



Que faire en cas d'apparition de réactions cutanées ou d'intolérance systémique aux anti-IL6R ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Réactions cutanées au site d'injection

Tocilizumab

- Des réactions uniquement locales au site d'injection étaient retrouvées chez 7,1 à 14,9% des patients traités par la forme SC ^(1, 2).
- D'après le site de la Haute Autorité de Santé, au cours d'une étude de phase III chez 271 patients ayant une artérite à cellules géantes, une réaction au site d'injection a été observée chez 6% des patients. Aucune de ces réactions n'a été le motif de l'arrêt du traitement dans cette étude ⁽³⁾.

Sarilumab

- Une étude récente a évalué la tolérance du sarilumab sur l'ensemble des patients inclus dans les études pivots sur le médicament, soit 2 887 patients traités par sarilumab + csDMARD et 471 patients traités par sarilumab en monothérapie ⁽⁴⁾. Les réactions cutanées au site d'injection ont été observées chez 11,5% des patients dans le groupe association à un csDMARD donnant lieu à l'arrêt du traitement chez 0,5% des patients et chez 10,2% des patients dans le groupe monothérapie donnant lieu à l'arrêt du traitement chez 1,3% des patients. Cette réaction était en général un érythème qui avait tendance à disparaître au cours du temps notamment après 6 mois de traitement.
- Dans le résumé des caractéristiques du produit pour l'EMA ⁽⁵⁾, malgré la fréquence des réactions au site d'injection (potentiellement 1 patient sur 10), celles-ci sont le plus souvent de sévérité légère.

Réactions systémiques

Tocilizumab

- Dans les essais cliniques, ces réactions ont été plus fréquentes avec le tocilizumab que dans le groupe placebo : 6,9% sous tocilizumab 8 mg/kg + MTX versus 5,1% sous placebo + MTX chez les patients atteints de PR, et 16% sous tocilizumab versus 5,4% sous placebo chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) ⁽⁶⁾.
- Les événements systémiques rapportés ont été :
 - Principalement des événements mineurs, qui n'ont pas nécessité de modification du traitement :
 - HTA (en cours de perfusion le plus souvent),
 - céphalées,
 - rash, urticaire, diarrhée, arthralgies, gêne épigastrique (plutôt au décours de la perfusion) ⁽⁶⁾.

- Plus rarement des réactions allergiques sévères, nécessitant l'arrêt du traitement :
 - Des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques graves) surtout entre la 2^{ème} et la 5^{ème} perfusion (0,3% des patients atteints de PR dans les essais cliniques et dans les études d'extension et chez moins de 1% des patients atteints d'AJs), aucune réaction d'hypersensibilité n'ayant nécessité l'arrêt du traitement dans cette étude ⁽⁶⁾.
 - Des réactions anaphylactiques sévères (œdème de Quincke, par exemple) (0,2% des patients atteints de PR dans les essais cliniques, plus souvent à la posologie de 4 mg/kg qu'à celle de 8 mg/kg ; parfois d'évolution fatale) ⁽⁶⁾.

Sarilumab

- Dans l'étude d'extension regroupant les études de phase II et III pour évaluer la tolérance du sarilumab, une réaction d'hypersensibilité a été observée chez 10,7% des patients dans le groupe association à un csDMARD et chez 7,9% des patients dans le groupe monothérapie. Cette réaction était en général un rash ou une urticaire qui n'ont jamais provoqué l'arrêt définitif du traitement ⁽⁴⁾. Chez l'ensemble des 3 358 patients, il n'y a pas eu de réaction anaphylactique.

Conduite à tenir

Avant l'injection/la perfusion

- Compte tenu du caractère exceptionnel des réactions à la perfusion, il n'est pas recommandé d'effectuer une prémédication systématique. La forme SC peut être auto-administrée à domicile, sans préparation préalable.

En cas de réaction immédiate

- La conduite pratique doit tenir compte de la sévérité de la réaction.
 - En cas de réaction sévère (anaphylaxie, rash de survenue rapide) :
 - La perfusion si c'est le cas doit être immédiatement arrêtée.
 - Les autres mesures seront adaptées à la gravité des symptômes (depuis les anti-histaminiques à la réanimation dans les formes les plus sévères).
 - En cas de réaction bénigne (augmentation modérée des chiffres tensionnels, céphalées) :
 - Ralentir ou suspendre et reprendre à un débit plus lent la perfusion si c'est le cas.

En cas de réaction retardée

- Un rash cutané urticarien peut s'observer dans les 24 à 72 h suivant l'administration du produit. L'hospitalisation est nécessaire dans les formes sévères. Une corticothérapie (ou l'augmentation transitoire de posologie des corticoïdes), éventuellement associée à un traitement anti-histaminique, pourra être proposée dans les formes modérées.

Quand reprendre le traitement ?

- La reprise du traitement anti-IL6R est formellement contre-indiquée en cas de réaction allergique sévère. En cas de réaction modérée, le traitement pourra être repris, mais avec prudence. En cas de réaction cutanée bénigne, une prémédication associant anti-histaminique et corticoïde pourra être proposée. En l'absence d'alternative thérapeutique, une désensibilisation peut être discutée.

Références

1. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:69-74.
2. Kivitz A, Olech E, Borofsky M et al. Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1653-61.
3. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16770_ROACTEMRA_SC_PIC_EI_Avis3_CT16770.pdf
4. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:292-302.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
6. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .