

Pathologies hors PR

23

Comment utiliser le tocilizumab dans la maladie de Still de l'adulte

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Rationnel du ciblage thérapeutique de l'IL-6 dans la maladie de Still

Au cours de la maladie de Still de l'adulte, les taux sériques d'IL6 sont élevés lors des poussées évolutives de la maladie et sont corrélés avec l'activité de la maladie ⁽¹⁻⁴⁾. Une surproduction d'IL6 pourrait rendre compte des symptômes majeurs de la maladie puisqu'elle peut induire de la fièvre, une hyperleucocytose, une thrombocytose, une élévation des protéines de l'inflammation et une résorption osseuse. Au cours des arthrites idiopathiques juvéniles de forme systémique, deux études prospectives contrôlées ont montré l'efficacité du tocilizumab et permis d'obtenir une **autorisation de mise sur le marché** ^(5, 6) (voir fiche pédiatrie sur l'AJI).

Données de la littérature

Les données disponibles dans le traitement de la maladie de Still de l'adulte par le tocilizumab reposent sur une cinquantaine de cas cliniques ^(7, 8), quelques séries rétrospectives de 10 à 34 patients le plus souvent atteints de maladie réfractaire ou en rechute ⁽⁹⁻¹³⁾ et deux séries prospectives ^(14, 15) (Tableau).

Il n'y a pas d'étude de recherche de dose dans la maladie de Still de l'adulte. La posologie la plus fréquemment utilisée de tocilizumab a été 8 mg/kg en perfusions mensuelles ^(8-11, 13, 14).

Une efficacité rapide et persistante du tocilizumab a été documentée dans les séries de patients avec maladie réfractaire ou en rechute, en tant que premier traitement biologique ⁽¹⁴⁾ ou après inefficacité de l'anakinra et/ou d'un anti-TNF α ^(7, 9, 11, 13).

Dans les séries, les 2/3 des patients traités par 8 mg/kg de tocilizumab de façon mensuelle ont eu une bonne réponse articulaire et plus de la moitié ont été mis en rémission articulaire à six mois ^(9, 14). Une amélioration articulaire n'a cependant pas été obtenue chez tous les patients ^(9, 10, 12, 13). L'efficacité du tocilizumab sur les manifestations cliniques systémiques semble encore plus fréquente, avec une dis-

parition des signes systémiques chez 77 à 100 % des patients traités selon les séries ^(9-11, 13-15). Ces résultats ont même été obtenus dans le contexte de maladie de Still particulièrement réfractaire, après échec du MTX, de l'anakinra ⁽⁹⁾ et d'anti-TNFα ^(9, 13). L'amélioration clinique articulaire et systémique mais aussi biologique est rapide et significative **dès le premier mois de traitement** chez la majorité des patients ^(7, 10). Un échappement articulaire et systémique est possible.

Des perfusions de 4 à 8 mg/kg ont été administrées d'emblée tous les 15 jours chez certains patients ⁽⁹⁻¹²⁾ sans qu'il soit possible de montrer un bénéfice supplémentaire d'une administration bimensuelle. L'intervalle entre les perfusions a pu être allongé chez certains patients ⁽⁸⁾, mais d'autres ont présenté une rechute articulaire et systémique lors de la tentative d'espacement ^(7, 8).

Une **épargne cortisonée** est mise en évidence avec le tocilizumab dans toutes les séries ⁽⁹⁻¹⁴⁾, parfois **dès le premier mois** ⁽¹⁰⁾. Elle représente un atout majeur de ce biomédicament chez des patients ayant déjà souvent reçu beaucoup de corticoïdes.

Une étude pilote prospective a tenté de traiter, par du tocilizumab sans corticoïdes, 8 patients atteints de maladie de Still de l'adulte ⁽¹⁵⁾. Les patients recevaient une perfusion de 8 mg/kg tous les 15 jours pendant 2 mois puis de façon mensuelle uniquement pendant 5 mois, avant d'être surveillés pendant un semestre supplémentaire. L'évaluation avait lieu à 6 et 12 mois. A 6 mois, deux patients seulement ont nécessité l'adjonction d'une corticothérapie, les 8 patients n'avaient plus de fièvre et les arthralgies avaient disparu chez les ¾ d'entre eux. Ces résultats préliminaires très intéressants méritent d'être confirmés avec les données de tolérance et d'efficacité à 12 mois.

