



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hépatiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement par anti-IL6R en cas d'anomalie hépatique ?

- Les anti-IL6R sont des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes éliminés par catabolisme intracellulaire et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur leur clairance. Cependant, 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.

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.
- **En cas de pathologie hépatique**, avec élévation des ASAT ou ALAT $>1,5x$ LSN mais $<5x$ LSN, l'instauration d'un traitement par anti-IL6R est envisageable ^(1, 2) mais doit être effectuée avec précaution. L'avis d'un hépatologue semble nécessaire pour préciser la cause et la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente, avant d'envisager d'initier le traitement.
- **En cas d'élévation des ALAT ou ASAT $>5x$ LSN**, le traitement n'est pas recommandé ^(1, 2).

Hépatite B

- Le statut sérologique pour le VHB doit être systématiquement vérifié avant la mise en route d'un anti-IL6R. La vaccination contre le VHB est recommandée chez les patients non immunisés contre le VHB. L'hépatite B active non traitée doit être considérée comme une contre-indication à l'anti-IL6R.
- 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
 - Ag HBs - ; Anti-HBc + ; anti-HBs - = Hépatite B guérie ou occulte (recherche ADN viral par PCR)
 - Ag HBs + ; Anti-HBc + ; anti-HBs - = Infection par le virus de l'hépatite B (recherche ADN viral par PCR)

- L'impact de l'anti-IL6R 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 ⁽³⁾. 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 anti-IL6R. Chez ces patients, un traitement par entécavir ou ténofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt de l'anti-IL6R. 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 sera recommandée avant la prescription de d'anti-IL6R 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

- 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 ?

- Dans les études cliniques, il n'a pas été rapporté de signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépato-cellulaire sous traitement par anti-IL6R et les anomalies hépatiques ont généralement été de découverte fortuite sur une surveillance biologique systématique. ^(1, 2).
- Une lettre d'information de l'ANSM publiée en juin 2019 a cependant rapporté le risque rare d'atteintes hépatiques graves sous tocilizumab, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe ⁽⁴⁾.
 - Une évaluation cumulée des lésions hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique rapportés avec tocilizumab, a mis en évidence 8 cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse associées au tocilizumab, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite et d'ictère. Ces événements sont survenus entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement par tocilizumab avec un délai médian avant la survenue de 98 jours. Deux cas d'insuffisance hépatique aiguë ont nécessité une transplantation hépatique.

- Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et des symptômes d'atteinte hépatique. D'après les données des essais cliniques, ces lésions hépatiques graves sont considérées comme rares et la balance bénéfique/risque du tocilizumab dans les indications approuvées demeure favorable.
- Aucun cas d'insuffisance d'hépatite aigüe ou d'atteinte hépatique grave n'a été décrite avec le sarilumab mais au vu de l'utilisation plus récente de cette molécule, les mêmes précautions et recommandations peuvent être faites.

