

24

Comment utiliser le tocilizumab dans la maladie de Castleman

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La maladie de Castleman (MC) ou hyperplasie angiofolliculaire est un syndrome lymphoprolifératif rare, décrit en 1956. Elle est définie par une histologie ganglionnaire, associant au sein d'une architecture ganglionnaire préservée :

- Une hyperplasie folliculaire au dépend de la couronne du manteau associée à une involution centro-folliculaire
- Une hyperplasie vasculaire
- Une infiltration interfolliculaire lymphoplasmocytaire polyclonale.

Ces différentes anomalies peuvent être plus ou moins marquées selon les cas et l'on distingue sur le plan histologique, les formes hyalino-vasculaires où prédomine une hyperplasie folliculaire sans infiltration plasmocytaire, les formes plasmocytaires lorsque l'infiltration plasmocytaire est marquée et les formes mixtes qui allient avec équilibre les deux aspects. Enfin, la maladie peut être localisée (unicentrique) ou disséminée (multicentrique).

Une histologie de type MC peut se rencontrer au cours de différentes pathologies que l'on prendra soin d'éliminer avant de porter le diagnostic de MC :

- Lymphome de Hodgkin dans les formes d'extension locorégionale
- Maladies auto-immunes systémiques de type lupus ou syndrome de Sjögren dans les formes multicentriques
- Syndrome de POEMS (Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes) dans les formes multicentriques associées à une immunoglobuline monoclonale.

Les formes unicentriques sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent parfois s'accompagner de manifestations systémiques sévères notamment chez l'enfant (syndrome inflammatoire, anémie, pemphigus paranéoplasique, retard de croissance). Les formes multifocales sont toujours responsables de complications systémiques soit inflammatoires (fièvre, syndrome inflammatoire, syndrome d'activation macrophagique), soit auto-immunes (cytopénie auto-immune), soit infiltratives (atteinte cutanée, pneumopathie interstitielle lymphoïde) soit en rapport avec une importante hyper-gammaglobulinémie polyclonale (syndrome d'hyperviscosité). Parmi les formes multifocales, on distingue les MC associées au virus HHV8 dont la symptomatologie est assez stéréotypée (fièvre, adénopathies, splénomégalie, cytopénies, syndrome d'activation macrophagique) des formes non associées à HHV8. La maladie HHV8, nommée aussi MC plasmablastique, représente la totalité des MC des sujets séropositifs pour le VIH et un peu moins de la moitié des MC des sujets immunocompétents. Les formes multicentriques non associées au virus HHV8 sont inexplicables.

Enfin le syndrome TAFRO (Thrombocytopenia, Anasarca, MyeloFibrosis, Renal dysfunction, Organomegaly) de description récente est le plus souvent associée à une forme multifocale de MC particulière par un aspect souvent hyalin-vasculaire avec une hyperplasie vasculaire très prononcée.

Le traitement est codifié :

- **Le traitement des formes localisées** repose sur la chirurgie ou la radiothérapie. Lorsque le traitement local n'est pas envisageable techniquement, le traitement n'est pas codifié. L'abstention est possible en l'absence de symptômes. En cas de symptômes associés, on aura recours aux mêmes traitements que dans les formes multicentriques.
- **Dans les formes multicentriques associées au virus HHV8**, le traitement est bien codifié. Il repose sur l'etoposide et le rituximab.
- **Dans les formes multicentriques non associées au virus HHV8**, le traitement est moins standardisé et il repose sur les corticoïdes, les thérapies ciblant l'IL6, les immunosuppresseurs et le rituximab.

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

L'IL6 joue un rôle majeur dans les MC plasmocytaires et plasmablastiques. Les cellules folliculaires des lésions de Castleman secrètent de l'IL6. Dans ces deux formes les taux sériques d'IL6 sont considérablement élevés. Les taux d'IL6 sont corrélés au syndrome inflammatoire mesuré par la CRP et aux poussées cliniques de la maladie. L'IL6 est directement impliquée dans la genèse de l'infiltration plasmocytaire inter-folliculaire mais aussi des manifestations associées aux formes plasmocytaires ⁽¹⁾. Le tocilizumab a été approuvé au Japon en avril 2005 comme traitement de la MC ou hyperplasie angiofolliculaire en raison de ses capacités à bloquer spécifiquement l'IL6 ⁽²⁾.

