



Conduite à tenir en cas de situations particulières : dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Dialyse

Que faire avant le traitement par anti-IL6R chez un patient dialysé ?

- Un traitement par anti-IL6R n'est pas contre-indiqué en cas de dialyse, mais il y a différentes mesures à prendre :
 - Il convient de s'assurer avant de débuter un traitement par anti-IL6R que la fistule artério-veineuse permettant la dialyse est saine et ne nécessitera pas d'intervention à court terme, car il existe un risque de retard de cicatrisation et un sur-risque infectieux.
 - Le tocilizumab IV doit être dilué dans du chlorure de sodium (NaCl à 0,9%). Le risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque suite à une perfusion intraveineuse de tocilizumab doit être pris en compte chez le patient hémodialysé, car le volume de NaCl reçu sera de 100 ml.
 - En l'absence de donnée sur la dialysance du tocilizumab, il est recommandé de l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse ⁽¹⁾. Le risque de soustraire une partie du produit lors de l'épuration sanguine est quasi nul en cas d'hémodialyse, mais est certain en cas d'échange plasmatique.
 - En cas de dialyse, la prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel (méthotrexate...) avec un anti-IL6R sera à discuter au cas par cas en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients. L'utilisation préférentielle en monothérapie dans ce cas précis devra donc être discutée et privilégiée. À noter que le léflunomide n'aurait pas d'effet néfaste en cas de dialyse, comme l'indiquent plusieurs publications ⁽²⁾. L'accumulation du médicament immunosuppresseur et/ou de ses métabolites devra impérativement en faire adapter sa posologie chez le patient dialysé ⁽¹⁾.
 - Il est important de prendre en compte également le risque infectieux augmenté chez le patient dialysé. En effet, il est décrit actuellement la présence d'une sénescence immunologique secondaire à la surcharge en fer chez les patients en insuffisance rénale terminale ⁽³⁻⁴⁾.
 - Quelques cas de patients hémodialysés au long cours et traités par tocilizumab sont décrits, notamment au cours de la PR ⁽⁵⁻⁷⁾. Les auteurs rapportent une bonne efficacité et une tolérance satisfaisante du tocilizumab dans ces cas particuliers. Différents cas d'amélioration d'amylose rénale sous tocilizumab sont aussi décrits ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par anti-IL6R

- Un patient traité par anti-IL6R doit être **considéré comme un patient immuno-déprimé**. Selon les recommandations de la HAS ⁽¹¹⁾, il peut donc bénéficier d'une hémodialyse, technique d'épuration extra-rénale de référence, ou d'une dialyse péritonéale. Il faudra être attentif au risque d'infection accru de ces patients, qui peut être plus important en cas de dialyse péritonéale. Une coordination optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire.

En pratique :

- **Chez un patient dialysé**, le traitement par anti-IL6R n'est pas contre-indiqué, mais il faudra :
 - s'assurer que la fistule artériovoineuse permettant la dialyse est saine ;
 - privilégier la forme sous-cutanée ;
 - être attentif au risque infectieux augmenté chez le patient dialysé.
- **Chez un patient traité par anti-IL6R**, considéré comme immunodéprimé, on pourra procéder à l'hémodialyse, en surveillant les risques d'infection accrus.

Hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...)

À ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique ni d'avis d'expert publié concernant l'usage des anti-IL6R dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire chronique, chez des patients atteints d'hémoglobinopathie.

Que faire avant le traitement par anti-IL6R en cas d'antécédent d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...) ?

- À ce jour, il n'y a aucune donnée permettant d'affirmer soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinopathie associée à un rhumatisme inflammatoire chronique traité par anti-IL6R. Ainsi la mise en route d'un traitement par anti-IL6R doit se faire en partenariat avec l'hématologue.
- En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de contrôler au mieux l'**anémie et ses éventuels facteurs déclenchants** (déshydratation...) avant de démarrer le traitement par anti-IL6R.
- L'utilisation d'un anti-IL6R chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Il est souhaitable de suivre les recommandations habituelles concernant la prise en charge de la drépanocytose de l'adulte ⁽¹²⁾ :
 - **L'antibioprophylaxie au long cours** par oracilline (2 000 000 UI/j) chez l'adulte n'étant pas systématique, elle doit être discutée au cas par cas avec le centre de compétence dont relève le patient.

