



Comment utiliser les anti-IL6R dans l'artérite à cellules géantes/maladie de Horton et dans la pseudopolyarthrite rhizomélique?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- **Le traitement de la pseudo polyarthrite rhizomélique (PPR)** repose sur 12,5 à 25 mg/jour d'équivalent predniso(lo)ne (ou 0,3 mg/kg) à décroître à 10 mg à 2 mois pour un arrêt au bout de 12 à 18 mois ⁽¹⁾. **Dans l'artérite à cellules géantes (ACG) ou maladie de Horton** ^(2, 3), on utilise volontiers 0,5-0,7 mg/kg ou 1 mg/kg (avec possibilité de bolus en cas de manifestations ischémiques sévères) avec une baisse progressive (objectif : 15-20 mg/j en 2 à 3 mois et ≤5 mg/j après 1 an).
- Dans ces deux pathologies, les rechutes sont fréquentes lors de la décroissance qui doit être progressive et il convient de suivre les recommandations de prise en charge ⁽¹⁻³⁾ et non les protocoles utilisés dans les études thérapeutiques.
- En cas de première rechute, la corticothérapie est le traitement de référence, la posologie devant être augmentée à la dose précédemment efficace.
- En cas de cortico-dépendance (diminution en dessous de 7,5 mg/j d'équivalent predniso(lo)ne impossible ou rechutes multiples), le méthotrexate (MTX) peut être proposé bien que sans preuve formelle de son efficacité, puisque sur 3 études randomisées, une seule a atteint son objectif primaire. **Cependant une méta-analyse dans l'ACG confirme le potentiel du MTX à diminuer la corticothérapie cumulée à 48 semaines, et le risque de première et de seconde rechute** ⁽⁴⁾. Une étude française est actuellement en cours de recrutement (METOGIA, NCT03892785).
- En 2017, le tocilizumab (TCZ) dans sa forme sous-cutanée a obtenu une AMM dans la prise en charge de l'ACG ⁽⁵⁾. **Il s'agit d'une réelle nouveauté permettant enfin de proposer une alternative validée à la corticothérapie, pour l'instant positionnée en cas de rechutes fréquentes ou de complications à la corticothérapie.** L'étude TAPERR est en cours avec le sarilumab.
- Le rôle de l'interleukine 6 dans la PPR a également 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. Plusieurs études montrent l'efficacité du traitement par tocilizumab dans les PPR récentes ou cortico-dépendantes. Il n'y a pour l'instant aucune AMM dans la PPR mais des travaux sont en cours ⁽⁶⁾.

Efficacité et tolérance du tocilizumab dans l'ACG ou maladie de Horton

- Dans la maladie de Horton, plusieurs études ouvertes ou rétrospectives ont suggéré une efficacité du tocilizumab (TCZ) dans les formes cortico-dépendantes d'ACG ^(7,8). Le TCZ a été évalué dans deux études randomisées dont une a permis l'obtention d'une AMM ⁽⁵⁾.

