# IL-6

# Présentation SRO avril 2024

*Quentin Gégout, interne en 1er semestre, Rennes.*

*Aliénor Faÿsse, interne en 3ème semestre, Rennes.*

# ORIGINE: L'IL6, UNE MOLÉCULE UNIQUE ?

- Cytokine pro-inflammatoire pléiotropique de 212 AA.
- Rôle essentiel dans la réponse antigène spécifique et la réaction inflammatoire
- Produite par une grande variété de cellules sous l'effet du TNFα et de l'IL1
- Jusque dans les années 80: molécules distinctes : BSF2, HSF, HGF, IFN-B2
- Entité unique  à partir du clonage de l'ADNc de BSF-2 (Hirano et al. 1986)

# CAS CLINIQUE

- Mme R, 74 ans. ATCD: HTA, asthme, Hypothyroidie
- Suspicion PPR atypique février 2023 par rhumatologue libéral
- Test Thérapeutique Prednisone 20 mg
- TT ostéoporotique retardé
- Bonne amélioration mais recrudescence sous 15 mg juillet 2023.

- Novembre 2023: Dorsolombalgies aigues -->Hospit rhumatologie
- -->Cascade fracturaire T8 à L4
- -->Switch prednisone par hydrocortisone et décroissance.
- -->Tériparatide

# SUITE CAS CLINIQUE:

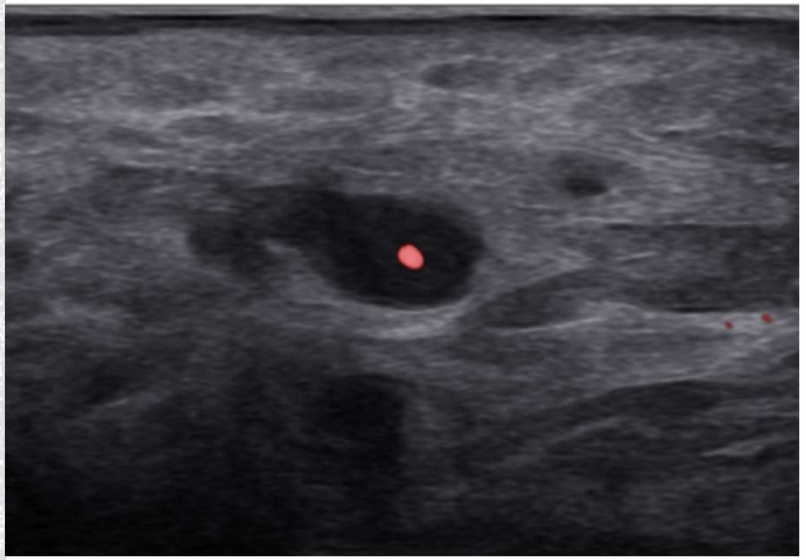
- Réapparition douleurs rhizoméliques  début février 2024
- Puis tb visuels/céphalées

Nouvelle hospitalisation:

- Diagnostic de Horton
- Bonne  amélioration clinique sous CTC 1mg/kg
- EI ---> surexcitation, troubles du sommeil , fractures ostéoporotiques graves

- Alternative?

>>>TOCILIZUMAB



# UNE PRODUCTION D'IL-6 EN EXCÉS

## *Maladie de HORTON:*

- Production excessive d'IL6 (taux élevés d'IL6 R solubles circulants si la maladie est active, sévère ou en rechute).
- IL-6 sérique augmentée et corrélée à l'activité de la maladie
- Polarisation LT en Th17 et Th1 . Réponse T rég insuffisante --> Chronicisation de l'inflammation+++
- Utilisation TCZ, blocage des 2 voies de signalisation de l'IL-6 --> correction balance Th17/Treg , baisse réponse Th17 et hausse Treg.