- Les vaccinations ⁽¹³⁾ :

- Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez les sujets hypospléniques.
- Les schémas vaccinaux recommandés sont ceux de la population générale, à l'exception des vaccinations contre les bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae* de type b) qui nécessitent une optimisation afin d'assurer une protection maximale.
 - Pour la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque :
 - ▶ Chez les patients adultes non préalablement vaccinés : une dose de vaccin polysodique conjugué 13-valent PCV13, suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysodique non conjugué 23-valent PPV23.
 - ▶ Chez les patients adultes préalablement vaccinés par vaccin polysodique 23-valent, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysodique 23-valent.
 - ▶ À ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel.
 - Pour la vaccination contre les infections invasives à méningocoque chez l'adulte :
 - ▶ Le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM.
 - ▶ Les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W sont recommandés selon un schéma à deux doses espacées de six mois.
 - Pour la vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) :
 - ▶ La vaccination est fortement recommandée chez tous les patients aspléniques avec une dose de Act HIB® (recommandation hors AMM).
 - La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année du fait du risque accru de survenue d'une infection par une bactérie capsulée au décours de l'infection par le virus influenzae ⁽¹⁴⁾.
- Une éventuelle **carence en folates** dont les réserves sont consommées lors des crises hémolytiques devra être corrigée, à plus forte raison en cas de traitement associé par méthotrexate.
- Un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose donc actuellement par précaution chez les patients atteints de drépanocytose ou de thalassémie et traités par anti-IL6R.

Conduite à tenir en cas de découverte d'hémoglobinopathie sous anti-IL6R

- Si le traitement par anti-IL6R a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée par précaution.
- En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie, le contrôle régulier de la NFS est souhaitable sous anti-IL6R.
- Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose.

En pratique :

- **En cas d'hémoglobinopathie**, il faudra :
 - contrôler au mieux l'anémie et les éventuels facteurs déclenchants (déshydratation...) avant de débiter le traitement par anti-IL6R et réaliser un suivi étroit avec l'hématologue.
 - limiter les risques infectieux :
 - Discuter une antibioprophylaxie par oracilline (2 000 000 UI/j) au cas par cas ;
 - Vacciner le patient contre les infections à pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae* et contre la grippe.
- **Dans le cas de la découverte d'une hémoglobinopathie suite à une crise d'anémie hémolytique induite potentiellement par l'anti-IL6R** : la reprise de l'anti-IL6R sera contre-indiquée par précaution.

Splénectomie

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de splénectomie ?

- À ce jour, il n'existe aucune description de cas de patient splénectomisé et traité par tocilizumab ou sarilumab. En cas d'antécédent de splénectomie, un traitement par anti-IL6R n'est pas contre-indiqué. Cependant, la splénectomie expose à un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- L'antibioprophylaxie au long cours :

Son but est de limiter le risque infectieux du patient combinant la splénectomie et l'utilisation de l'anti-IL6R. La pénicilline V (oracilline, 2 000.000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les deux ans suivant la splénectomie. En l'absence d'allergie, cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par anti-IL6R.

Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).

- Les vaccinations ⁽¹³⁾ :

- Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez les sujets aspléniques.
- Les schémas vaccinaux recommandés sont ceux de la population générale, à l'exception des vaccinations contre les bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae* de type b) qui nécessitent une optimisation afin d'assurer une protection maximale.
 - Pour la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque :
 - ▶ Chez les patients adultes non préalablement vaccinés : une dose de vaccin polysidique conjugué 13-valent, suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent.
 - ▶ Chez les patients adultes préalablement vaccinés par vaccin polysidique 23-valent, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique 23-valent .
 - ▶ À ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel.

- Pour la vaccination contre les infections invasives à méningocoque chez l'adulte :
 - ▶ Le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM.
 - ▶ Les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W sont recommandés selon un schéma à deux doses espacées de six mois.
- Pour la vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) :
 - ▶ La vaccination est fortement recommandée chez tous les patients aspléniques avec une dose de Act HIB® (recommandation hors AMM).
- La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année du fait du risque accru de survenue d'une infection par une bactérie capsulée au décours de l'infection par le virus influenzae ⁽¹⁴⁾.

