

27

Comment utiliser le tocilizumab dans la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)/maladie de Horton ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le traitement de la PPR repose sur 15 à 25 mg/jour de prednisone (ou équivalent) à décroître à 10 mg en moins de 2 mois puis une baisse de 1 mg toutes les 4 à 6 semaines à partir de 10 mg, pour un arrêt au bout de 12 à 18 mois ⁽¹⁾. **Dans la Maladie de Horton**, on utilise volontiers 0,5 à 0,7 mg/kg (mais plus en cas de thrombose, après des bolus) avec une baisse progressive qui dépend de la posologie de départ. Il y a alors 3 possibilités :

- ▷ une réponse spectaculaire et un sevrage possible dans le délai imparti sans rechute ;
- ▷ un échec thérapeutique (la réponse clinique et/ou biologique est d'emblée mauvaise) qui est exceptionnel et doit faire remettre en doute le diagnostic ;
- ▷ une situation intermédiaire avec soit une réponse incomplète, soit une rechute lors de la baisse ou l'arrêt.

Dans ces dernier cas, on associe volontiers le méthotrexate à la corticothérapie mais son effet est modeste et discuté.

C'est essentiellement en cas d'échec de l'association méthotrexate et corticoïdes que se discute aujourd'hui un traitement de recours, essentiellement par anti-IL6.

Le rôle de l'interleukine 6 (IL-6) dans la PPR a été mis en évidence depuis plusieurs années, à la fois dans la physiopathologie de la maladie et comme facteur prédictif des rechutes ou de la gravité des poussées ⁽¹⁻²⁾.

Efficacité et tolérance du tocilizumab dans la pseudopolyarthrite rhizomélique

● **L'efficacité du tocilizumab (TCZ) dans la PPR** a été suggérée par de nombreuses études ouvertes sur des petites séries rétrospectives dans la PPR cortico-dépendante ⁽³⁻⁵⁾. Récemment, l'étude TENOR ⁽⁶⁾ a démontré, bien qu'elle soit ouverte, le caractère spectaculaire de l'efficacité des anti-IL6 grâce à un schéma original portant sur des patients ayant une PPR récente et traitée par seulement trois perfusions de TCZ à un mois d'intervalle sans corticothérapie associée, relayé seulement ensuite par une faible corticothérapie.

20 patients remplissant les critères de Chuang et un DAS-PPR supérieur à 10 (médiane 36,6) ont été inclus. A 12 semaines tous avaient un DAS-PPR inférieur à 10 (médiane 4,5). Cet effet a été confirmé par l'évaluation en imagerie par TEP ⁽⁷⁾. Une étude française est maintenant en cours (étude SEMAPHORE) pour évaluer l'efficacité du TCZ versus placebo dans la PPR cortico-dépendante au delà de 10 mg d'équivalent prednisone.

● **Dans la maladie de Horton**, de nombreux cas cliniques ou séries rétrospectives⁽⁸⁻²¹⁾ ont suggéré l'efficacité du tocilizumab dans les formes corticodépendantes. Le TCZ a été évalué dans deux études randomisées dont une seule étude a été publiée à ce jour⁽²²⁾, la seconde ayant été présentée en congrès à Washington lors de l'ACR 2016⁽²³⁾.

La première⁽²²⁾, portant sur 30 patients, a comparé 20 patients ayant reçu du TCZ (80% de formes récentes) à 10 patients ayant reçu un placebo, en association à une dose dégressive de corticoïdes (prednisolone). Le taux de rémission a été supérieur dans le groupe traité et la dose cumulée de corticoïde moins importante. 17 (85%) des 20 patients traités par TCZ contre 4 (40%) des 10 patients sous placebo, ont atteint la rémission à la semaine 12 (différence 45% ; IC95% : 11-79 ; p=0,03). La survie sans récurrence était de 17 (85%) patients sous TCZ contre 2 (20%) sous placebo à 52 semaines (différence 65% ; IC95% : 36-94 ; p=0,001). La différence de durée pour arrêter les corticoïdes était de 12 semaines en faveur du TCZ (IC95% ; 7-17 ; p<0,0001). Sept (35%) patients du groupe TCZ contre 5 (50%) du groupe placebo ont eu un effet secondaire grave.

Dans l'essai GiACTA (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01791153)⁽²³⁾, sur 251 patients, 50 ont été randomisé dans un bras « courte corticothérapie » (dose dégressive de prednisone sur 26 semaines), 51 dans un bras « corticothérapie prolongée » (dose dégressive de prednisone sur 52 semaines), 100 dans un bras « tocilizumab hebdomadaire » et 49 dans un bras « tocilizumab toutes les 2 semaines ». Les patients des 2 derniers bras, traités par tocilizumab, ont aussi reçu une dose dégressive de prednisone sur 26 semaines. La dose initiale (entre 20 et 60 mg/j) était décidée par l'investigateur. Au 12^{ème} mois, 56% des patients du bras tocilizumab hebdomadaire et 53,1% du bras tocilizumab toutes les 2 semaines ont atteint une rémission prolongée, contre 14% dans le bras courte corticothérapie (p<0,0001). Le pourcentage de patients en rémission prolongée dans les 2 bras tocilizumab a aussi été supérieur à celui obtenu dans le bras corticothérapie prolongée (17,6%) (p≤0,0002). En outre, l'adjonction de tocilizumab a permis une réduction significative des doses cumulées de prednisone. La tolérance a été identique dans les 4 bras.

Un essai avec le sirakinumab (SERRENA), un autre anti-IL6 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02531633), est envisagé mais n'a pas débuté.