Ui0

# UNE PRODUCTION D'IL-6 EN EXCÉS

## *Et la PPR dans tout ca?*

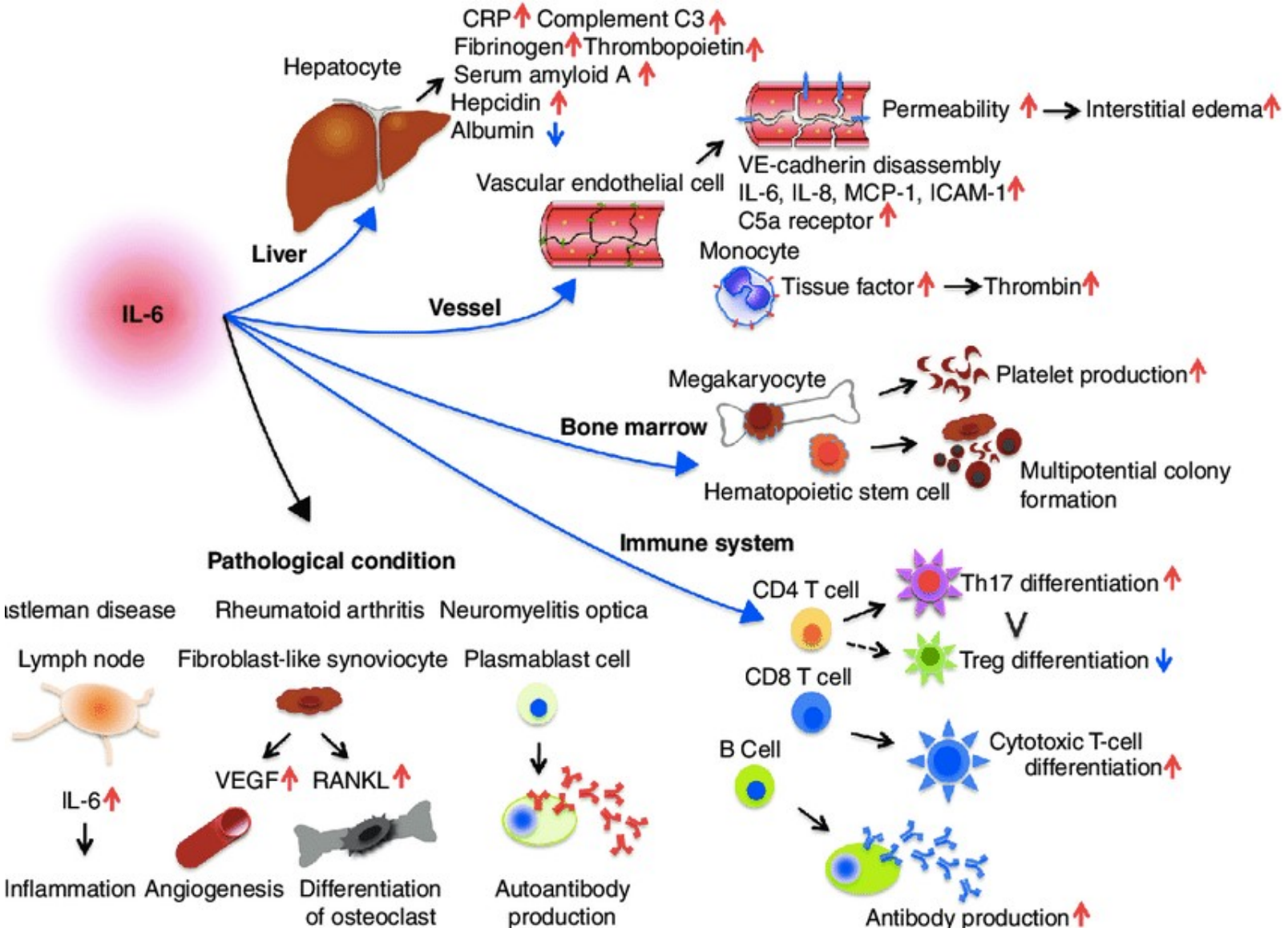
- *Etude SEMAPHORE*
- Bénéfice TCZ dans la prise en charge des formes corticodépendantes?
- Critére de jugement: faible niveau d'activité de la maladie et la diminution significative de la dose quotidienne de corticoïdes, 24 semaines après initiation du TT.
- CJ atteint pour TCZ: 67.3 % vs 31.4 % placebo , statistiquement significatif++