Une étude rétrospective en Espagne a comparé 41 patients atteints de maladie de Still de l'adulte traités par anakinra ⁽¹⁶⁾ et 34 par le tocilizumab ⁽¹⁰⁾. L'efficacité clinique était rapide en moins d'un mois avec ces deux biomédicaments mais l'amélioration des paramètres biologiques d'inflammation semblait plus rapide avec l'inhibiteur du récepteur de l'IL-6. Surtout, le taux de maintenance thérapeutique sous tocilizumab semblait significativement supérieur à celui de l'anakinra : 94 % versus 66 % à 1 an, essentiellement en raison d'un nombre plus important d'arrêt de l'inhibiteur de l'IL1 par perte d'efficacité ⁽¹⁷⁾.

L'efficacité du tocilizumab a également été rapportée au cours de diverses complications comme une méningite aseptique ⁽¹⁸⁾, une CIVD ⁽¹⁹⁾, un purpura thrombotique thrombocytopénique ⁽²⁰⁾ ou une amylose AA ⁽¹¹⁾.

Le profil de tolérance du tocilizumab au cours de la maladie de Still de l'adulte semble similaire à celui rencontré dans le traitement de la PR ou de l'AJs. Cependant, des cas de syndrome d'activation macrophagique, complication classique de la maladie de Still, sont survenus sous tocilizumab, sans pouvoir affirmer l'existence d'un lien de cause à effet ^(8, 11, 21, 22). Un cas est apparu à l'occasion d'une infection à cytomégalovirus chez un patient en cours de traitement par le tocilizumab ⁽²¹⁾ et d'autres sans infection documentée après l'introduction du biomédicament ^(11, 22). L'évolution favorable sous forte corticothérapie et ciclosporine dans deux cas a per-

mis la reprise ultérieure du tocilizumab avec une bonne efficacité sans réapparition du syndrome d'activation macrophagique ^(21, 22).

La durée du traitement par le tocilizumab reste à définir. Le traitement paraît suspensif dans la grande majorité des cas. Cependant, dans une étude prospective, 11 patients ont été traités par le tocilizumab pendant 1 an puis suivis pendant un semestre supplémentaire, uniquement sous méthotrexate ⁽¹⁴⁾. Huit (73 %) de ceux qui avaient pu être sevrés de corticoïdes n'ont pas rechuté sous méthotrexate seul pendant les 6 mois d'observation ultérieure. Des rémissions prolongées (jusqu'à 7 ou 8 ans sans traitement) ont aussi été rapportées après 18 mois de traitement par le tocilizumab chez deux patientes ^(19, 23, 24).

Au total :

- **Dans les séries de maladie de Still de l'adulte :**
 - **2/3 des patients traités par 8 mg/kg de tocilizumab de façon mensuelle ont eu une bonne réponse articulaire et plus de la moitié ont été mis en rémission articulaire à six mois.**
 - **Le tocilizumab est potentiellement efficace sur les manifestations systémiques, avec une disparition des signes cliniques systémiques chez 77 à 100 % des patients.**
 - **L'amélioration clinique articulaire et systémique mais aussi biologique est rapide et significative dès le premier mois de traitement chez la majorité des patients.**
 - **Une épargne cortisonée est mise en évidence avec le tocilizumab dans toutes les séries.**

- **L'indication optimale pour l'introduction du tocilizumab et la durée de traitement restent à définir.**

Tableau. Série de patients de la littérature avec maladie de Still de l'adulte traités par tocilizumab

Auteurs	Ans	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nombre de patients				Réponse		Prednisone		Durée de suivi
				Lors de la mise sous TCZ	Evolutivité		Dosage initial TCZ : 8 mg/kg par mois	Terminant l'étude sous TCZ	articulaire	systémique	Dose initiale	
					articulaire	systémique				mg/jour		
Puéchal	2011	Cohorte multicentrique	réponse inadéquate à MTX (100%), IL1- (100%), TNF- (86%), sous CS	14	14	7	9	11	64% bonne réponse et 57% rémission EULAR à M6	23,3	10,3 à M6	6 mois
Ortiz-Sanjuán	2014	Ouverte, rétrospective, multicentrique	réponse inadéquate à au moins un IS (100%) ± biologique (50%) mais seulement 64,7% sous CS	34	33	20	22	32	67% à M12	13,8	2,5 à M12	19 mois
Elkayan	2014	Ouverte, rétrospective, multicentrique	réponse inadéquate à TNF- (67%), sous CS (93%)	15	15	9	12	non précisé	87% à M12	27,6	3,8 à 15 mois ; arrêt possible dans 60% des cas	15 mois
Cipriani	2014	Ouverte, prospective, monocentrique	réponse inadéquate à MTX et CS (100%), Pas de traitement antérieur par agent biologique	11	11	8	11	11	Rémission EULAR : 63,6% à M6 et 81,8% à M12	50	0 à M12 ; 73% arrêt possible à partir de M12	18 mois
Nishina	2015	Ouverte, rétrospective, monocentrique	réfractaire ou en rechute, sous forte CS (70%)	10	5	2	4	5 mais 4 arrêts pour rémission	60% à M6	20	11 à M6	12 mois
Song	2016	Ouverte, rétrospective, multicentrique	réponse inadéquate à MTX (91%), TNF- (86%), sous CS	22	17	13	18	21	30% rémission à M12	11,3	6,3	12 mois
Kondo	2016	Ouverte, prospective, monocentrique	maladie active sans CS	8	8	8	0; 7 mois de TCZ puis arrêt	6 sans CS	75% à M6	0	0 chez 6	12 mois

Références

1. Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:653-5.
2. Hoshino T, Ohta A, Yang D et al. Elevated serum interleukin6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 1998;25:396-8.
3. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001;40:1398-1404.
4. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-98.
5. 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.
6. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. on behalf of PRINTO;PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
7. Rech J, Ronneberger M, Englbrecht M et al. Successful treatment of adult-onset Still's disease refractory to TNF and IL-1 blockade by IL-6 receptor blockade. *Ann Rheum Dis* 2011;70:390-2.
8. de Boysson H, Février J, Nicolle A et al. Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. *Clin Rheumatol* 2013;32:141-7.
9. Puéchal X, De Bandt M, Berthelot JM et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:155-9.
10. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1659-65.
11. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J Rheumatol* 2014;41:244-7.
12. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Takeuchi T. The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study. *Mod Rheumatol* 2015;25:401-4.
13. 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 Jul 26. [Epub ahead of print]
14. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol* 2014;33:49-55.
15. Kondo T, Okada Y, Shibata A et al. Corticosteroid-free tocilizumab monotherapy for adult onset Still's disease: Results in six month [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/corticosteroid-free-tocilizumab-monotherapy-for-adult-onset-stills-disease-results-in-six-month/>. Accessed October 11, 2016.
16. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L et al. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset Still's disease: Multicenter study of 41 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1554.

17. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R et al. Tocilizumab compared with anakinra in refractory adult-onset Still's disease. Multicenter study of 75 patients [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/tocilizumab-compared-with-anakinra-in-refractory-adult-onset-stills-disease-multicenter-study-of-75-patients/>. Accessed October 11, 2016.
18. Sabnis GR, Gokhale YA, Kulkarni UP. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis—efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:365-8.
19. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2009;28:485-7.
20. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J et al. Etanercept-refractory adult-onset Still's disease with thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2010;29:1191-4.
21. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153-4.
22. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol* 2011;21:92-6.
23. Iwamoto M, Nara H, Hirata D et al. Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:3388-9.
24. Suematsu R, Ohta A, Matsuura E et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol* 2012;22:712-9.