- L'étude de Villiger et al ⁽⁸⁾ en 2016 :
 - Cette étude randomisée a comparé 20 patients ayant reçu du TCZ en IV (80% de formes récentes) à 10 patients ayant reçu un placebo, en association à une dose rapidement dégressive de corticoïdes (prednisolone).
 - Le taux de rémission a été supérieur dans le groupe traité et la dose cumulée de corticoïde moins importante. 85% (17/20) des patients traités par TCZ contre 40% (4/10) sous placebo, ont atteint la rémission à S12 (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 S52 (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.
 - A long terme, le TCZ ayant été arrêté à S52, 8/20 (40%) patients ont rechuté avec un délai de 2 à 14 mois ⁽⁸⁾ et ont ensuite bien répondu à la reprise du TCZ. Les modalités d'arrêt du TCZ sont donc actuellement inconnues, les auteurs n'ont pas mis en évidence de facteurs prédictifs de la rechute. Finalement, plus de 50% des patients ont pu stopper leur traitement.
- L'étude GIACTA ⁽⁹⁾ :
 - L'étude a évalué la forme sous-cutanée du tocilizumab à 162 mg. 251 patients ont été randomisés dans 4 bras. Cinquante ont été randomisés dans un bras « corticothérapie courte » (dose dégressive de prednisone sur 26 semaines), 51 dans un bras « corticothérapie prolongée » (dose dégressive de prednisone sur 52 semaines), 100 dans un bras « TCZ hebdomadaire » et 49 dans un bras « TCZ toutes les 2 semaines ». Les patients des 2 derniers bras, traités par TCZ, ont aussi reçu une dose dégressive de prednisone sur 26 semaines. La dose initiale de corticoïdes (entre 20 et 60 mg/j) était initiée par l'investigateur.
 - Au 12^{ème} mois, 56% des patients du bras TCZ hebdomadaire et 53,1% du bras TCZ toutes les 2 semaines ont atteint une rémission prolongée (rémission et absence de corticoïdes), contre 14% dans le bras corticothérapie courte (p<0,0001) et 18% dans le bras corticothérapie longue (p<0,0001). En outre, l'adjonction de TCZ a permis une réduction significative des doses cumulées de prednisone (1 862 mg dans chaque groupe sous TCZ, 3 296 mg dans le groupe placebo et corticothérapie 26 semaines et 3 818 mg dans le groupe placebo avec corticothérapie 52 semaines [p<0,001 pour les deux comparaisons]).
 - La tolérance a été identique dans les 4 bras. Il y a eu une complication de type névrite optique ischémique antérieure dans le groupe sous TCZ, mais aucune perforation sigmoïdienne dans l'étude.

Efficacité et tolérance des anti-IL6R dans la PPR

- L'efficacité du tocilizumab dans la PPR a été suggérée par de nombreuses études ouvertes sur des petites séries rétrospectives dans la PPR cortico-dépendante ^(10,11).

- L'étude TENOR ⁽¹⁰⁾ en 2016 a montré, bien qu'elle soit ouverte, le caractère spectaculaire de l'efficacité des anti-IL6R grâce à un schéma original portant sur des patients ayant une PPR récente et traitée par seulement trois perfusions de TCZ (8 mg/kg) à 4 semaines d'intervalle, **sans corticothérapie associée**. Vingt patients remplissant les critères de Chuang et un DAS-PPR >10 (médiane 36,6) ont été inclus. A 12 semaines tous étaient en rémission (DAS-PPR <10, médiane 4,5) sans corticoïdes. Seul un patient a rechuté 12 mois après l'arrêt des traitements. Cet effet a été confirmé par l'évaluation en imagerie par TEP-scanner ou par IRM ^(12, 13) et également suggéré par une étude ouverte ⁽¹⁴⁾ américaine.
- Une étude française (étude SEMAPHORE) pour évaluer l'efficacité du TCZ versus placebo dans la PPR cortico-dépendante au-delà de 10 mg d'équivalent prednisone a été réalisée (NCT02908217). Les résultats devraient être bientôt disponibles.
- Il n'y a pas d'AMM actuellement dans la PPR, mais des données scientifiques solides et des études en cours ⁽⁶⁾.
- **La tolérance du tocilizumab dans ces études a été identique à celle attendue**, essentiellement des infections, des réactions à la perfusion lors des injections IV et des réactions locales lors des injections SC, des leucopénies, des perturbations du bilan hépatique et lipidique. Il convient au sein de cette population âgée de proposer une surveillance adéquate (voir autres chapitres concernant le tocilizumab).