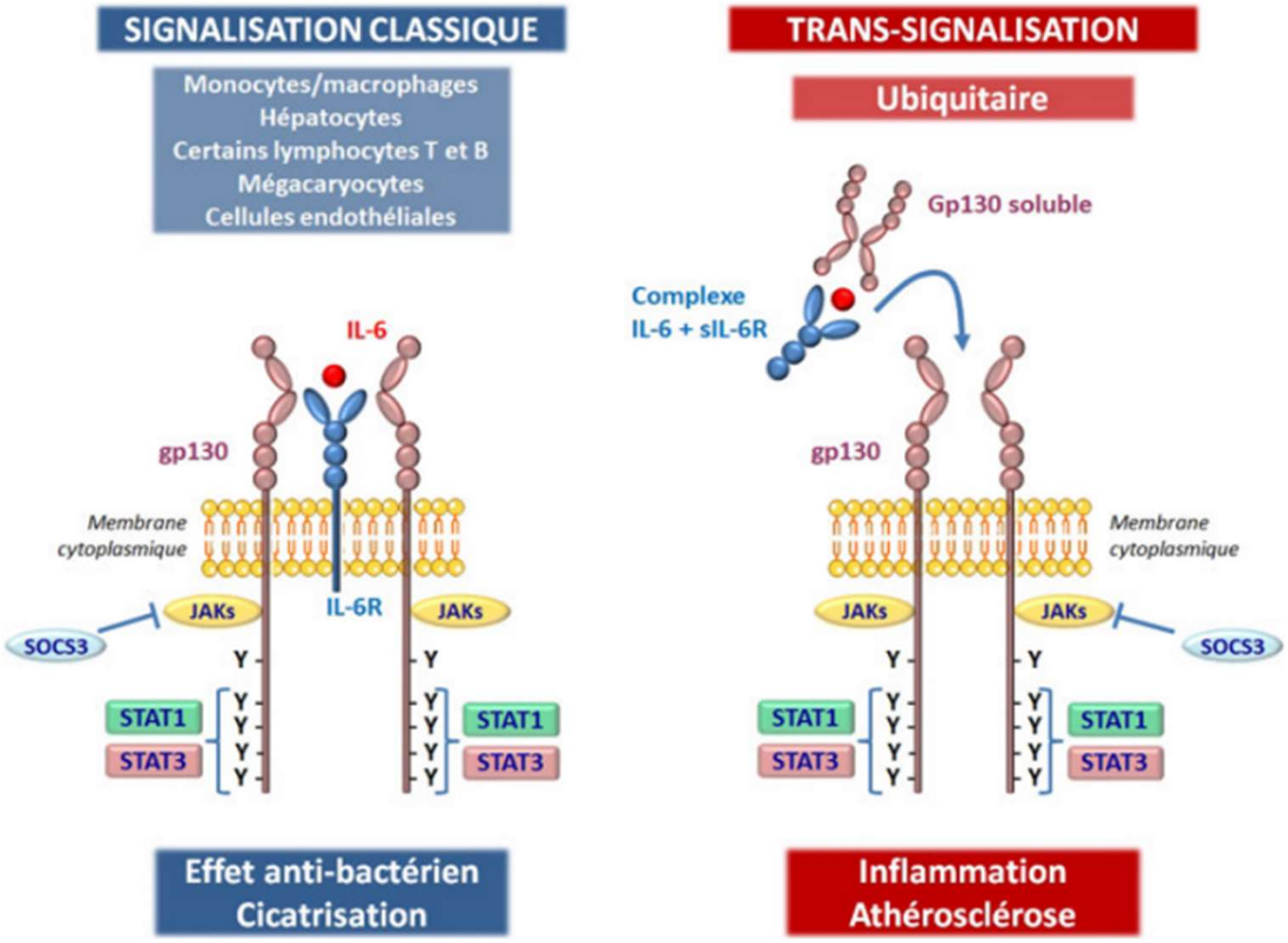
## Diapositive 6

**Ui0** Attention Succès !

Utilisateur invité; 2024-04-03T12:28:57.981