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

- Dans les études cliniques, des augmentations transitoires ou intermittentes, légères à modérées, des transaminases hépatiques ont été rapportées fréquemment lors du traitement par anti-IL6R, sans atteinte hépatique clinique ^(1, 2). Une augmentation de la fréquence de ces élévations a été observée lorsque des médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple, le MTX) étaient utilisés en association avec le biomédicament.
- Dans l'étude SUMMACTA (tocilizumab SC versus IV en association avec un DMARD conventionnel), l'augmentation des transaminases était de 18,7% versus 16,5% pour les ALAT et de 13,5% versus 10,5% pour les ASAT ⁽⁵⁾. Dans l'étude BREVACTA (tocilizumab versus placebo en association avec un DMARD conventionnel), ces augmentations étaient respectivement de 13,3% versus 5,0% pour les ALAT et de 8,2% versus 3,7% pour les ASAT ⁽⁶⁾.
- Au cours des 6 mois des études contrôlées, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT >3 x LSN (limite supérieure de la normale) ont été observées chez 2,1% des patients traités par tocilizumab seul (8 mg/kg) par rapport à 4,9% des patients sous méthotrexate et chez 6,5% des patients ayant reçu tocilizumab (8 mg/kg) + DMARD, à comparer au 1,5% des patients sous placebo + DMARD ⁽³⁾.
- Des élévations des enzymes hépatiques ont également été décrites chez les patients traités par sarilumab. Une élévation de ASAT et/ou des ALAT >5N ont été décrite chez 0%, 1,1% et 0,8% dans les groupes placebo, sarilumab 150 mg et 200 mg respectivement. En monothérapie cette fréquence était de 0,2%. Une élévation de ASAT et/ou des ALAT entre 3 et 5N ont été décrite chez 0,6%, 3,2% et 2,4% dans les groupes placebo, sarilumab 150 mg et 200 mg respectivement. En monothérapie cette fréquence était de 1,9%.
- D'après le RCP, les ALAT ou ASAT doivent être contrôlées toutes les quatre à huit semaines pendant les six premiers mois du traitement et par la suite toutes les douze semaines ^(1, 2). À noter que dans les recommandations édictées au Japon ⁽⁷⁾, où les anti-IL6R sont le plus souvent donnés en monothérapie, il n'est pas fait mention de nécessité de surveillance des transaminases, sauf en cas d'association au MTX.
- L'instauration d'un traitement par anti-IL6R doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant des augmentations des ALAT ou ASAT >1,5x LSN. Chez les patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT >5x LSN, le traitement n'est pas recommandé ^(1, 2).

- Une élévation du taux des transaminases est donc possible après traitement par anti-IL6R 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 de l'anti-IL6R 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^{er} mois : NFS, créatinine, transaminases
 - À 3 mois : NFS, créatinine, transaminases, bilan lipidique
 - À partir de 6^{ème} mois : NFS, créatinine, transaminases tous les 3 mois.

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

- Nous proposons plusieurs algorithmes pour la conduite à tenir en cas d'élévation persistante des transaminases (Fig. 1 et 2).

Autres perturbations du bilan digestif/hépatique

- Une augmentation de la bilirubine totale $<3x$ LSN est notée chez 0,1-11% des patients traités par tocilizumab en monothérapie ou en association avec un DMARD⁽³⁾. Les augmentations de transaminases dans les études n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, marqueur classique d'hépatotoxicité sévère⁽³⁾. Pour le sarilumab, aucune élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée n'a été décrite.
- Une augmentation de la bilirubine totale (aux dépens de la bilirubine non conjuguée) ne nécessite pas de surveillance particulière ni de prise en charge spécifique. Dans les recommandations, il n'est d'ailleurs pas stipulé qu'une surveillance de la bilirubine, des γ GT ou des phosphatases alcalines soit nécessaire^(1, 2). Cependant, dans l'étude LITHE (8), le tocilizumab était interrompu en cas d'élévation à plus de deux fois la limite supérieure de la normale de la bilirubine non conjuguée.

En pratique, au total :

