

25

## Comment utiliser le tocilizumab dans les spondyloarthrites ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les spondyloarthrites pourraient être une indication potentielle d'utilisation de thérapies ciblant l'Interleukine 6 (IL-6).

### Rationnel du ciblage thérapeutique de l'IL-6 dans la spondyloarthrite

Certaines données supportent le ciblage de l'IL-6 dans le traitement de la spondyloarthrite.

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des taux d'IL-6 dans le sérum de patients atteints de spondyloarthrite (des taux élevés sont notés dans plus de 85% des cas pour Tutuncu et al. <sup>(1)</sup>), comparés à des sujets témoins (tableau 1).

- **Tableau 1.** Taux sériques d'IL-6 au cours de la spondyloarthrite. Données de la littérature.

Auteur	Corrélations
Bal <sup>(2)</sup>	VS, CRP, EVA douleur
Gratacos <sup>(3)</sup>	VS, CRP, réduction mobilité rachidienne
Park <sup>(4)</sup>	CRP, BASDAI, leptine, IMC
Claudepierre <sup>(5)</sup>	VS, taux IL-6 sérum x 5 en cas d'arthrite périphérique
Falkenbach <sup>(6)</sup>	Réduction de mobilité rachidienne
Wendling <sup>(7)</sup>	ICAM-1
Przepiera-Bedzak <sup>(8)</sup>	VS, CRP, non corrélé BASDAI

Cependant, il n'a pas été montré pour l'IL-6 sérique de valeur prédictive de progression de la maladie dans l'année suivant le dosage <sup>(9)</sup>.

François et al. <sup>(10)</sup> ont montré que l'IL-6 était exprimée dans les articulations sacro-iliaques de patients atteints de spondyloarthrite (4 patients sur 4), et de façon plus importante dans les lésions précoces et actives.

En revanche, le nombre de cellules exprimant IL-6 a été trouvé plus faible dans les structures articulaires postérieures de spondyloarthrite (n=14) par rapport à ces contrôles autopsiques (n=12) <sup>(11)</sup>. Dans un modèle animal de sacro iliite (souris

transgénique pour le TNF humain), le développement de l'atteinte sacro iliaque est indépendant de l'IL-6 <sup>(12)</sup>.

Enfin, sur le plan génétique, il n'a pas été trouvé d'association entre spondyloarthrite et polymorphisme du promoteur du gène de l'IL-6 <sup>(13)</sup>.

Ces différents éléments ont justifié l'intérêt de l'évaluation de l'effet thérapeutique de l'inhibition de l'IL-6 dans la spondyloarthrite <sup>(14)</sup>.

## Données de la littérature avec le tocilizumab

### ● Des anciennes séries :

▷ Un cas ancien est rapporté dans la littérature. Il s'agit d'un patient atteint de spondyloarthrite indifférenciée sévère, traité avec succès par un anticorps monoclonal murin anti IL-6 (donc différent du tocilizumab), en combinaison avec un anticorps anti CD4 <sup>(15)</sup>.

▷ Dans 2 cas de rhumatisme psoriasique, 6 mois de traitement par tocilizumab n'ont pas permis d'obtenir un effet bénéfique articulaire ou cutané, en dépit d'une normalisation de la CRP. En revanche, les anti-TNF $\alpha$  se sont avérés ultérieurement efficaces chez ces deux patients <sup>(16)</sup>.

### ● Des séries ouvertes contrastées :

Plusieurs observations ponctuelles ou de courtes séries ont rapporté l'efficacité variable du tocilizumab chez des patients atteints de spondyloarthrite, le plus souvent des spondylarthrites ankylosantes, dans la majorité des cas réfractaires au traitement conventionnel et aux anti-TNF $\alpha$  (Tableau 2) <sup>(17-26)</sup>. Les résultats sont le plus souvent décevants.

▷ Dans l'expérience de Cochin <sup>(24)</sup> chez 5 patients avec rachialgie inflammatoire répondant aux critères de New York ou d'Amor, dont 4 avec une réponse inadéquate aux anti-TNF $\alpha$  traités par tocilizumab 8 mg/kg par mois : durant 6 mois, seul un patient est considéré comme répondeur pour les symptômes axiaux. Aucun effet secondaire particulier n'est rapporté.