Conduite à tenir en cas de splénectomie sous anti-IL6R

- Le cas d'un patient traité par tocilizumab et opéré en urgence avec succès d'une splénectomie et d'une cholécystectomie du fait d'une anémie hémolytique auto-immune sévère est rapporté dans la littérature ⁽¹⁵⁾.
- Les patients traités par anti-IL6R devant subir une splénectomie sont en théorie à haut risque d'infection post-interventionnelle. La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :
 - **En cas d'urgence** (traumatisme...) : l'arrêt de l'anti-IL6R est alors justifié dès que l'indication de splénectomie est posée. Les patients encore sous l'effet de l'anti-IL6R lors de l'intervention seront considérés à haut-risque infectieux.
 - **De façon différée** : ceci nécessitera d'arrêter l'anti-IL6R avec un délai qui dépendra de sa demi-vie. Les infections potentielles sont dues à des « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituellement recommandée dans ce type de chirurgie par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ⁽¹⁶⁾.
- Une attention particulière devra être apportée au décours immédiat de l'opération, car il existe une majoration du risque infectieux et un possible retard de cicatrisation. Ainsi, une antibioprophylaxie par céfazoline (2 grammes IV avant l'intervention suivie d'une réinjection d' 1 gramme si l'intervention dure plus de 4 heures) est recommandée pour prévenir les complications infectieuses immédiates ⁽¹⁶⁾. En cas d'allergie à la céfazoline, l'association d'une dose unique de gentamicine (5 mg/kg) associée à la clindamycine (600 mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4 heures) est recommandée.

Quand reprendre le traitement par anti-IL6R ?

- Le traitement par anti-IL6R pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2 000 000 UI/j) associée aux vaccinations par vaccins conjugués est alors recommandée.

En pratique :

- **En cas d'antécédent de splénectomie**, le traitement par anti-IL6R n'est pas contre-indiqué, mais le risque d'infection accru imposera :
 - de prescrire une antibioprophylaxie au long cours (oracilline 2 000 000 UI/j) ;
 - de vacciner le patient par les vaccins conjugués (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus*) et par le vaccin contre la grippe.
- **Chez les patients traités par anti-IL6R**, la splénectomie peut s'envisager :
 - en cas d'urgences traumatiques (attention aux risques infectieux élevés) ;
 - de façon différée : arrêt de l'anti-IL6R, au mieux 5 demi-vies auparavant (cf. fiche « Conduite à tenir en cas de chirurgie »).

Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. Bergner R, Peters L, Schmitt V, Löffler C. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis—a pharmacokinetic study. *Clin Rheumatol*. 2013;32:267-70.
3. Ducloux D, Legendre M, Bamoulid J et al. ESRD-associated immune phenotype depends on dialysis modality and iron status: clinical implications. *Immun Ageing*. 2018;15:16.
4. Chiu YL, Shu KH, Yang FJ et al. A comprehensive characterization of aggravated aging-related changes in T lymphocytes and monocytes in end-stage renal disease: the iESRD study. *Immun Ageing*. 2018;15:27.
5. Hattori Y, Ubara Y, Sumida K et al. Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2012;19:37-40.
6. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int* 2011;31:559-60.
7. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T et al. Effectiveness and safety of tocilizumab and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis* 2015;74:627-30.
8. Hakala M, Immonen K, Korpela M et al. Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- α therapy resistant reactive amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:464-65.
9. Vinicki JP, De Rosa G, Laborde HA. Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab. *J Clin Rheumatol* 2013;19:211-13.

10. Courties A, Grateau G, Philippe P et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid* 2015;22:84-92.
11. Haute Autorité de Santé. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Consensus formalisé. Juin 2007.
12. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne* 2015;36:5S3-5S84.
13. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations Rapport 2^e édition - Décembre 2014
14. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E et al. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: an Italian retrospective monocentric study. *Hepatogastroenterology* 2008;55:308-10.
15. Ishizaki M, Sasada T, Kunitomi A et al. Uneventful splenectomy and cholecystectomy in a patient treated with anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:423-5.
16. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.