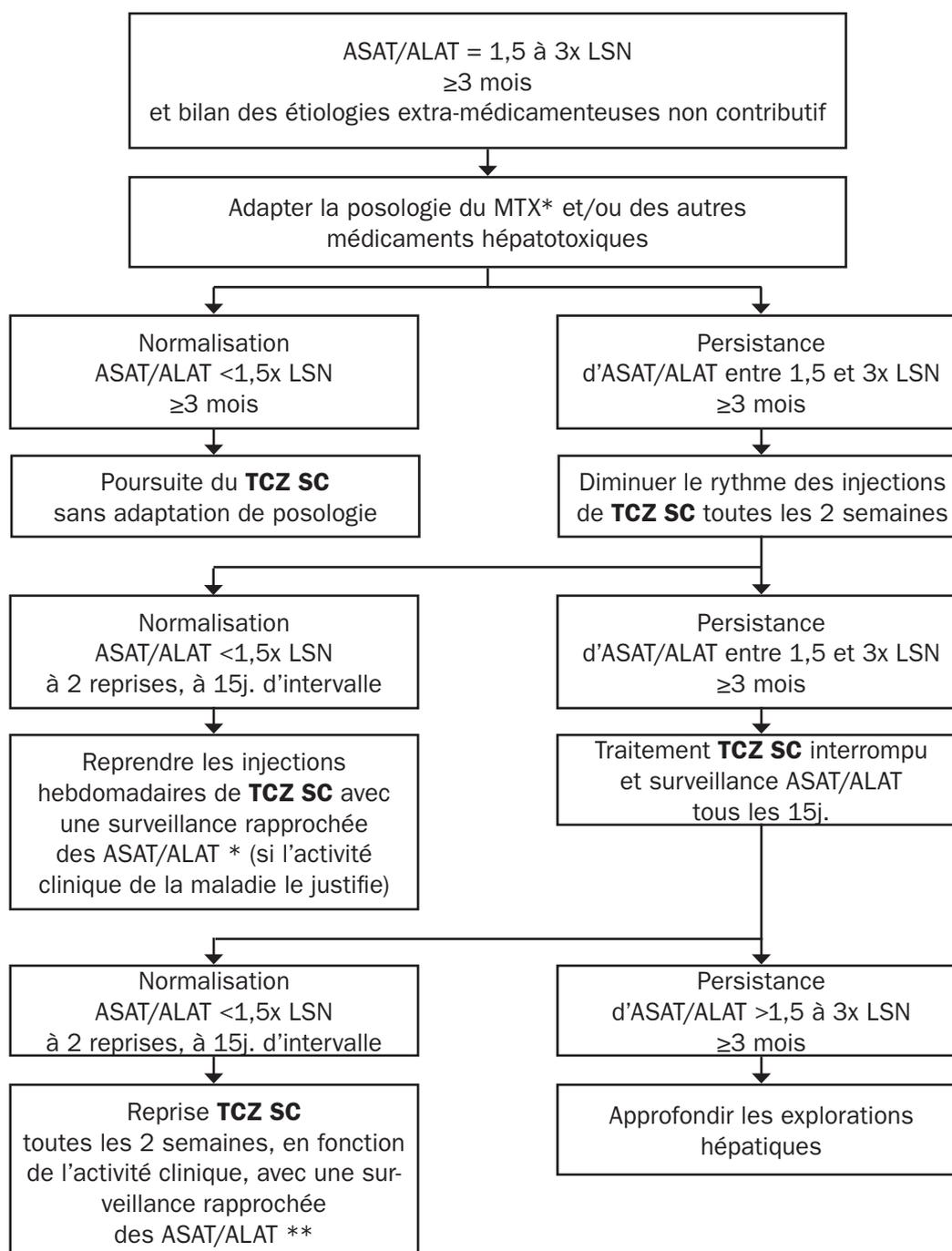
- Des cas d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe ont été décrits sous **tocilizumab**. Ces cas sont extrêmement rares, ne remettant pas en cause le risque/bénéfice de ce traitement. Même si de tels cas n'ont pas été décrits jusqu'à présent avec le **sarilumab**, les mêmes précautions s'imposent.
- Il n'y a pas de **contre-indication hépatique absolue** à l'utilisation des anti-IL6R en dehors d'une insuffisance hépato-cellulaire sévère (absence de données).
- Une **surveillance biologique régulière** est justifiée et d'éventuelles adaptations posologiques nécessaires. En cas de facteurs de risques hépatiques préexistants, un avis auprès d'un hépatologue est justifié pour une adaptation des posologies et un renforcement de la surveillance.
- **Plusieurs algorithmes** vous sont proposés pour gérer les situations suivantes :
 - face à une élévation des transaminases ASAT/ALAT entre 1,5 et 3x LSN (figure 1) ;
 - face à une élévation des transaminases ASAT/ALAT >3-5 x LSN (figure 2).
- **Une sérologie hépatite B et C est nécessaire avant prescription d'un anti-IL6R.**

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.

● **Figure 1. Conduite à tenir face à une élévation des transaminases ASAT/ALAT entre 1,5x et 3x LSN.**

En cas d'élévation des ASAT/ALAT entre 1,5 et 3X LSN, effectuer une surveillance des transaminases au moins tous les mois.

