

## 9

## 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 inhibiteurs de JAK (JAKi) en cas d'anomalie hépatique ?

- La demi-vie du **tofacitinib** est d'environ 3 heures. Son élimination se fait à 70 % par voie **hépatique** et à 30 % par voie rénale. La demi-vie du **baricitinib** est d'environ 13 heures. Son élimination se fait à plus de 75 % par voie **rénale**, tandis qu'environ 20 % de la dose est éliminée dans les selles et moins de 10 % de la dose est métabolisée.
- Les études princeps du baricitinib et du tofacitinib n'ont pas inclus de patients ayant une pathologie hépatique chronique avec des perturbations du bilan hépatique au moment de l'inclusion. Les patients avec une dépendance à l'alcool étaient aussi exclus.
- Les études princeps du baricitinib et du tofacitinib n'ont pas inclus de patients ayant des aspartate aminotransférases (AST) ou alanine aminotransférases (ALT)  $>1,5$  LSN ou une bilirubine totale  $\geq 1,5$  LSN.
- D'après le RCP <sup>(1)</sup>, aucun ajustement posologique du tofacitinib n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) (Figure 1). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour. Le tofacitinib ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (Figure 1).
- Selon le RCP <sup>(2)</sup>, aucun ajustement de dose de baricitinib n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) (Figure 1). L'administration de baricitinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (Figure 1). Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation du baricitinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### 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 une maladie chronique du foie est déjà connue, il faut apprécier la sévérité de celle-ci en calculant le score de Child-Pugh pour adapter la posologie du JAKi. L'avis de l'hépatologue référent est nécessaire.

- Si le bilan étiologique est non contributif ou si l'étiologie retrouvée ne contre-indique pas l'introduction du JAKi, et que l'insuffisance hépatique est légère à modérée, le JAKi pourra être introduit (avec une adaptation de dose pour le tofacitinib en cas d'insuffisance hépatique modérée (5mg x1/j)), avec une surveillance régulière des transaminases.
- Comme tout traitement immunosuppresseur, les JAKi peuvent théoriquement conduire à une réactivation virale B. Avant toute prescription, la recherche de l'antigène HBs, et des anticorps anti-HBs et HBc est recommandée. En cas de positivité, un avis hépatologique est souhaitable.

**Figure 1 : Score de Child-Pugh - définition et calcul** <sup>(3)</sup>

Score de Child-Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (µmol/L)	<35	35-50	>50
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28
INR*	<1,7	1,7-2,2	>2,2
TP**	>50 %	40-50 %	<40 %
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

\*INR : International normalized ratio  
 \*\*TP : taux de prothrombine

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :

**Child-Pugh A** (5-6 points) : survie à 1 an de 100 %  
**Child-Pugh B** (7-9 points) : survie à 1 an de 80 %  
**Child-Pugh C** (10-15 points) : survie à 1 an de 45 %

**Hépatite B :**

- Le statut sérologique pour le VHB doit être systématiquement vérifié avant la mise en route du JAKi. 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 au JAKi.
- L'impact du JAKi sur le risque de réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas connu. Il existe sous JAKi, comme avec tout autre immunosuppresseur, un risque potentiel de réactivation virale B.
- Une étude récente a rapporté l'expérience d'utilisation du tofacitinib chez 81 patients Taïwanais aux antécédents d'hépatite B <sup>(15)</sup>. Parmi ces patients, 75 avaient des anticorps anti-HBc, avec ou sans anticorps anti-HBs, et sans l'antigène HBs. Les 6 autres étaient porteurs de l'antigène HBs, avec détection de l'ADN viral en PCR, et avec des enzymes hépatiques normales. Parmi ces 6 patients, 4 n'ont pas reçu de traitement antiviral préventif au vu de charges virales basses et 2 d'entre eux ont connu une réactivation virale définie par une augmentation de la charge virale et/ou une augmentation des enzymes hépatiques. Un traitement a été introduit dans un 2<sup>ème</sup> temps avec succès chez

ces patients qui ont finalement pu poursuivre le tofacitinib. Les 2 patients qui avaient eu un traitement antiviral d'emblée n'ont pas présenté de réactivation virale. Enfin, parmi les 75 patients qui n'avaient pas d'hépatite active, aucun n'a été traité de manière préventive, 70 % ont eu des contrôles répétés d'ADN viral et aucune réactivation n'a été notée dans le suivi.

La conclusion des auteurs est donc que le traitement par tofacitinib est à risque de provoquer une réactivation virale chez les patients porteurs de l'antigène HBs et ces patients devraient donc être traités de manière préventive. En l'absence de l'antigène HBs, mais en présence d'anticorps anti-HBc, une surveillance est indispensable mais aucun des patients rapportés dans cette série n'a présenté de réactivation virale.

