



Comment utiliser les anti-IL6R dans l'arthrite juvénile idiopathique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'arthrite juvénile idiopathique systémique et la maladie de Still sont considérées comme des maladies identiques, simplement différenciées par leur âge de survenue.

TOCILIZUMAB

- Le tocilizumab est indiqué pour le traitement de **l'arthrite juvénile idiopathique systémique** (AJIs) active, modérée à sévère, chez les enfants âgés d'au moins 1 an dans sa forme sous-cutanée et chez les enfants d'au moins 2 ans dans sa forme IV, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques ⁽¹⁾.
- Le tocilizumab est indiqué pour le traitement de **l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire** (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par méthotrexate (MTX) ⁽¹⁾.
- Dans ces deux indications, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX ⁽¹⁾.
- Attention, les dosages du tocilizumab diffèrent selon le poids de l'enfant (voir ci-dessous).

Quelles sont les indications dans lesquelles le tocilizumab a été utilisé en rhumatologie pédiatrique ?

La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (AJI systémique ou maladie de Still de l'enfant)

- Les résultats des essais thérapeutiques japonais et internationaux (TENDER) ⁽²⁻⁴⁾ ont démontré l'efficacité du tocilizumab en monothérapie dans l'AJIs, souvent fortement cortico-dépendante (50%) et résistante à divers traitements de fond classiques ou biologiques.
- Le tocilizumab a montré un effet bénéfique sur la reprise de croissance staturale des AJIs ⁽⁵⁾, par un effet probablement double : direct sur le cartilage de croissance et indirect par l'épargne cortisonique qu'il produit.
- Le tocilizumab permettrait enfin de prévenir l'apparition des complications à long terme des AJIs (amylose, ostéoporose).

Les formes polyarticulaires et oligoarticulaires étendues d'arthrite juvénile idiopathique (AJI d'évolution polyarticulaire)

- Le tocilizumab a démontré son efficacité dans les formes d'AJIs d'évolution polyarticulaire (étude CHERISH), en diminuant le risque de poussée comparativement au placebo ⁽⁶⁾. L'étude n'était en revanche pas faite pour déterminer si l'association tocilizumab + MTX était supérieure au tocilizumab seul.

- La possibilité d'une amélioration des lésions structurales sous traitement par tocilizumab a été suggérée dans une étude ouverte sur seulement 9 patients ⁽⁷⁾.

Les uvéites réfractaires des AJI

- L'efficacité du tocilizumab dans l'uvéite associée à l'AJI et réfractaire à plusieurs lignes de traitements (stéroïdes locaux, systémiques, DMARD, au moins 1 anti-TNF) a été suggérée par des équipes allemandes (n=17 ; inactivité persistante de l'uvéite chez 7/17 patients à 8,5 mois) et espagnoles (n=25 ; rémission complète de l'uvéite chez 19/25 patients à 12 mois) ⁽⁸⁾.
- Mais l'étude internationale APTITUDE multicentrique de phase 2 a évalué l'efficacité du tocilizumab administré en sous-cutané, dans les uvéites des AJI après échec du traitement par MTX et par anti-TNF ⁽⁹⁾.
Seuls 7/21 patients étaient répondeurs à la semaine 12. Ces résultats sont donc insuffisants pour confirmer l'efficacité du TCZ.

Amylose compliquant une forme oligoarticulaire étendue d'arthrite juvénile idiopathique

- Il existe quelques cas rapportés d'amylose systémique compliquant une AJI et traitée avec succès par tocilizumab ^(10, 11). Ceci doit retenir notre attention, du fait de l'absence de traitement actuellement efficace dans l'amylose AA.

Pourquoi utiliser les anti-IL6R dans l'AJI systémique ?

AJI systémique et IL6

A- Les effets systémiques

- Chez les patients souffrant d'AJIs, les taux d'IL6 sérique sont particulièrement élevés et leurs fluctuations évoluent parallèlement aux pics fébriles quotidiens qui caractérisent cette maladie. Les taux élevés d'IL6 sérique contribuent aussi à l'asthénie profonde et l'anorexie observées chez les patients. L'IL6 favorise le développement de l'amylose dans l'AJIs, car elle induit la production de protéine Serum Amyloid A (SAA), précurseur de l'amylose ; elle facilite la survenue du syndrome d'activation macrophagique en favorisant les réponses exagérées aux stimuli infectieux. Biologiquement, l'IL6 est le principal régulateur positif de la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire (CRP, SAA, Fibrinogène), constamment augmentées lors des poussées d'AJIs. Enfin, l'IL6 induit une thrombocytose et l'apparition d'une anémie microcytaire profonde (via une sécrétion accrue d'hepcidine, régulateur du métabolisme du fer), souvent présente dans les AJIs réfractaires.