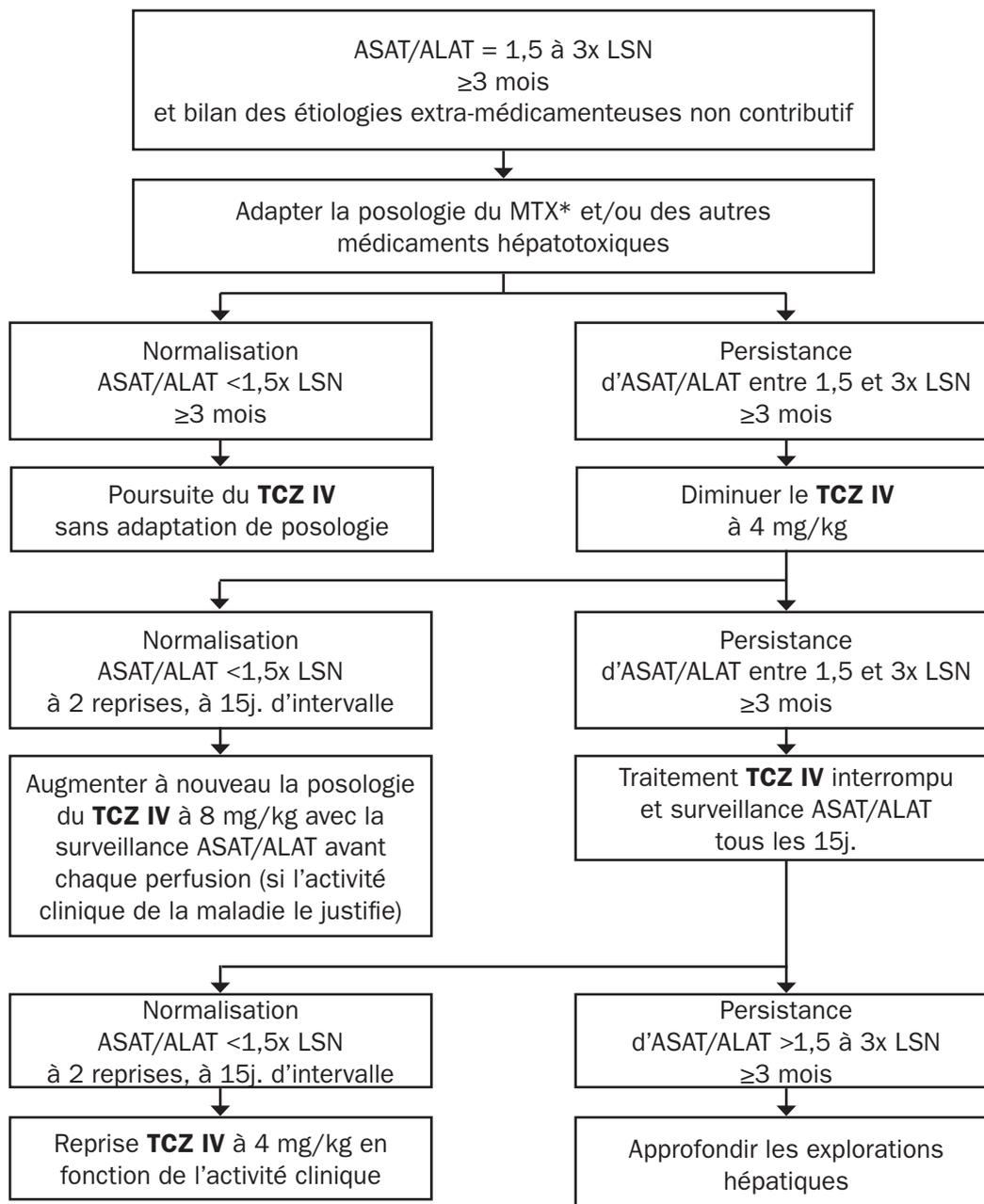
- **1A : tocilizumab sous-cutané**



* La décision d'arrêter le MTX avant de modifier la posologie d'anti-IL6R sera prise au cas par cas, en fonction de l'histoire clinique et thérapeutique du patient.

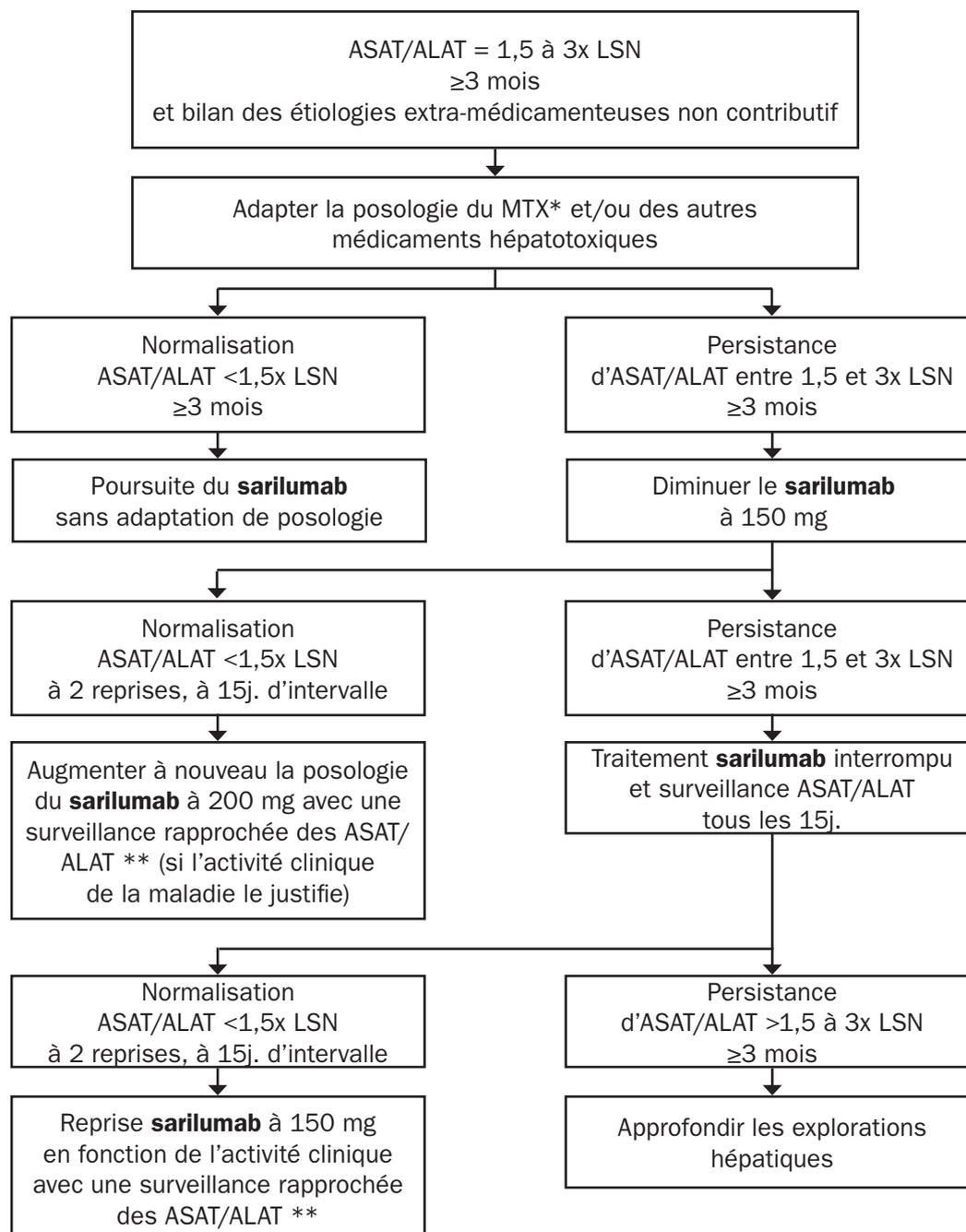
** Si absence de réascension des ASAT/ALAT au bout de 2-4 injections, on pourra reprendre une surveillance classique.

- **1B : tocilizumab intraveineux**



* La décision d'arrêter le MTX avant de modifier la posologie d'anti-IL6R sera prise au cas par cas, en fonction de l'histoire clinique et thérapeutique du patient.