# Principales fonctions physiologiques et pathogéniques de IL-6

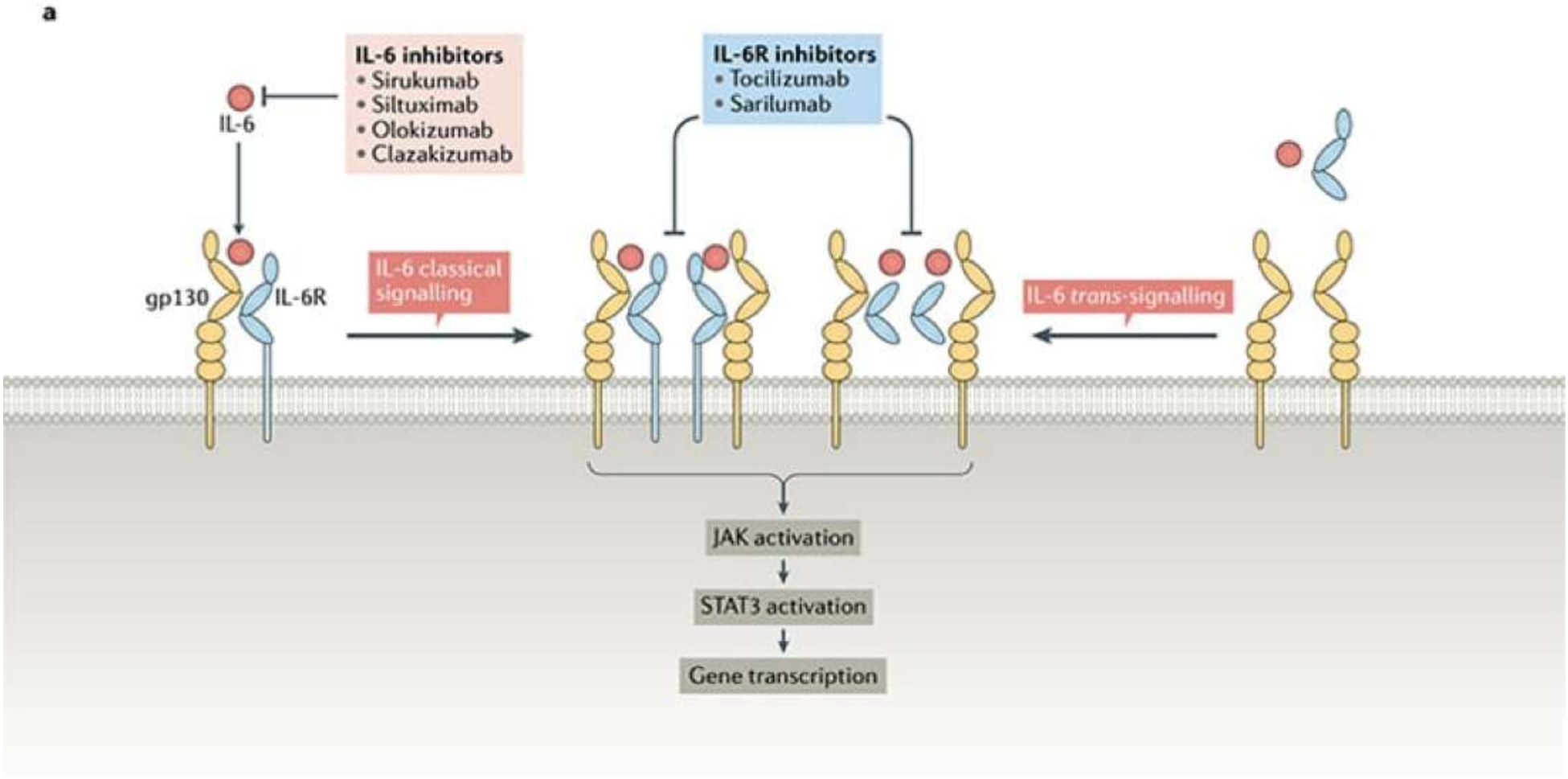





Régulation de la synthèse:

2 voies distinctes

# Les anti-IL6


a
IL-6 inhibitors
• Sirukumab
• Siltuximab
• Olokizumab
• Clazakizumab
IL-6R inhibitors
• Tocilizumab
• Sarilumab
IL-6
gp130
IL-6R
IL-6 classical signalling
IL-6 trans-signalling
JAK activation
STAT3 activation
Gene transcription

Ui0

# QUELLES MOLÉCULES ET QUELLES INDICATIONS ?

***Horton:***

TCZ uniquement

- rechutes multiples ou cortico-dépendance ≥ 7,5 mg/jour de prednisone.
- Patients nécessitant une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie car:

-->intolérance aux corticoïdes et/ou comorbidités sévères

***Polyarthrite rhumatoïde:***

TCZ et Sarilumab :

- PR active, modérée à sévère après échec d'un TT conventionnel.

-> associé avec un TT DMARDs.

-> monothérapie si réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARDs ou par un ou plusieurs anti-TNF.

- PR sévère, évolutive chez le patient non traité auparavant par le méthotrexate (non remboursé car SMR jugé insuffisant)

## Diapositive 10

**Ui0** Essayez de regarder la plenière de V devauchelle à la SFR sur les nouvelle reco dans l'acg/PPR

Utilisateur invité; 2024-04-03T12:31:39.420

# QUELLES MOLÉCULES ET QUELLES INDICATIONS?

*Autres indications*:

*TCZ uniquement:*

- **Arthrite juvénile idiopathique** systémique et polyarticulaire, patients >=2 ans, en 2éme intention
- **Maladie de Still** chez le sujet >= 1 an, en 2éme intention
- Infection **Covid 19 sévére** chez les adultes **recevant une CTC systémique et nécessitant une supplémentation en O2** ou une ventilation mécanique non invasive.
- **Syndrome de relargage des cytokines**, sévère ou menaçant le pronostic vital induit par une thérapie par cellules CAR-b a partir de 2 ans, (IV seulement)