Modalités d'utilisation du tocilizumab dans l'ACG ou maladie de Horton

A- MODALITÉS ACTUELLES

- **AMM** ⁽⁵⁾
 - Le tocilizumab a obtenu en 2017 une AMM européenne pour le traitement de l'ACG et en 2019 un remboursement en France dans cette indication.
 - Le tocilizumab 162 mg est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'ACG en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique dans les situations suivantes :
 - en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives,
 - chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).
 - Il n'y a aucune preuve que certaines formes dites plus sévères (aortites, ischémie) sont une indication préférentielle au traitement par tocilizumab.
 - Il n'y a aucune preuve actuellement que l'utilisation précoce du tocilizumab limite les complications ischémiques sévères (notamment ophtalmologiques).
 - Le sarilumab n'a pas d'AMM dans l'ACG.

- **Bilan pré-thérapeutique et suivi**

Le bilan pré-thérapeutique et les modalités de suivi des complications sont identiques à celles concernant la PR en ayant à l'esprit que les patients atteints d'une ACG sont plus âgés, plus à risque de comorbidités et avec un syndrome inflammatoire /ou une corticothérapie de plus longue durée que dans la PR. **Cependant dans l'étude GIACTA⁽⁹⁾ il n'a pas été rapporté d'événements indésirables plus sévères que dans la PR, et aucune perforation digestive.**

- **Modalités d'arrêt**

Il n'existe actuellement aucune recommandation sur la poursuite et l'arrêt du tocilizumab. Il est recommandé (avis d'expert) de sevrer le patient en corticoïdes et de suivre le schéma de l'étude GIACTA concernant le tocilizumab⁽⁹⁾, en l'arrêtant après un an de traitement lorsque les patients sont en rémission sans corticoïdes. Cependant les rechutes semblent fréquentes à l'arrêt du traitement (environ 40%), mais après 2 ans, encore presque 45 % des patients seront sans traitement et sans rechute.

Perspectives d'utilisation des anti-IL6R dans la PPR

A- MODALITÉS ACTUELLES

- Il n'y a actuellement aucune AMM pour l'utilisation des anti-IL6R dans la PPR. Il existe cependant des données assez nombreuses pour discuter son utilisation dans des formes cortico-dépendantes ou avec des complications de la corticothérapie. Il doit s'agir d'avis d'experts ou de protocoles thérapeutiques.

B- PERSPECTIVES

- **L'indication du tocilizumab ou du sarilumab qui paraît la plus raisonnable actuellement (hors AMM) est celle des PPR cortico-dépendantes pour lesquelles la posologie de corticoïdes nécessaires au long cours fait courir au patient un risque supérieur à celui de la prise des anti-IL6R au long cours, ou pour lesquels il existe des complications de la corticothérapie** (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...). Une étude est en cours avec le sarilumab. 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 doit être discutée dans des centres experts de rhumatologie, car il s'agit d'impasses thérapeutiques.**
- **Une place dans les formes récentes de PPR** pourrait être envisagée sans corticoïdes **chez les patients qui ont d'emblée 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.

En pratique :

L'efficacité du tocilizumab dans la maladie de Horton est démontrée et très probable dans la PPR mais il existe des risques à les utiliser chez les sujets âgés, surtout au long cours. La discussion est celle du positionnement de la molécule dans ces indications, en sachant qu'il n'y a aujourd'hui pas d'autorisation de mise sur le marché pour la PPR.

Références

1. 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. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1799-807.
2. Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jul 3. [Epub ahead of print].
3. Haute Autorité de la Santé. Consultable sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_2789359/fr/arterite-a-cellules-geantes-horton - 2017.
4. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2789-97.
5. Devauchelle-Pensec V. Has the time come for biotherapies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine.* 2016;83:471-2.
6. Régent A, Redeker S, Deroux A et al; French Vasculitis Group, the Groupe Français pour l'Etude de l'Arthrite 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.
7. 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 (Hoboken).* 2012;64:1720-9.
8. 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;387:1921-7.
9. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377:317-28.
10. Toussirot 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;43:249-50.
11. 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.
12. Huwart A, Garrigues F, Jousse-Joulin S et al. Ultrasonography and magnetic resonance imaging changes in patients with polymyalgia rheumatica treated by tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:11.
13. 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.
14. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. Brief Report: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2550-4.