- Des recommandations européennes sur la prise en charge des infections virales B ont été publiées en 2017 <sup>(16)</sup>. 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 entécavir ou ténofovir.
  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 JAKi. Chez ces patients, un traitement par entécavir ou ténofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt du JAKi. 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. Le risque de réactivation virale B sous JAKi est mal connu et devra être discuté avec l'hépatologue à la lumière des données les plus récentes de la littérature médicale. Si aucun traitement préventif n'est introduit, une recherche d'ADN du VHB et de l'antigène HBs sera recommandée avant la prescription de JAKi puis tous les 3 mois. S'il existe une réactivation virale (antigène HBs positif et/ou ADN VHB détectable), un traitement par entécavir ou ténofovir devra alors être introduit.

### Hépatite C :

- Le statut sérologique pour le VHC doit être systématiquement vérifié avant la mise en route du JAKi. L'hépatite C active non traitée peut être considérée comme une contre-indication au JAKi.
- 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 JAKi ?

Sous traitement par JAKi, 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 <sup>(1-2)</sup>.

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

### Tofacitinib

- D'après le RCP <sup>(1)</sup>, une élévation du taux des transaminases supérieure à 3 fois la LSN a été observée de façon peu fréquente. Chez les patients présentant une cytolysé hépatique, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du traitement de fond (DMARD) concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des transaminases. Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase III (0-3 mois) menée chez des patients en réponse inadéquate aux DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.
- Au cours de l'étude en monothérapie de phase III (0-24 mois) menée chez des patients naïfs de DMARD <sup>(1)</sup>, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement.
- Au cours des études d'extension à long terme en monothérapie <sup>(1)</sup>, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez <1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études d'extension à long terme, avec un traitement de fond concomitant, des élévations de l'ALAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez 1,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3 LSN ont été observées chez <1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour.