▷ Dans la cohorte suisse <sup>(22)</sup>, 18 patients (16 répondant aux critères ASAS, 17 en réponse inadéquate à au moins 2 agents anti-TNF $\alpha$ , 6 en réponse inadéquate à l'abatacept, et 2 au rituximab) ont été traités par perfusion de 8 mg/kg/ IV toutes les 4 semaines durant 6 mois. Un seul patient a développé une réponse clinique BASDAI 50. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

▷ L'étude collaborative française sous l'égide du CRI <sup>(25)</sup> a rassemblé 21 cas de spondyloarthrite répondant aux critères ASAS (13 avec une maladie axiale) ; les patients devaient être en échec à au moins 2 anti-TNF $\alpha$ , et ont été traités par le tocilizumab (4 ou 8 mg/kg) toutes les 4 semaines pour au moins 3 mois. L'évaluation a été effectuée à 3 et éventuellement à 6 mois. Malgré une réduction significative des marqueurs biologiques de l'inflammation, chez les 13 patients avec forme axiale, le traitement par tocilizumab n'a

pas apporté d'effet clinique significatif : aucune réponse BASDAI 20 ni d'amélioration majeure ASDAS. Une amélioration ASDAS cliniquement importante a été observée chez 5 patients seulement à M3, et chez un patient à M6. Chez les 8 patients avec une forme périphérique, la réponse thérapeutique est limitée à M3, avec 4 qui ont une bonne réponse DAS28, dont une rémission EULAR ; 4 patients sont toujours sous tocilizumab à M6 dont 1 en rémission EULAR et 1 avec une bonne réponse DAS28. Globalement le tocilizumab est bien toléré dans les deux sous groupes, avec peu d'effets indésirables, et sans effet indésirable grave.

- **Des études randomisées :**

- Le tocilizumab a été évalué dans une étude contrôlée randomisée versus placebo (BUILDER) <sup>(27)</sup> incluant 102 patients avec une spondylarthrite ankylosante (critères de New York modifiés) active (BASDAI >4), en réponse inadéquate aux AINS, et naïfs pour les anti-TNF $\alpha$ . Les patients ont été traités par 8 mg/kg de tocilizumab ou placebo toutes les 4 semaines ; le critère principal d'évaluation était la réponse ASAS 20 à 12 semaines. Aucune différence significative n'a été observée en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50, malgré une réduction significative de CRP sous tocilizumab. Le profil de tolérance a été conforme aux études préalables du tocilizumab sans aucune sortie liée à un effet indésirable.

La page de l'inhibition de l'IL-6 dans les spondyloarthrites n'est peut-être pas définitivement tournée. En effet, des résultats ponctuels suggèrent une efficacité du tocilizumab dans les spondyloarthrites axiales résistant aux anti-TNF, avec synovites périphériques et CRP élevée <sup>(29)</sup>.

● **Tableau 2.** Thérapies anti-IL6 par tocilizumab et spondyloarthrites. Données de la littérature.

Auteur	Age sexe	Type de SpA	Traitement	Traitement préalable	Effet du traitement anti-IL6
Tanaka et al <sup>(19)</sup>	20 M	Arthrite réactionnelle HLA-B27+	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Pas d'anti-TNF	Efficacité clinique et biologique
Wendling et al <sup>(20)</sup>	31 M	SA axiale HLA-B27+	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Echec 3 anti-TNF	Réponse ASDAS et CRP Pas de réponse BASDAI
Shima et al <sup>(21)</sup>	34 M	SA axiale HLA-B27+	TCZ 8 mg/kg	Pas d'anti-TNF	Amélioration clinique et IRM
Brulhart et al <sup>(18)</sup>	30 M	SA, Crohn, psoriasis HLA-B27+	TCZ 8 mg/kg Toutes les 2 sem	Echec 3 anti-TNF et abatacept	Efficacité clinique et biologique
Henes et al <sup>(17)</sup>	36 M	SA axiale HLA-B27+	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Echec 3 anti-TNF	Amélioration BASDAI, ASDAS-CRP Pas d'amélioration BASFI, BASMI, IRM rachis
Lepka et al <sup>(25)</sup>		Série rétrospective multicentrique (CRI), 21 cas SA axiales (n=13) et périphériques (n=8)	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem Evaluation à 3, 6 et 12 mois	Echec anti-TNF	Pas d'amélioration BASDAI dans les formes axiales Réponse DAS28 chez 4/8 formes périphériques
Dudler et al <sup>(22)</sup>		Etude rétrospective suisse - 18 cas	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Echec anti-TNF	Amélioration BASDAI dans 1 cas /18
Gossec et al <sup>(24)</sup>		Etude rétrospective monocentrique (Cochin) 5 cas	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Echec anti-TNF pour 4 patients /5	Un patient sur 5 répondre à 6 mois sur symptômes axiaux
Cohen et al <sup>(23)</sup>	45 M	SA HLA-B27+, sans atteinte périphérique	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Echec 3 anti-TNF	Amélioration BASDAI et ASDAS
Malochet et al <sup>(26)</sup>	62 F	Spondylarthrite périphérique, HLA-B27+	TCZ 8 mg/kg Toutes les 4 sem	Echec 4 anti-TNF	Amélioration CRP, absence d'amélioration clinique

### Données de la littérature avec le sarilumab

Sarilumab est un anticorps monoclonal de séquence humaine dirigé contre la sous unité alpha du récepteur de l'IL-6. Une étude randomisée contrôlée contre placebo (ALIGN)<sup>(28)</sup> a évalué 5 doses/fréquences d'administration sous cutanée de sarilumab (100 mg/sem, 150 mg/sem, 100 mg/2 sem, 150 mg/2 sem, 200 mg/2 sem) versus placebo chez 301 patients avec spondylarthrite ankylosante (critères de New York modifiés) en réponse inadéquate aux AINS.