Le tocilizumab bénéficie en France d'une recommandation d'utilisation temporaire (RTU) depuis avril 2014 dans la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8.

Données de la littérature

Dans l'étude princeps, 28 patients séronégatifs pour le VIH avec une MC multicentrique échappant à toute thérapeutique (dont la chirurgie et les corticoïdes au long cours) ont été traités par le tocilizumab à la dose de 8mg/kg tous les 15 jours pendant 4 mois avec une amélioration des critères cliniques et biologiques principaux ⁽²⁾. Le tocilizumab a permis la diminution des masses ganglionnaires, des signes inflammatoires cliniques et biologiques ainsi qu'à la correction progressive de l'anémie, de l'hypo-albuminémie, du cholestérol total et de l'indice de masse corporelle. Chez tous les patients, la fatigue diminue significativement ^(2,3).

Chez 28% des patients traités, la posologie du tocilizumab a pu être réduite (jusqu'à 4 mg/kg tous les mois) et l'intervalle entre deux perfusions allongé à un mois. Chez 73% des patients, les corticoïdes sont réduits ou interrompus ⁽²⁾.

Dans une phase d'étude d'extension, durant en moyenne 1191 jours, les patients recevaient le traitement avec une tolérance et une efficacité maintenues ^(2,3). Les effets secondaires principaux ont été une nasopharyngite (88,6%), des rashes cutanés (31,4%), un prurit (28,6%) et une neutropénie (25,7%). La tolérance générale est bonne. La durée idéale théorique du traitement n'est pas connue.

Le tableau 1 résume l'ensemble de la littérature rapportant l'utilisation du tocilizumab dans la MC non associée au virus HHV8.

Tableau 1. Tocilizumab et maladie de Castleman dans la littérature.

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Nishimoto et al. 2005 [2, 3]	Ouverte prospective N = 28	8 mg/kg IV /2 sem puis modification possible de l'intervalle à partir de la semaine 16 (phase d'extension, intervalle min 1 semaine).	60 semaines	· CRP · Hémoglobine · Adénopathie · IgG Evaluation à 16 semaines	· Normalisation CRP chez 64% de patients · + 3 points d'hémoglobine · Diminution de taille de 30% des adénopathies · Diminution significative des IgG · Effets secondaires : - neutropénie Grade 1 33%, Grade 2 10% - cellulite n = 2 - perturbation hépatique Gr1 32%, Gr2 8%
Nishimoto et al. 2005 [4]	Ouverte prospective N = 7 (LIP n = 4, Amylose n = 3)	50-100 mg 1 à 2 x/sem	1 à 11 mois	· Adénopathie · CRP · Clinique amylose	· Réduction des adénopathies et normalisation histologique · Normalisation CRP · Correction partielle des signes d'amylose sans vérification histologique ou scinti SAA
Matsuyama et al. 2007 [5]	Cas cliniques N = 3	8 mg/kg IV /2 sem		· CRP · Adénopathie · Seuil de cortico-dépendance	· Normalisation CRP · Diminution adénopathie · Réduction corticothérapie Effets secondaires : 1 pyélonéphrite, 1 hypercholestérolémie
Komaba et al. 2008 [6]	Cas cliniques Néphropathie N = 3	8 mg/kg IV /2 sem	3 mois à 1 an	· CRP · Hémoglobine · Gammaglobulines · Créatinine et protéinurie	· Normalisation CRP · Normalisation hémoglobine · Amélioration créatinine et protéinurie
Kawabata et al. 2007 [7]	Cas cliniques N = 2	8 mg/kg IV /2 sem	3 mois	· Hémoglobine · Hepcidine · CRP	· Normalisation hémoglobine (sevrage des transfusions n = 1) · Normalisation hepcidine urinaire et CRP
Taniguchi et al. 2009 [8]	Cas cliniques HTAP N = 1	8 mg/kg IV /2 sem	J 50	· Hémoglobine · CRP · Hypertension artérielle pulmonaire	· Normalisation Hb et CRP · Correction HTAP
Kanda et al. 2006 [9]	Cas cliniques Myocardite N = 1	8 mg/kg IV /2 sem, 4x puis 1/ sem	9 mois	· CRP · ILG · VEGF · FeVG	· Amélioration de l'ensemble des critères biologiques et de la FeVG
Arita et al. 2010 [10]	Cas cliniques HTAP N = 1	8 mg/kg IV /2 sem	6 mois	· CRP · BNP · Acide urique · Distance de marche · Dyspnée (NYHA)	· Amélioration de l'ensemble des paramètres et de l'état général
Yuzuriha et al. 2011 [11]	Cas cliniques Anémie hémolytique N = 1	8 mg/kg IV /2 sem	1 an	· Hémoglobine · Haptoglobine · Gammaglobulines · Signes cliniques	· Augmentation de l'Hb de 4,7 à 10,9 g/dl en 1 mois · Amélioration du taux d'haptoglobine, de l'hypergammaglobulinémie et des symptômes (adénopathies, éruption cutanée, pneumopathie interstitielle)