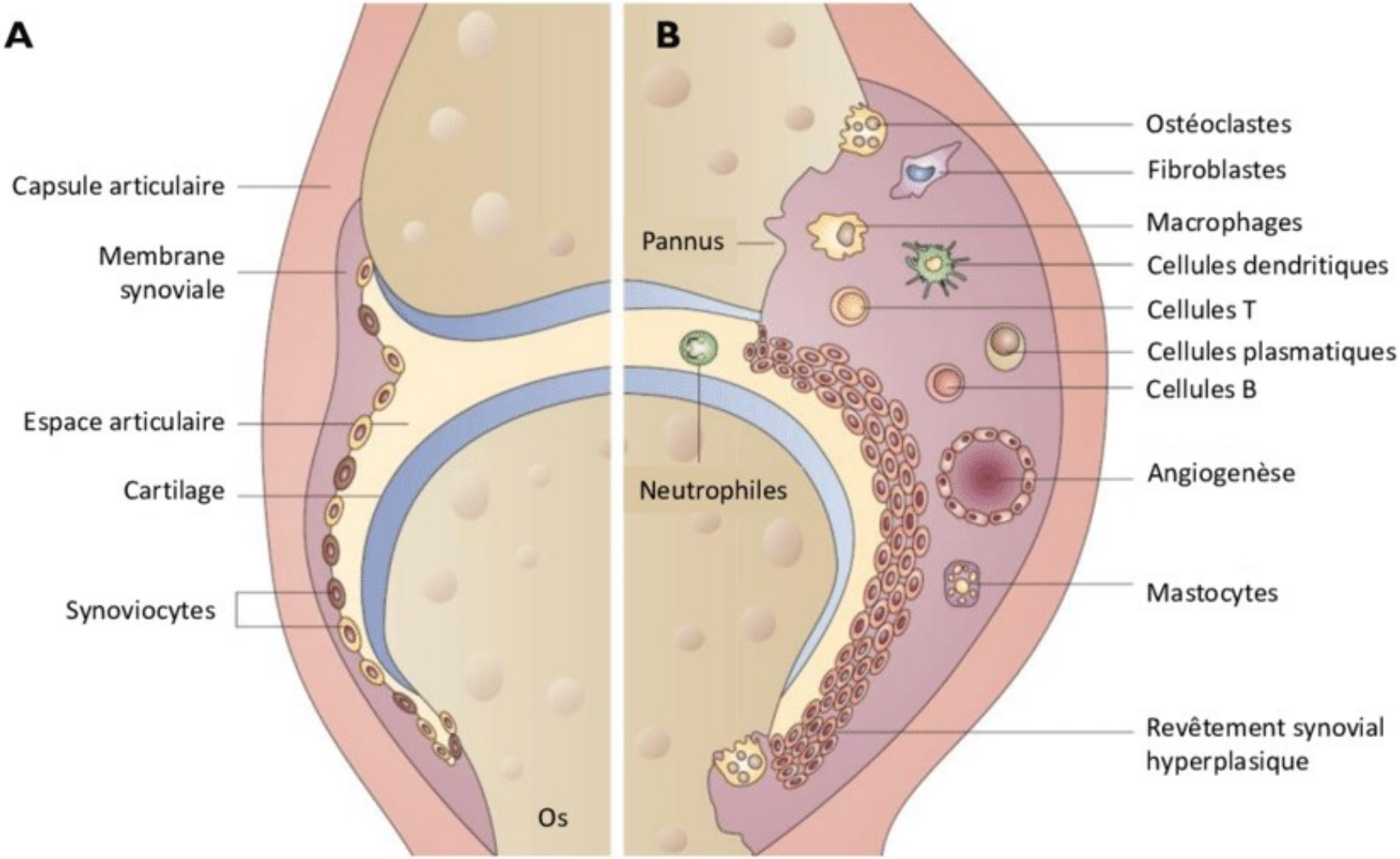
*Siltuximab uniquement :*

- Maladie de **Castleman**

# IL-6 ET PATHOLOGIE: L'EXEMPLE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Voie classique = rôle dans la physiologie, trans-signalisation= role crucial dans la maladie.
- PR ou maladie de Castleman: surproduction d'IL-6 , expliquant partiellement les symptômes inflammatoires.
- Manifestions  locales et systémiques de la PR.
- Taux élevés dans le sérum et le liquide articulaire. Corrélés à l'activité de la maladie

# Action de l'IL-6 dans la membrane synoviale rhumatoïde (conjointement avec TNF-alpha)



Ui0

# AVANT D'INTRODUIRE UN ANTI IL 6...

CI des anti IL6 :

- Infection aiguë évolutive, infections sévères.
- Hypersensibilité

Prudence... :

- Diverticulite, atteinte hépatique ou TT hépatotoxique associé, cytopénies, cancers , VVA récent.
- Grossesse : Peu de données. Nécessite une contraception efficace pendant et 3 mois après l'arret du TT.

Bilan Pré biothérapie:

- NFS, ASAT ALAT
- Sérologies des hépatites B, C et du VIH . IGRA
- Bilan lipidique (cholestérol, triglycérides)
- Rx thorax
- Vaccination antipneumococcique, grippe, DTP

## Diapositive 14

**Ui0** Est ce normal qu'il y ait plein de police différentes ?
Utilisateur invité; 2024-04-03T12:33:02.155

# SUITE ET FIN CAS CLINIQUE

3 mois aprés l'introduction du TCZ à visée d'épargne cortisonique...