Le critère principal de réponse était ASAS 20 à la semaine 12. Des améliorations n'ont été observées que pour les paramètres dépendant de la CRP (ASDAS), mais il n'a pas été mis en évidence de différences entre groupe placebo et les différents groupes de traitement par sarilumab pour les réponses ASAS 20, BASDAI ou l'évolution des scores IRM. Des épisodes de neutropénie (inférieur à 2 giga/l) et un cas de thrombopénie ont été rapportés ; des élévations de transaminases n'ont été observées que chez les patients traités par anticorps, et les élévations du cholestérol (total et LDL) se sont révélées plus fréquentes que dans le groupe placebo.

**Au total, les données actuellement disponibles à partir des études ouvertes et contrôlées n'offrent pas de support à l'utilisation thérapeutique du blocage de l'IL-6 dans la spondyloarthrite, en particulier dans les formes axiales, tant dans les formes non contrôlées par le traitement conventionnel que dans les formes en échec des anti-TNF $\alpha$ .**

### Données de la littérature avec le clazakizumab

Une étude de phase II a montré un effet du clazakizumab, anticorps monoclonal anti IL-6, sur les manifestations articulaires, les enthésites et dactylites du rhumatisme psoriasique, sans effet-dose<sup>(30)</sup>.

### Références

1. Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:425-6.
2. Bal A, Unlu E, Bahar G et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:211-5.
3. Gratacós J, Collado A, Filella X et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
4. Park MC, Lee SW, Choi ST et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:101-6.

5. Claudepierre P, Rymer JC, Authier FJ et al. A relationship between TGF-beta 1 or IL-6 plasma levels and clinical features of spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997;36:400-1.
6. Falkenbach A, Herold M. In ankylosing spondylitis serum interleukin-6 correlates with the degree of mobility restriction, but not with short-term changes in the variables for mobility. *Rheumatol Int* 1998;18:103-6.
7. Wendling D, Racadot E, Augé B et al. Soluble intercellular adhesion molecule 1 in spondylarthropathies. *Clin Rheumatol* 1998;17:202-4.
8. Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:785705.
9. Falkenbach A, Herold M, Wigand R. Interleukin-6 serum concentration in ankylosing spondylitis: a reliable predictor of disease progression in the subsequent year? *Rheumatol Int* 2000;19:149-51.
10. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:713-20.
11. Bleil J, Maier R, Syrbe U et al. In situ analysis of interleukin-6 expression at different sites of zygapophyseal joints from patients with ankylosing spondylitis in comparison to controls. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:296-301.
12. Hayer S, Niederreiter B, Nagelreiter I et al. Interleukin 6 is not a crucial regulator in an animal model of tumour necrosis factor-mediated bilateral sacroiliitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1403-6.
13. Collado-Escobar MD, Nieto A, Mataran L et al. Interleukin 6 gene promoter polymorphism is not associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27:1461-3.
14. Wendling D. Interleukin-6 as a therapeutic target in spondylarthritis: comment on the article by Tanaka et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:745.
15. Wendling D, Racadot E, Toussirot E, Wijdenes J. Combination therapy of anti-CD4 and anti-IL6 monoclonal antibodies in a case of severe spondylarthropathy. *Br J Rheumatol* 1996;35:1330.
16. Ogata A, Umegaki N, Katayama I et al. Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2012;79:85-7.
17. Henes JC, Horger M, Guenaydin I et al. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2217-8.
18. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010;77:625-6.
19. Tanaka T, Kuwahara Y, Shima Y et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2009;61:1762-4.
20. Wendling D, Bossert M, Prati C. Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:624-5.
21. Shima Y, Tomita T, Ishii T et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2011;21:436-9.
22. Dudler J, Aubry-Rozier B. Tocilizumab in axial spondylarthropathies: about 18 cases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl3):128.

23. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol* 2011;38:1527.
24. Gossec L, Del Castillo-Piñol N, Roux C, Dougados M. Lack of efficacy of tocilizumab in severe axial refractory spondyloarthritis: a report of 5 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:805.
25. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R53.
26. Malochet-Guinamand S, Soubrier M. Mixed effect of tocilizumab in spondylarthritis. Comments about the article by Wendling et al. entitled «Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis». *Joint Bone Spine* 2010;77:624-5. *Joint Bone Spine* 2012;79:106; author reply 106-7.
27. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:95-100.
28. Sieper J, Braun J, Kay J et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1051-7.
29. Merashli M, De Marco G, Podgorski M et al. Evidence of response to IL-6 inhibition in some cases of refractory spondyloarthritis-associated peripheral synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1418-20.
30. Mease PJ, Gottlieb AB, Berman A et al. The Efficacy and Safety of Clazakizumab, an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in a Phase IIb Study of Adults With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2163-73.