Un autre anticorps ciblant l'IL6, le siltuximab, a aussi démontré son efficacité dans une étude de phase 1 portant sur 66 patients. Le taux de réponse clinique a été de 86% ⁽¹⁷⁾.

Aucune de ces études n'a porté sur les MC associées au virus HHV8. Deux patients dans l'étude princeps ⁽²⁾ avaient une sérologie HHV8 positive sans démonstration de la nature HHV8 de la MC. Trois cas cliniques rapportent l'efficacité du tocilizumab dans des MC HHV8 chez des sujets séronégatifs pour le VIH, la réponse était de très courte durée deux fois sur trois ^(18, 19).

Enfin, le tocilizumab est aussi efficace dans le syndrome TAFRO lorsqu'il est associé à une MC et qu'il ne répond pas aux corticoïdes ^(20, 21).

Au total :

- **Le tocilizumab a une efficacité reconnue dans les maladies de Castleman, uni ou multicentriques, compliquées de syndrome inflammatoire et non associées au virus HHV8.**
- **Dans la maladie de Castleman associée au virus HHV8, sa place reste à déterminer.**

Références

1. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
2. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106:2627-32.
3. Nishimoto N, Terao K, Mima T et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959-64.
4. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61.
5. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med Tokyo Jpn* 2007;46:771-74.
6. Komaba H, Nakazawa T, Yamaguchi Y et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in various renal involvements associated with multicentric Castleman's disease: a report of three cases. *NDT* 2008;1:423-26.
7. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 2007;92:857-58.

8. Taniguchi K, Shimazaki C, Fujimoto Y et al. Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol* 2009;90:99-102.
9. Kanda J, Kawabata H, Yamaji Y et al. Reversible cardiomyopathy associated with Multicentric Castleman disease: successful treatment with tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody. *Int J Hematol* 2007;85:207-11.
10. Arita Y, Sakata Y, Sudo T et al. The efficacy of tocilizumab in a patient with pulmonary arterial hypertension associated with Castleman's disease. *Heart Vessels* 2010;25:444-47.
11. Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy. *Acta Haematol* 2011;126:147-50.
12. Higuchi T, Nakanishi T, Takada K et al. A case of multicentric Castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *J Korean Med Sci* 2010;25:1364-67.
13. Song J, Tomosugi N, Kawabata H et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010;116:3627-34.
14. Galeotti C, Boucheron A, Guillaume S, Koné-Paut I. Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Mol Cancer Ther* 2012;11:1623-26.
15. Oshitari T, Kajita F, Tobe A et al. Refractory uveitis in patient with castleman disease successfully treated with tocilizumab. *Case Reports Ophthalmol Med* 2012;2012:968180.
16. Man L, Goudar RK. Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2013;91:273-6.
17. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C et al. A Phase I, Open-Label Study of Siltuximab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman Disease. *Clin Cancer Res* 2013;19:3659-70.
18. Muzes G, Sipos F, Csomor J, Sréter L. Successful tocilizumab treatment in a patient with human herpesvirus 8-positive and human immunodeficiency virus-negative multicentric Castleman's disease of plasma cell type nonresponsive to rituximab- CVP therapy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2013;121:668-74.
19. Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *J Hematol Oncol*. 2014;7:10.
20. Kawabata H, Takai K, Kojima M et al. Castleman-Kojima Disease (TAFRO Syndrome) : A Novel Systemic Inflammatory Disease Characterized by a Constellation of Symptoms, Namely, Thrombocytopenia, Ascites (Anasarca), Microcytic Anemia, Myelofibrosis, Renal Dysfunction, and Organomegaly : A Status Report and Summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya Meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematop* 2013;53: 57-61.
21. Masaki Y, Kawabata H, Takai K et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol*. 2016;103:686-92.