Mme R CS son med TT en fin de journée pour Douleurs abdominales aigues épigastriques apparues la veille, d'aggravation progressive . A son arrivée au cabinet, la patiente est apyrétique.

Nauséeuse, 1 épisode de vomissements le matin meme.

- **Quelles hypothéses évoquerez vous en premier lieu au vu du contexte? (2 réponses)**

**A) Diverticulite**

**B) Colique hépatique**

**C) Pancréatite aigue**

**D) Cholecystite**

**E) Ulcére gastrique**

# SUITE ET FIN CAS CLINIQUE

3 mois aprés l'introduction du TCZ à visée d'épargne cortisonique...

Mme R CS son med TT en fin de journée pour Douleurs abdominales aigues épigastriques apparues la veille, d'aggravation progressive . A son arrivée au cabinet, la patiente est apyrétique.

Nauséeuse, 1 épisode de vomissements le matin meme.

- **Quelles hypothéses évoquerez vous en premier lieu au vu du contexte? (2 réponses)**

**A) Diverticulite**

**B) Colique hépatique**

**C) Pancréatite aigue**

**D) Cholecystite**

**E) Ulcére gastrique**

# EFFETS INDÉSIRABLES

- Augmentation du risque d'infections, respiratoires supérieures +++. Infection sévère/opportunistes +++
- Réactivation virale (hepatite B, zona…)
- Hépatotoxicité avec cytolyse ++.
- Leucopénie/thrombopénie
- Accident cardiovasculaire (dyslipidémie, hypertriglycéridémie, HTA)
- Affections digestives (ulcérations buccales, gastriques moins fréquents , gastrites, diverticulites, diarrhées…)
- Cancer (notamment cancers cutanés non mélanomateux++ .)
- Démyélinisation du SNC
- Rashs cutanés, oedemes sous-cutanés

# QUEL SUIVI?

- **<u>Précautions particulières après introduction:</u>**

- Surveillance du BH/NFS plaquettes (Dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis tous les 3 mois sauf anomalies particulières)

- EAL 3 mois après le TT puis tous les 6 mois

- Surveillance clinique soigneuse. Traquer tout signe d'infection car **fièvre et CRP masquées .**

FR0

# CONCLUSION

- IL 6= Role Majeur dans la physiopathologie de la PR et Horton notamment.
- Taux corrélé à l'activité de ces 2 maladies.
- Anti Il-6 ciblant la voie classique et trans signalisation = TCZ et Sarilumab
- TCZ, une aide à venir dans les formes de PPR CTC résistantes?
- Prudence sur le plan infectieux, digestif et FR CV.
- Surveillance EAL à ne pas oublier.

**Diapositive 19**

**FR0** Ca fait un peu trop liste.

Commencer par le cas clinique et intégrer votre physiopath progressivement pour que ce soit moins dense au départ

Puis descendez progressivement

Francois Robin; 2024-04-02T11:05:12.933

# BIBLIOGRAPHIE:


- **T. Robak, A. Gladalska, H. Stepien, *et al.* Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis Mediators Inflamm, 7 (1998), pp. 347-353**
- **R. Madhok, A. Crilly, J. Watson, *et al.* Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity Ann Rheum Dis, 52 (1993), pp. 232-234**
- **Giant cell arteritis: From pathogenesis to new therapeutic targets** M. Samson a b, H. Greigert a b, T. Ghesquiere a, B. Bonnotte a
- **Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis** Niall E. Roche MD, James W. Fulbright MS, Annette D. Wagner MD, Gene G. Hunder MD, Jörg J. Goronzy MD, PhD, Cornelia M. Weyand MD, PhD
- **Assessment of pancreatitis associated with tocilizumab use using the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database** Ashwin Kamath [1], Sahana D Acharya [2], Rashmi R Rao [2], Sheetal D Ullal [2]
- **Quelle place pour les biothérapies dans la pseudopolyarthrite rhizomélique et la maladie de Horton en 2018 ?** ***A. Saraux, V. Devauchelle-Pensec***