B- Les effets ostéo-articulaires

- Les taux d'IL6 sont corrélés avec l'étendue et la sévérité de l'atteinte articulaire dans l'AJIs. L'IL6 pourrait même être directement impliquée dans la destruction articulaire et l'ostéoporose car elle favorise la différenciation des ostéoclastes. L'élévation des taux d'IL6 sérique chez ces enfants est aussi associée à une cassure de la courbe de croissance staturale. Cet effet est lié à au moins 2 mécanismes : l'IL6 réduit les effets positifs sur la croissance de l'IGF1 sérique et inhibe localement les étapes précoces de la chondrogenèse ⁽¹²⁾.

AJI systémique et tocilizumab

A- Les résultats des essais thérapeutiques du tocilizumab dans l'AJIs

- Une étude japonaise a montré une amélioration significative chez 56 AJIs réfractaires insuffisamment contrôlées par les corticostéroïdes ⁽²⁾. Les résultats de la phase d'extension de cette étude à presque 3 ans (144 semaines) confirment le maintien d'un haut niveau de réponse au tocilizumab chez les 56 enfants avec 84%, 84%, 75% en ACRpedi 30/50/70 ⁽³⁾. Ce travail permet de démontrer un important effet d'épargne cortisonique grâce au tocilizumab.
- Dans l'étude TENDER ⁽⁴⁾ sur l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans l'AJIs (phase III internationale), 112 patients étaient atteints d'AJIs active depuis au moins 6 mois, âgés de 2 à 17 ans. A 1 an, 80% et 59% des patients ont atteint un ACRpedi 70 et 90 sans fièvre respectivement et 52% ont arrêté toute corticothérapie. 48% des patients n'avaient plus d'arthrites actives. Les auteurs concluent que le tocilizumab est efficace dans l'AJIs sévère et réfractaire. Son profil de tolérance, en particulier le risque infectieux, l'induction de neutropénie ou l'élévation des transaminases, doit inciter à bien peser les bénéfices du tocilizumab dans l'AJI systémique par rapport aux risques.

B- Les effets structuraux du tocilizumab dans l'AJIs : des données toujours insuffisantes

- Le tocilizumab aurait aussi la capacité d'empêcher la progression des lésions articulaires structurales ; l'effet du tocilizumab (8 mg/kg/2 sem) a été examiné chez 9 AJIs en surveillant radiologiquement les grosses articulations portantes ainsi que les coudes et épaules ⁽⁷⁾. Sur 8 années de traitement en moyenne, une amélioration de l'état structural a été notée sur 52% des articulations, alors que 11% d'entre elles s'aggravaient dans le même temps. Cette étude a montré une amélioration de l'ostéoporose péri-articulaire, mais aussi du pincement et des érosions articulaires, chez des patients qui ont tous répondu sur le plan clinique et biologique.
- En 2014, l'analyse post-hoc des données structurales de 40 patients AJIs de l'étude pivot japonaise en appliquant différents scores radiographiques (Poznanski, Larsen modifié aux mains, Larsen modifié aux grosses articulations et CARSH à la hanche), n'a pas démontré d'efficacité structurale ⁽¹³⁾. Les patients avaient en moyenne 4,5 ans de traitement par le tocilizumab. Seul le score de Poznanski était amélioré, les 3 autres scores s'étant au contraire détériorés.
- Les résultats structuraux de l'étude TENDER permettront peut-être de mieux comprendre ces résultats contradictoires.

C- Les effets extra-articulaires du tocilizumab dans l'AJIs

- Le tocilizumab réduit les complications extra-articulaires de la maladie, avec en particulier une reprise très significative de la croissance staturale.
 - L'étude de De Benedetti et al ⁽⁵⁾ montre que la vitesse de croissance staturale sous tocilizumab est significativement plus élevée que la norme, chez 83 patients AJIs en phase pubertaire. Ce rattrapage statural est corrélé au contrôle de l'activité de la maladie, à l'âge et à la réduction des doses de stéroïdes et inversement corrélé à la taille de base.
 - Par ailleurs, il a été observé une diminution de l'ostéoporose et une prévention efficace de l'amylose systémique sous tocilizumab ⁽⁹⁾.

