des cas sous TCZ et d'une épargne substantielle de stéroïdes.⁹ Dans ces trois études, la question se pose malgré tout d'un effet suspensif du TCZ, mais pas forcément d'un effet curatif. D'autres séries de cas confirment cette impression^{10,11} et permettent de poser l'hypothèse que le TCZ pourrait être utile dans le maintien de la rémission chez les patients chez qui les traitements de glucocorticoïdes ou d'immunosuppresseurs non biologiques seraient grevés d'effets secondaires trop importants.

Polymyalgia rheumatica

La *polymyalgia rheumatica* (PMR) est d'étiologie proche de l'artérite à cellules géantes de Horton avec un rôle important de l'IL-6 aussi. Deux études vont dans le même sens que celles discutées plus haut, l'une en première intention sous TCZ seul chez 20 patients conduisait à une baisse du score d'activité (< 10) chez tous à 12 semaines et la poursuite d'un traitement à basse dose de stéroïdes, donc aussi à une épargne de stéroïdes.¹² L'autre étude, prospective et ouverte, permettait une épargne de stéroïdes chez des patients sous traitement conventionnel et une rémission chez 9 d'entre eux.¹³

Artérite gigantocellulaire de Takayasu

L'artérite gigantocellulaire de Takayasu pose des problèmes similaires à celle de Horton, soit le risque à long terme d'effets secondaires des stéroïdes chez des patientes en général jeunes et qui donc souffriront de manière sévère des conséquences de ce type de traitement. Quelques séries rétrospectives ont montré un intérêt du TCZ dans des cas réfractaires d'artérite de Takayasu, dont une cohorte française de 49 cas sous traitement de TCZ ou d'anti-TNF α .^{14,15} Toutefois, même si ces études montrent une évolution favorable des cas cliniques, une épargne de stéroïdes, une diminution du risque de rechute et une amélioration de la réponse inflammatoire au laboratoire, des rechutes existent. Une question ouverte autant dans le Horton que le Takayasu est de savoir si l'amélioration inflammatoire biologique (normalisation de la VS et de la CRP) s'associe effectivement à une correction de l'in-

flammation dans la paroi du vaisseau. Le suivi radiologique, bien qu'en progression (angio-IRM, PET-scan), est encore imparfait pour en apporter complètement la vérification.¹⁶

AUTRES APPLICATIONS CLINIQUES DU TCZ

La maladie de Still de l'adulte est en quelque sorte pendant adulte de l'arthrite juvénile systémique dont le traitement par le TCZ est reconnu. Logiquement, un certain nombre d'études chez l'adulte ont montré la capacité du TCZ à induire une épargne de stéroïdes dans des cas de maladie de Still réfractaires aux traitements conventionnels.¹⁷ Dans la même ligne d'idée, les *pathologies auto-inflammatoires* telles que le Behçet,¹⁸ le TRAPS,¹⁹ la *fièvre méditerranéenne*²⁰ ont pu être améliorées par le TCZ, malheureusement encore uniquement dans des cas rapportés ou de petites séries. Nous manquons encore d'armes efficaces dans des pathologies inflammatoires plus rares, notamment les pathologies oculaires, dont certaines *uvéites non infectieuses* ou la *neuromyélie optique*, atteintes dans lesquelles le TCZ s'est avéré une approche potentiellement intéressante, toujours dans des petites séries non contrôlées.

CONCLUSION

Le TCZ paraît prometteur dans des situations réfractaires où l'immunosuppression non biologique et en particulier les stéroïdes conduisent à des effets secondaires inacceptables. Reste à mieux évaluer les propres effets secondaires du TCZ, en tenant compte de son coût aussi. Globalement, l'arrivée de monoclonaux spécifiques tels que le TCZ poussera les investigateurs à certainement mieux codifier le traitement de pathologies restées, malgré leur fréquence pas si confidentielle comme la maladie de Horton, en marge de la progression de l'investigation clinique et thérapeutique. En parallèle, on peut espérer que les approches radiologiques encore imparfaites (angio-IRM, PET-scan) permettront de mieux suivre les progrès de la thérapie.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les vasculites à cellules géantes (Horton, Takayasu), certaines pathologies auto-inflammatoires (Behçet, Still) ont une haute propension à résister aux stéroïdes, même couplés à des immunosuppresseurs traditionnels
- Le tocilizumab, capable de bloquer le récepteur d'une cytokine essentielle de la réaction inflammatoire, l'IL-6, se dessine comme un agent capable de mettre les patients en rémission plus rapidement que l'association stéroïdes/immunosuppresseurs classiques et de favoriser une épargne de stéroïdes
- Des études larges et prospectives devraient encore renforcer ce concept et surtout nous assurer que l'effet anti-inflammatoire n'est pas que biologique, mais touche aussi les tissus en profondeur (paroi vasculaire)

- 1 Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
- 2 ** Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:612-27.
- 3 Stubenrauch K, Wessels U, Birnboeck H, et al. Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: evaluation of an antidrug antibody ELISA using clinical adverse event-driven immunogenicity testing. *Clin Ther* 2010;32:1597-609.
- 4 Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
- 5 Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al., Paediatric Rheumatology International Trials Organisation P, Pediatric Rheumatology Collaborative Study G. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1110-7.
- 6 Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheum* 2013;9:731-40.
- 7 ** Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:1921-7.
- 8 ** Regent A, Redeker S, Deroux A, et al., French Vasculitis Group tGFpEdIAa-CG, the Club Rhumatismes et I. Tocilizumab in giant cell arteritis: A multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol* 2016;43:1547-52.
- 9 ** Stone J, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in patients with giant cell arteritis: primary and secondary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (abstract). *Arthritis Rheum* 2016;68.
- 10 * Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:717-23.
- 11 Evans J, Steel L, Borg F, Dasgupta B. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open* 2016;2:e000137.
- 12 * Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1506-10.
- 13 * Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief report: a prospective open-label phase IIa trial of Tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2016;68:2550-4.
- 14 Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation* 2015;132:1693-700.
- 15 Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, et al. Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S44-53.
- 16 Wendling D, Blagosklonov O, Boulahdour H, Prati C. Positron emission tomography: the ideal tool in polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine* 2014;81:381-3.
- 17 Song ST, Kim JJ, Lee S, et al. Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective study of 22 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34 (Suppl.) 102:64-71.
- 18 Arida A, Sfrikakis PP. Anti-cytokine biologic treatment beyond anti-TNF in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S149-55.
- 19 Vaitla PM, Radford PM, Tighe PJ, et al. Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2011;63:1151-5.
- 20 Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2015;54:564-5.

* à lire
** à lire absoluement