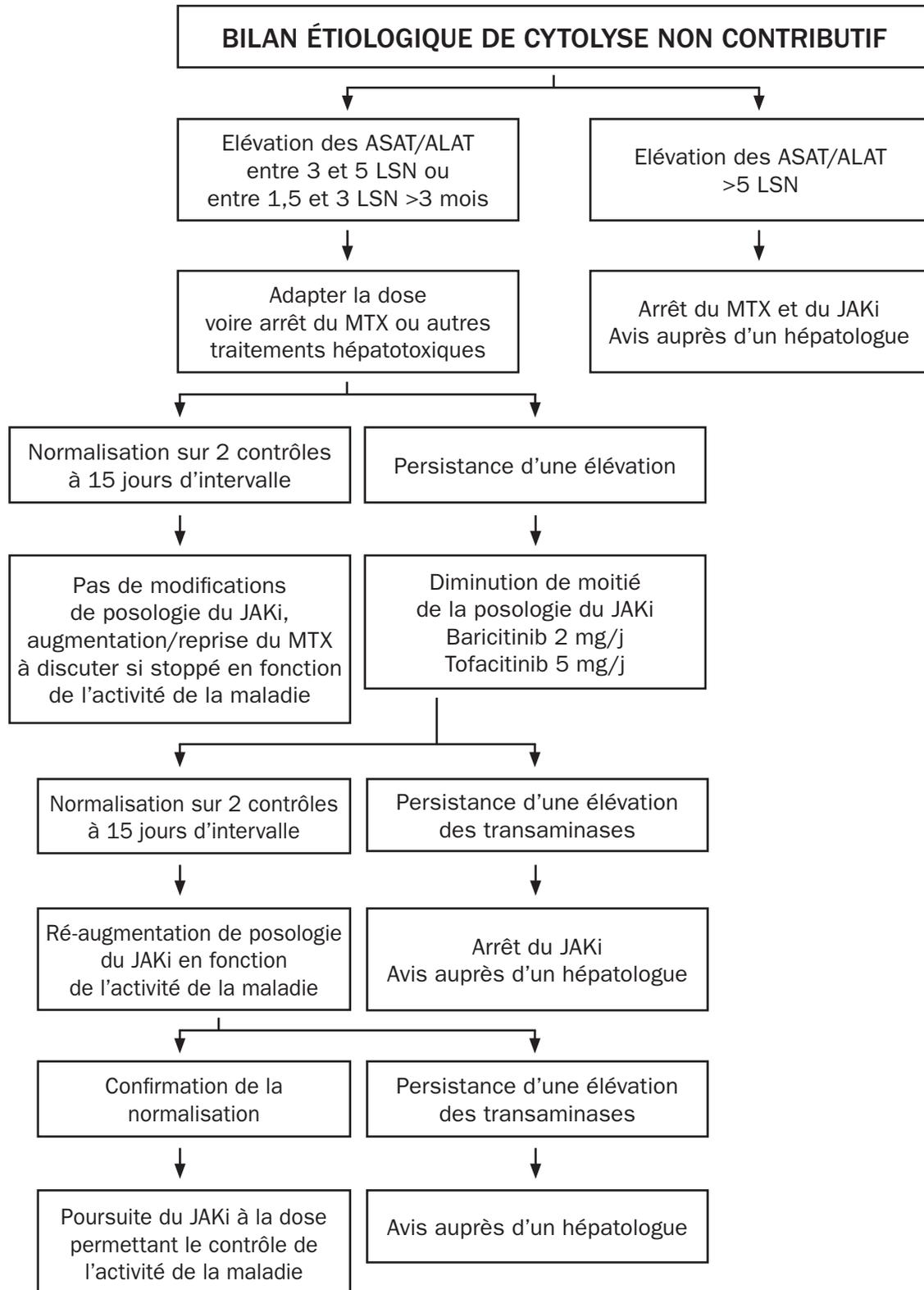
### Baricitinib

- Des épisodes de cytolysé hépatique ont été décrits dans les études princeps avec le baricitinib. Dans l'étude RA-BEGIN, le baricitinib était débuté chez des patients naïfs de traitement de fond et comparé au méthotrexate <sup>(4)</sup>. Le baricitinib était plus ou moins associé au MTX. La fréquence des élévations de l'ALAT supérieures ou égales à 2,5 LSN mais <5 LSN à 24 puis 52 semaines était plus élevée avec

l'association de MTX et baricitinib (4 % et 8 %) qu'avec le MTX seul (4 % et 6 %) ou baricitinib seul (< 1 %). Moins de 1 % des patients ont eu une élévation >5 LSN. L'incidence de l'élévation d'ALAT/ASAT est restée stable dans le temps, y compris dans l'étude d'extension à long terme. Il n'y avait pas d'augmentation de la bilirubine associée. Dans l'étude RA-BUILD ou RA-BEACON (patients en échec à au moins un DMARD), la majorité des augmentations des transaminases était transitoire et de grade 2 (<5 LSN).

- Selon le RCP <sup>(2)</sup>, dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN ont été observées chez 1,4 % et 0,8 % des patients traités par baricitinib, contre 1,0 % et 0,8 % des patients traités par placebo, respectivement. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques était asymptomatique et transitoire. Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association de baricitinib avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le MTX, a entraîné une fréquence accrue de ces élévations. Jusqu'à 52 semaines, la fréquence des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN était plus élevée avec l'association de MTX et baricitinib (7,5 % et 3,8 %) qu'avec le MTX seul (2,9 % et 0,5 %) ou baricitinib seul (1,9 % et 1,3 %).
- ▶ Une élévation du taux des transaminases est donc possible après traitement par JAKi 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. Si une atteinte hépatique induite par le médicament est suspectée, l'administration des JAKi doit être interrompue jusqu'à ce que ce diagnostic soit écarté.
- ▶ Une surveillance régulière des transaminases est conseillée.  
En pratique : bilan minimum
  - Avant la fin du 1<sup>er</sup> mois : NFS, créatinine, transaminases
  - À 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
  - À partir de 6<sup>ème</sup> mois : NFS, créatinine, transaminases tous les 3 mois
- Selon le RCP <sup>(2)</sup>, si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.
- Une proposition de conduite à tenir face à une élévation des transaminases hépatiques, dont le bilan étiologique est non contributif, est proposée sous la forme de l'algorithme ci-dessous (Figure 2).

**Figure 2 : Conduite à tenir en cas de bilan étiologique de cytolyse hépatique non contributif**



## Autres perturbations du bilan digestif/hépatique ?

### Nausées

- Selon le RCP <sup>(2)</sup>, pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du MTX + baricitinib (9,3 %) qu'avec le MTX seul (6,2 %) ou baricitinib seul (4,4 %). Les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement. Dans 6 études de phase II et III contrôlées contre placebo, des épisodes de nausées ont été rapportés au cours des 6 premiers mois chez 2,8 % des patients traités par baricitinib 4 mg en association avec un traitement de fond conventionnel, contre 1,6 % des patients sous placebo en association avec un traitement de fond conventionnel <sup>(14)</sup>.
- Des diarrhées (3,4 %) et nausées (2,9 %) ont été également rapportées avec le tofacitinib <sup>(6)</sup>.