Pourquoi utiliser le tocilizumab dans les AJI d'évolution polyarticulaire ?

AJI d'évolution polyarticulaire et tocilizumab

- Les résultats du tocilizumab dans l'AJI d'évolution polyarticulaire ont permis d'obtenir une extension d'AMM dans cette indication (essai CHERISH)⁽⁶⁾. Il s'agissait d'une étude sur 2 ans testant le tocilizumab à la dose de 8 ou 10 mg/kg dans les AJI actives d'évolution polyarticulaire en échec de DMARD (MTX), à partir de l'âge de 2 ans. Dans cette étude ont été inclus 188 enfants (dont 77% de filles). Les niveaux de réponse ACRpedi 70 et ACRpedi 90 sous tocilizumab étaient respectivement de 64,6% et 45,1% à S40. Le dosage 10 mg/kg a montré une plus grande efficacité que 8 mg/kg pour les poids <30 kg. La co-prescription de MTX diminuait le risque de récurrence dans les 2 groupes, placebo et tocilizumab.

En pratique :

- **L'évaluation de l'efficacité du tocilizumab dans les AJI repose essentiellement sur les critères ACRpedi et sur la disparition des signes inflammatoires systémiques cliniques et biologiques, à effectuer au moins tous les 3 mois en rythme de croisière.**

Quels sont les effets indésirables observés chez l'enfant traité par anti-IL6R pour une AJI systémique, ou d'évolution polyarticulaire ?

- Les effets indésirables et effets indésirables graves rapportés dans les études de phases II, III et dans l'étude japonaise à 3 ans dans les AJIs et celles d'évolution polyarticulaire étaient superposables^(2-4, 6) et proches de ceux de l'adulte avec quelques spécificités.
- Effets indésirables les plus fréquents : rhinopharyngites (59%), infections des voies aériennes supérieures (34%) et gastroentérites (29%), ainsi que neutropénies réversibles et élévations modérées et transitoires des transaminases (20-30%), en particulier chez les patients co-traités par le MTX.

Dans l'AJI systémique

- Il a également été observé une pancytopenie transitoire, un syndrome d'activation macrophagique, une hémorragie gastro-intestinale, une anaphylaxie, et une amylose cardiaque. Enfin, 2 enfants atteints d'AJIs sont décédés alors qu'ils étaient traités par tocilizumab (un cas de syndrome d'activation macrophagique et un cas d'amylose cardiaque)⁽¹⁴⁾. Un adolescent a survécu à un choc septique sur perforation iléale survenue à la 2^{ème} injection de tocilizumab ; il s'agit du 1^{er} cas répertorié de perforation digestive chez l'enfant dans ce contexte⁽¹⁵⁾.

Dans l'AJI d'évolution polyarticulaire (formes oligoarticulaires étendues et polyarticulaires)

- L'expérience du tocilizumab rejoint celle des enfants traités pour AJIs, avec essentiellement des infections communes des voies aériennes supérieures, et des augmentations modestes des transaminases et des lipides sériques. Le taux d'effets indésirables graves a été mesuré à 12,5/100 PA et d'infections graves à 4,9/100 PA⁽⁶⁾.
- En 2016, Yokota a étudié les effets indésirables du tocilizumab chez 417 enfants atteints d'AJIs en surveillance post-marketing⁽¹⁶⁾. Le taux d'effets indésirables (224,3/100 PA), le taux d'effets indésirables graves (54,5/100 PA) et le taux d'infections sévères (18,2/100 PA) étaient supérieurs à ceux décrits dans les études pivots. Le taux de syndrome d'activation macrophagique était de 6,4/100 PA.

Quels enfants atteints d'AJI systémique, ou d'AJI oligoarticulaire étendue et polyarticulaire peut-on traiter par anti-IL6R et comment ?