● **Les effets secondaires** observés dans ces deux pathologies sont ceux qui étaient attendus, essentiellement des infections (dont des sigmoïdites), des réactions à la perfusion lors des injections intraveineuses et des réactions locales lors des injections sous cutanées, des leucopénies, des perturbations du bilan hépatique et lipidique.

Au total :

L'efficacité des anti-IL6 en général et du tocilizumab dans la PPR et la maladie de Horton est confirmée mais il existe des risques à les utiliser chez les sujets âgés, surtout au long cours.

La difficulté est celle du positionnement de la molécule dans ces indications^(24, 25), en sachant qu'il n'y a aujourd'hui pas d'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit donc de traitements envisageables à ce jour essentiellement dans le cadre de protocole thérapeutique ou lorsqu'il n'y a pas d'autre solution thérapeutique.

Perspectives d'utilisation du tocilizumab dans la PRR/maladie de Horton

- **Une place dans les formes récentes de PRR** pourrait être envisagée sans corticoïdes **chez les patients qui ont une contre-indication relative à la corticothérapie** (diabète, ostéoporose, hypertension par exemple).

L'intérêt de cette proposition est que le traitement peut être court (sur deux mois comme dans l'étude TENOR) avec pour objectif d'éviter une corticothérapie initiale de plus de 10 mg d'équivalent prednisone par jour, mais avec un relai par une faible corticothérapie débutée à 10 mg ou moins.

Un traitement similaire des formes récentes de maladie de Horton paraît de même envisageable mais en l'absence de donnée à ce jour, il est difficile de l'envisager sans corticoïde en raison du risque de complications, notamment cécité. Cela pourrait en revanche permettre une baisse beaucoup plus rapide de la corticothérapie. **Cette prescription initiale doit actuellement être réservée à des essais thérapeutiques compte tenu du faible recul de l'utilisation des anti-IL6 dans ce contexte.**

- **L'indication du tocilizumab qui paraît indiscutable aujourd'hui est celle des PRR ou maladie de Horton pour lesquelles la posologie de corticoïdes nécessaires au long court fait courir au patient un risque supérieur à celui de la prise de tocilizumab au long court.** Ce peut être le cas dans les formes cortico-dépendantes à des posologies non négligeables (plus de 10 mg d'équivalent prednisone) ou au long cours (plus de 7 mg après plusieurs années, pour éviter une trop forte dose cumulée de corticoïdes) malgré l'association au méthotrexate. **Cette prescription peut raisonnablement être envisagée car il s'agit d'impasses thérapeutiques, mais une autorisation de mise sur le marché (AMM) simplifierait les choses.**

Références

1. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Agard C, André M, Benhamou Y et al. Rev Med Interne 2016;37:154-65.
2. Dejaco C, Singh YP, Perel P et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. Ann Rheum Dis 2015;74:1799-807.
3. Hagihara K, Kawase I, Tanaka T, Kishimoto T. Tocilizumab ameliorates clinical symptoms in polymyalgia rheumatica. J Rheumatol 2010;37:1075-6.
4. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M et al. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: experience in 13 intractable cases. RMD Open. 2015.27;1:e000162
5. Toussiroit E, Martin A, Soubrier M et al. Rapid and Sustained Response to Tocilizumab in Patients with Polymyalgia Rheumatica Resistant or Intolerant to Glucocorticoids: A Multicenter Open-label Study. J Rheumatol 2016;43:249-51.
6. 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.
7. Palard-Novello X, Querellou S, Gouillou M et al. Value of (18)F-FDG PET/CT for therapeutic assessment of patients with polymyalgia rheumatica receiving tocilizumab as first-line treatment. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:773-9.

8. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, Besancenot JF. Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2012;79:317-8.
9. Kieffer P, Hinschberger O, Ciobanu E et al. Efficacité Clinique et biologique du tocilizumab au cours de la maladie de Horton: à propos de trois observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2014;35: 56-9.
10. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:151-6.
11. Lurati A, Bertani L, Re KA et al. Successful treatment of a patient with giant cell vasculitis (horton arteritis) with tocilizumab a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Case Rep Rheumatol* 2012;2012:639612.
12. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E et al. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1874-5.
13. Isik M, Kilic L, Calguneri M. Tocilizumab for giant cell arteritis: an amazing result. *Rheumatol Int.* 2013;33:2961-2.
14. Besada E, Nossent JC. Ultrasonographic resolution of the vessel wall oedema with modest clinical improvement in a large-vessel vasculitis patient treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2012;31:1263-5.
15. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Rep.* 2011 Jun 30;2011.
16. Sciascia S, Rossi D, Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011;38:2080-1.
17. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13156.
18. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E et al. Tocilizumab for the treatment of large vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res* 2012;64:1720-29.
19. Oliveira F, Butendieck RR, Ginsburg WW et al. Tocilizumab, an effective treatment for relapsing giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(3 Suppl 82):S76-8.
20. Loricera J, Blanco R, Castañeda S et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(Suppl. 82):79-89.
21. Régent A, Redeker S, Deroux A et al; French Vasculitis Group, the Groupe Français pour l'Etude de l'Artérite à Cellules Géantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients. *J Rheumatol* 2016;43:1547-52.
22. 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(10031):1921-7.
23. Stone J, Tuckwell K, Sophie Dimonaco S et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2016 American College of Rheumatology (ACR) and Association for Rheumatology Health Professionals (ARHP) Annual Meeting. abstract ID: 911.
24. Devauchelle V, Saraux A. Tocilizumab in recent polymyalgia rheumatica: how can we manage the interleukin-6 blockage? *Ann Rheum Dis.* 2016;75:e48.
25. Toussirot E, Régent A, Devauchelle-Pensec V et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open* 2016;2:e000305 doi:10.1136/rmdopen-2016-000305