### Perforations gastro-intestinales

- Le taux d'incidence des perforations intestinales chez les patients PR traitées par traitement de fond a été estimé à 0,05 événement/100 patients-année (PA) <sup>(7)</sup>. Ce risque est augmenté avec les inhibiteurs de l'IL-6 avec un risque estimé à 0,3 événement/100 PA <sup>(8)</sup>. Il est de 0,1/100 PA avec les anti-TNF alpha <sup>(9)</sup>.
- Les facteurs de risque de perforations intestinales identifiés chez les patients porteurs de PR sont les suivants <sup>(10)</sup> :
  - L'utilisation concomitante de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens
  - Une poussée de diverticulite
  - L'âge élevé
  - La présence de nombreuses comorbidités.
- Des perforations gastro-intestinales ont été décrites avec les traitements JAKi <sup>(11)</sup>. Ce risque reste très faible rendant difficile l'estimation de son incidence réelle. Une étude portant sur 19406 PA avec un recul de 8,5 ans a retrouvé un taux d'incidence de 0,07/100 PA (IC95 % : 0,02-0,17) chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois/jour en moyenne. Les perforations surviennent le plus souvent dans le colon (n=13), suivi de l'estomac/duodénum (n=3), intestin grêle (n=1) puis anus/rectum (n=2) (localisation indéterminée dans 3 cas) <sup>(11)</sup>. Dix patients prenaient des corticoïdes/AINS et 13 avaient des antécédents de diverticulite ou diverticulose.
- Dans une étude portant sur 6637 PA avec un recul de 5,5 ans, l'incidence des perforations intestinales dans les études avec le baricitinib a été estimée à 0,05 /100 PA (3 cas, IC95 % : 0,01-0,13) soit équivalent à celui des patients PR sous traitement de fond <sup>(12)</sup>. Il s'agissait d'une perforation d'appendice, de diverticule, et de l'intestin proximal après une chirurgie du genou. Les 3 patients recevaient du MTX, des AINS et 2 aussi des corticoïdes.
- Les perforations intestinales ont été signalées comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques des 2 molécules <sup>(5)</sup>.

- Au total, une augmentation du risque de perforation digestive est possible avec les JAKi. Au vu de son incidence faible, ce sur-risque est difficile à évaluer<sup>(13)</sup>. Par précaution, le bénéfice/risque du traitement doit bien être évalué chez les patients âgés présentant de nombreuses comorbidités, sous corticothérapie/AINS et aux antécédents de diverticulite. Les patients présentant des signes et symptômes abdominaux *de novo* doivent être rapidement examinés afin de pouvoir identifier rapidement une éventuelle perforation gastro-intestinale.

#### En pratique :

- **Les JAKi sont contre-indiqués chez les patients porteurs d'une insuffisance hépatique sévère.** Une précaution supplémentaire est à prendre pour le tofacitinib dont la posologie doit être diminuée à 5 mg/j chez les patients avec insuffisance hépatique modérée.
- Une élévation chronique des enzymes hépatiques avant traitement est à explorer et **un JAKi peut se discuter si les transaminases sont  $\geq 3$  LSN** après avis auprès d'un hépatologue et surveillance biologique rapprochée.
- **Une sérologie hépatite B et C est nécessaire avant prescription d'un JAKi.** 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 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 avec l'utilisation des JAKi, que ce soit le baricitinib ou le tofacitinib. Elles sont asymptomatiques et l'incidence des élévations  $>5$  LSN est inférieure à 1 % dans les études cliniques. L'association aux traitements de fond augmente ce risque. Une surveillance biologique est donc nécessaire et un algorithme de prise en charge de ces anomalies a été proposé (Figure 2).
- Des perforations digestives ont été décrites avec les JAKi et sont survenues chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (corticothérapie, AINS, diverticulite et comorbidités). Le risque/bénéfice doit être pesé en cas de facteurs de risque associé mais le taux d'incidence de cette complication reste faible.

#### Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeljanz® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant® .
3. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease—should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1079-89.
4. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:506-17.

5. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 21 juin 2017. Baricitinib.
6. Lee EB, Curtis JR, Riese R et al. Tofacitinib, An Oral Janus Kinase Inhibitor: Analysis Of Gastrointestinal Adverse Events Across The Rheumatoid Arthritis Clinical Program. 2013 ACR Annual Meeting. Abstract number 439.
7. Curtis JR, Xie F, Chen L et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2011;63:346-51.
8. Van Vollenhoven RF, Ronald F, Keystone E et al. Gastrointestinal safety in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: data From Roche clinical trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1613.
9. 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.
10. Curtis JR, Lanasa A, John A et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1819-28.
11. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
12. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis [abstract 511]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(suppl 10).
13. Curtis JR, Zhang R, Krishnaswami S et al. Use of a risk characterisation approach to contextualise the safety profile of new rheumatoid arthritis treatments: a case study using tofacitinib. *Clin Rheumatol* 2017;36:683-88.
14. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/004085/WC500223725.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf)
15. Chen YM, Huang WN, Wu YD et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:780-2.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.