Dans l'AJI systémique⁽⁴⁾

- Le tocilizumab est une alternative thérapeutique dans les cas d'AJIs réfractaires à un traitement AINS et à une corticothérapie bien conduite. Son utilisation se discute précocement dans des formes sévères, cortico-réfractaires ou présentant des effets secondaires à la corticothérapie.
 - Enfants >1 an : posologie 162 mg une fois/semaine si poids \geq 30 kg ou 162 mg/2 semaines si poids <30 kg. Les patients doivent avoir un poids minimum de 10 kg afin de recevoir le tocilizumab par voie SC.
 - Enfants \geq 2 ans : forme IV possible - posologie recommandée 8 mg/kg toutes les 2 semaines si poids \geq 30 kg ou 12 mg/kg toutes les 2 semaines si poids <30 kg.

Dans l'AJI polyarticulaire⁽⁴⁾

- Le tocilizumab est une alternative thérapeutique dans les cas d'AJI polyarticulaires réfractaires à un traitement de fond par méthotrexate.
 - Enfants \geq 2 ans : posologie recommandée 162 mg/2 semaines si poids \geq 30 kg ou 162 mg/3 semaines si poids <30 kg.
 - Enfant \geq 2 ans : forme IV possible - 8 mg/kg toutes les 4 semaines si poids \geq 30 kg ou 10 mg/kg toutes les 4 semaines si poids <30 kg.

En pratique :

- Dans tous les cas, il est recommandé d'adapter la dose de tocilizumab au poids du patient en cas de variation pondérale significative.

Quel bilan avant la mise en route d'un traitement par anti-IL6R chez l'enfant ?

- Ce bilan est identique à l'adulte avec quelques spécificités pédiatriques (voir fiche « Que faire avant d'initier un anti-IL6R ? ») :
 - **Adolescents** : une contraception efficace doit être prescrite pendant toute la durée du traitement par tocilizumab et jusqu'à 3 mois après l'arrêt. En cas d'allaitement, il est conseillé d'interrompre celui-ci pendant toute la durée du traitement par tocilizumab ⁽¹⁾.
 - **Bilan hépatique : une attention particulière devra être portée** puisque 8 cas d'hépatites fulminantes ont été rapportés par les laboratoires CHUGAI en 2019. Le traitement ne doit théoriquement pas être instauré si le taux des enzymes hépatiques est >5 fois la norme (LSN) et les doses de tocilizumab sont à adapter si le taux des enzymes est >1,5 fois la norme (voir fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hépatiques ? »). Le traitement par MTX doit être stoppé. Chez ces patients, les taux d'ALAT et d'ASAT doivent être contrôlés au minimum :
 - toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement,
 - puis toutes les 12 semaines par la suite.
- **Le bilan sanguin pré-thérapeutique est identique à celui de l'adulte** (voir fiche « Que faire avant d'initier un anti-IL6R ? »), en particulier sérologies des hépatites B et C, et VIH après accord des parents.
- **Les vaccinations doivent être à jour.**
 - Les vaccins inactivés (vaccins hexavalents comprenant le DTCP + *Haemophilus* + pneumocoque, les vaccins anti-pneumococques, les vaccins antigrippaux, les vaccins anti-fièvre typhoïde, les vaccins contre les hépatites A et B, le vaccin contre le papillomavirus, etc...) **pourront être pratiqués sans restriction** sous tocilizumab en préférant une période de moindre activité de la maladie.
 - De rares patients ont présenté de façon répétée des poussées de leur maladie lors des vaccinations ; il n'existe actuellement aucun consensus sur l'attitude à suivre dans de tels cas. Un avis auprès des centres de références paraît licite (voir fiche « Conduite à tenir en cas de vaccination »).
 - Tous les vaccins vivants atténués sont actuellement contre-indiqués pendant la durée du biomédicament (ROR, Varicelle, BCG, Fièvre jaune, Polio buvable). Si l'état du patient et le traitement suivi le permettent, il peut être utile d'effectuer les vaccins vivants atténués au minimum 3 semaines avant la mise en route du tocilizumab (en particulier chez les enfants n'ayant pas eu de varicelle). Des études sont actuellement en cours, pour évaluer au mieux le risque de tels vaccins ⁽¹⁷⁾ chez l'enfant chez qui la fréquence des maladies telles varicelles ou rougeole est importante. Une **attention particulière doit être portée à la vaccination contre la rougeole** dont la fréquence a diminué depuis les années 2017, entraînant dans les pays occidentaux une augmentation des cas de rougeole ⁽¹⁸⁾ (voir fiche « Conduite à tenir en cas de vaccination »).

