



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de troubles digestifs et hépatiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement par anti-TNF en cas d'anomalie hépatique ?

- Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes éliminées par catabolisme intracellulaire et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur leur clairance. Les études princeps n'ont pas inclus de patients avec insuffisance hépatique, donc aucune recommandation fondée sur les preuves ne peut être donnée sur une éventuelle modification de posologie ^(1,2). Le traitement par anti-TNF n'est cependant pas contre-indiqué dans ce contexte et peut être discuté après accord de l'hépatologue.

En cas d'anomalie hépatique avant l'initiation du traitement

- Si le bilan avant l'initiation du traitement montre une anomalie du bilan sanguin hépatique, il convient de réaliser un bilan étiologique de maladie chronique du foie. Celui-ci doit comprendre : évaluation de la consommation d'alcool et du syndrome métabolique, sérologies VHB et VHC, glycémie à jeun et bilan lipidique, électrophorèse des protéines et recherche des anticorps anti-noyau, muscle lisse, LKM-1, mitochondries. Un avis hépatologique est donc souhaitable.
- Si le bilan étiologique est non contributif ou si l'étiologie retrouvée ne contre-indique pas l'introduction de l'anti-TNF, l'anti-TNF pourra être introduit après accord de l'hépatologue avec une surveillance régulière du bilan hépatique.
- Si une maladie chronique du foie est déjà connue, il faut apprécier la sévérité de celle-ci mais l'anti-TNF pourra être introduit après accord de l'hépatologue avec une surveillance régulière du bilan hépatique.

Hépatite B

- Le statut sérologique pour le VHB doit être systématiquement vérifié avant la mise en route d'un anti-TNF. La vaccination contre le VHB est recommandée chez les patients non immunisés contre le VHB. L'hépatite B active non traitée peut être considérée comme une contre-indication à l'anti-TNF.
- L'interprétation des sérologies virales :
 - Ag HBs - ; Anti-HBc - ; anti-HBs - = patient non immunisé
 - Ag HBs - ; Anti-HBc - ; anti-HBs + = patient immunisé par vaccination
 - Ag HBs - ; Anti-HBc + ; anti-HBs + = Hépatite B guérie, pas de traitement spécifique de l'hépatite B
 - Ag HBs - ; Anti-HBc + ; anti-HBs - = Hépatite B guérie ou occulte (recherche ADN viral)
 - Ag HBs + ; Anti-HBc + ; anti-HBs - = Infection par hépatite B (recherche ADN viral)

- L'impact de l'anti-TNF sur le risque de réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Il existe comme avec tout autre immunosuppresseur un risque potentiel de réactivation virale B.
- Des recommandations européennes sur la prise en charge des infections virales B ont été publiées en 2017 ⁽¹⁶⁾. Les trois recommandations clés sont les suivantes :
 1. Tous les candidats à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite B avant initiation du traitement immunosuppresseur.
 2. Tous les patients avec antigène HBs positif doivent bénéficier d'un traitement par entecavir ou tenofovir.
 3. Les patients avec anticorps anti-HBc isolé (antigène HBs négatif) doivent bénéficier d'un traitement préemptif s'ils sont à haut risque de réactivation.
- Un avis hépatologique est indispensable pour tous les patients avec antigène HBs positif candidats à un traitement par anti-TNF. Chez ces patients, un traitement par entecavir ou tenofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt de l'anti-TNF. Le bilan hépatique et l'ADN du VHB doivent être surveillés tous les 3 mois durant le traitement et durant au moins 12 mois après l'arrêt du traitement antiviral.
- Chez les patients avec antigène HBs négatif et anticorps anti-HBc isolé, le risque de réactivation virale B varie selon le profil virologique du patient, la maladie sous-jacente et la durée du traitement immunosuppresseur. Si aucun traitement préventif n'est introduit, une recherche d'ADN du VHB et de l'antigène HBs est recommandée avant la prescription d'un anti-TNF puis tous les 3 mois. S'il existe une réactivation virale (antigène HBs positif et/ou ADN VHB détectable), un traitement par entecavir ou tenofovir doit alors être introduit.

Hépatite C

- Le statut sérologique pour le VHC doit être également systématiquement vérifié avant la mise en route du traitement. Pour l'hépatite C guérie, des patients ont été inclus dans les études sans problème particulier.
- L'ensemble des patients infectés par le VHC peuvent bénéficier d'un traitement très efficace et bien toléré. Il est donc recommandé d'adresser en consultation d'hépatologie tout patient infecté par le VHC pour prise en charge de cette infection.

Quels sont les signes d'appel d'une pathologie hépatique sous traitement par anti-TNF ?

- Dans les études cliniques, il n'a pas été rapporté de signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatocellulaire et les anomalies hépatiques sont généralement découvertes fortuitement par la surveillance biologique qui doit être systématique. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes ont été rapportées chez des patients recevant des anti-TNF.

Quand et comment surveiller les transaminases et que faire en cas de découverte d'une élévation ?