Que faire en cas de petite chirurgie programmée (ex. : adénoïdectomie/amygdalectomie) ou de soins dentaires/odontologiques ?

Nous recommandons l'encadrement des petites chirurgies ou de soins dentaires/odontologiques, sources de bactériémies chez les enfants sous tocilizumab, par un traitement antibiotique probabiliste la veille/le jour et le lendemain du geste par pénicilline A en l'absence d'allergie.



Attention il existe des interactions entre le tocilizumab et les antibiotiques du groupe des macrolides (clarithromycine/érythromycine...) dont les doses en limites inférieures d'efficacité seront insuffisantes par augmentation du catabolisme des produits métabolisés au niveau des cytochromes p450 induite par le tocilizumab.

SARILUMAB

Perspectives : le traitement par sarilumab

- Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque l'interleukine-6 en se liant aux récepteurs alpha membranaires et solubles de l'IL6 avec une haute affinité, bloquant ainsi l'action de l'IL6. Son activité est indépendante du complément ou de la cytotoxicité cellulaire et son métabolisme est indépendant du cytochrome P450. Sa concentration maximale est obtenue en 2 à 4 jours. Sa demi-vie initiale est de 8 jours pour la forme à 150 mg et de 10 jours pour celle à 200 mg⁽¹⁹⁾.
- Il n'a pour l'instant aucune AMM dans l'AJI.

Etudes en cours dans l'AJI

- Deux études sont actuellement en cours de recrutement dans l'arthrite juvénile, l'une concernant la forme polyarticulaire dont l'objectif est de décrire la pharmacocinétique du sarilumab chez les jeunes patients âgés de 2 à 17 ans et dont les premiers résultats ont déjà été présentés lors du congrès de l'EULAR en 2019. L'objectif secondaire est de décrire le profil pharmacodynamique, l'efficacité et la tolérance à long terme. Il s'agit d'une étude ouverte concernant 72 patients et qui a débuté en septembre 2016. **Les résultats préliminaires montrent chez des patients répartis entre deux groupes de poids de 10 à 30 kg et >30 kg une pharmacocinétique comparable⁽²⁰⁾.**
- Une seconde étude est également en cours concernant l'arthrite juvénile de type systémique avec un objectif primaire pharmacocinétique chez des patients âgés de 1 à 17 ans et des objectifs secondaires d'efficacité et de tolérance.
- Pour l'instant, les effets indésirables et la surveillance proposée chez l'adulte sont très similaires à ceux du tocilizumab. Le sarilumab est le deuxième représentant de la classe des anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'interleukine 6. Il s'utilise en une injection toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée avec des dosages de 150 mg ou de 200 mg.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. 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.
3. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013;72:627-8.
4. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
5. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:840-8.
6. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. 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;74:1110-17.
7. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2013;23:667-73.
8. Tappeiner C, Mesquida M, Adan A et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:2183-88.
9. Ramanan AV, Dick AD, Guly C et al; APTITUDE Trial Management Group. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(3):e135-e141.
10. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2997-3000.
11. Gupta A, Bagri NK, Tripathy SK et al. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(1):153-159.
12. Nakajima S, Naruto T, Miyamae T et al. Interleukin-6 inhibits early differentiation of ATDC5 chondrogenic progenitor cells. *Cytokine* 2009;47:91-7.
13. Aoki C, Inaba Y, Choe H et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:1171-7.
14. 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.
15. Pfeil J, Grulich-Henn J, Wenning D et al. Multiple upper gastrointestinal perforations in a 15-year old patient treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2014;53:1713-4.
16. Yokota S, Itoh Y, Morio T et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1654-60.
17. Speth F, Hinze CH, Andel S et al. Varicella-zoster-virus vaccination in immunosuppressed children with rheumatic diseases using a pre-vaccination check list. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16:15.
18. Strebel PM, Orenstein WA. Measles. *N Engl J Med*. 2019;381:349-57.
19. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
20. De Benedetti F, Calvo Penades I, Rubio Pérez N et al. Sarilumab, a human monoclonal antibody to the interleukin-6 (IL-6) receptor, in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (PCJIA) : a 12-week multinational open-label dose-finding study. FRI 0549. Congrès EULAR, Madrid juin 2019.