Cytolyse

- Une élévation des taux de transaminases $>3 \times$ LSN a été observée dans les études princeps.
 - Par exemple chez 3,7% des patients porteurs d'une PR ou d'un rhumatisme psoriasique traités par adalimumab ⁽¹⁾.
 - Au cours de la PR et la SA, l'augmentation du taux d'ALAT $\geq 5 \times$ LSN était peu fréquente et observée chez un nombre plus important de patients traités par golimumab par exemple (0,4% à 0,9%) que de patients du groupe contrôle (0,0%) ⁽²⁾. Cette tendance n'a pas été observée dans la population atteinte de RP. Aucune différence significative n'est observée sur la toxicité hépatique entre les molécules.
 - Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec transaminases augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas, les élévations étaient transitoires et réversibles lors de la poursuite du traitement. Cependant, au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes ont été rapportées chez des patients recevant des anti-TNF.
- Une élévation du taux des transaminases est donc rare mais possible après traitement par anti-TNF et impose une surveillance hépatique régulière.
 - Ce risque est plus important lorsque ces traitements sont associés à d'autres traitements de fond.
 - Après l'initiation du traitement, une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique et une recherche rapide des causes des élévations des enzymes hépatiques sont recommandées afin d'identifier les cas potentiels d'atteinte hépatique induite par le médicament.
 - Au vu de la rareté de l'atteinte hépatique induite par les anti-TNF, une autre étiologie doit être évoquée en priorité. Cependant, si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration des anti-TNF doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.
- Une surveillance régulière des transaminases est conseillée tous les 6 mois si le traitement anti-TNF est donné en monothérapie et selon les recommandations de surveillance sous méthotrexate si le patient est en association.
- En cas d'apparition d'une cytolyse (élévation du taux de l'ASAT ou de l'ALAT) au cours du traitement par anti-TNF, un bilan étiologique habituel doit être systématiquement effectué : prise de médicaments, consommation d'alcool, infection virale. Une échographie abdominale couplée à un Doppler doit être réalisée (à la recherche notamment d'une thrombose vasculaire ou d'une tumeur). Par prudence, et en l'absence de données disponibles, un avis hépatologique est à recommander.

Cas particulier des hépatites A et E

- L'hépatite A est une infection aiguë à transmission oro-fécale nécessitant une prise en charge symptomatique.
- L'hépatite E est une infection aiguë à transmission oro-fécale, mais plusieurs cas d'hépatite chronique virale E ont été rapportés chez des patients traités par immunosuppresseurs après transplantation.

Cholestase

En cas de cholestase (élévation du taux des phosphatases alcalines) au cours du traitement par anti-TNF, une échographie abdominale doit être réalisée (à la recherche d'une dilatation des voies biliaires). En dehors des causes obstructives, les causes les plus fréquentes de cholestase sont la prise de médicaments ou un sepsis. Par prudence, et en l'absence de données disponibles, un avis hépatologique est à recommander en cas d'apparition d'une cholestase sous anti-TNF.

Autres perturbations du bilan digestif/hépatique

Perforations gastro-intestinales

- Le taux d'incidence des perforations intestinales chez les patients PR traités par traitement de fond conventionnel a été estimé à 0,05 événement/100 patients-année (PA) ⁽³⁾. Il est de 0,1/100 PA avec les anti-TNF ⁽⁴⁾. Une étude a montré une élévation plus importante de ce risque chez les patients traités par tocilizumab ou tofacitinib que chez ceux traités avec les anti-TNF ⁽⁵⁾. Les facteurs de risque de perforations intestinales identifiés chez les patients porteurs de PR sont les suivants ⁽³⁾ : l'utilisation concomitante de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, une poussée de diverticulite, l'âge élevé, la présence de nombreuses comorbidités.

En pratique :

- **Il n'y a pas de contre-indication à la prescription d'anti-TNF chez les patients porteurs d'une insuffisance hépatique.**
- Une élévation chronique des enzymes hépatiques avant traitement est à explorer et **un anti-TNF peut tout de même se discuter en cas de bilan non contributif ou si l'étiologie retrouvée ne contre-indique pas son introduction** après avis auprès d'un hépatologue et surveillance biologique rapprochée.
- **Une sérologie hépatite B et C est nécessaire avant prescription d'un anti-TNF.**
Une positivité de l'antigène HBs nécessite un avis auprès d'un hépatologue et un traitement préemptif par antiviral. Les patients avec anticorps anti-HBc isolé (antigène HBs négatif) doivent bénéficier d'un traitement préemptif s'ils sont à haut risque de réactivation. En l'absence de traitement préemptif, une recherche régulière d'ADN du VHB et de l'antigène HBs s'impose.
- En cas de positivité de la sérologie hépatite C, un avis auprès d'une hépatologue doit être pris pour discuter d'un traitement.
- Des perturbations du bilan hépatique ont été décrites mais sont rares. Elles sont asymptomatiques et l'incidence des élévations >5x LSN est inférieure à 1% dans les études cliniques. L'association aux traitements de fond augmente ce risque. Une surveillance biologique est donc nécessaire mais une autre étiologie doit être recherchée en priorité.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Humira® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi® .
3. Curtis JR, Xie F, Chen L et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2011;63:346-51.
4. Závada J, Lunt M, Davies R et al. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA. *Ann Rheum Dis* 2014;73:252-5.
5. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2612-17.