- **1C : sarilumab sous-cutané**



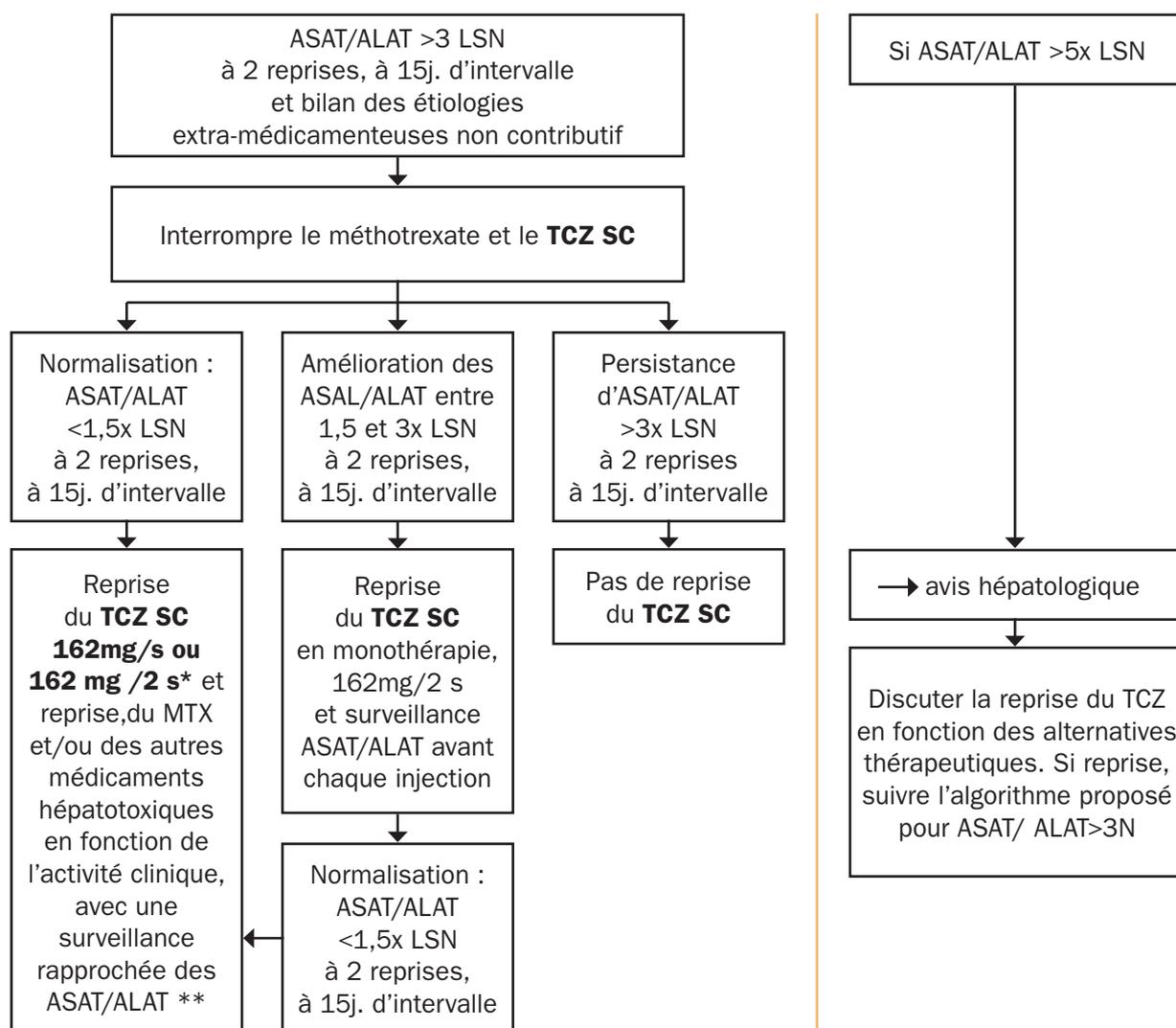
* La décision d'arrêter le MTX avant de modifier la posologie d'anti-IL6R sera prise au cas par cas, en fonction de l'histoire clinique et thérapeutique du patient.

** Si absence de réascension des ASAT/ALAT au bout de 2-4 injections, on pourra reprendre une surveillance classique.

● **Figure 2. Conduite à tenir face à une élévation des transaminases ASAT/ALAT >3 à 5x LSN.**

En cas d'élévation des ASAT/ALAT >3 à 5x LSN, rapprocher la surveillance des transaminases tous les 15 jours.

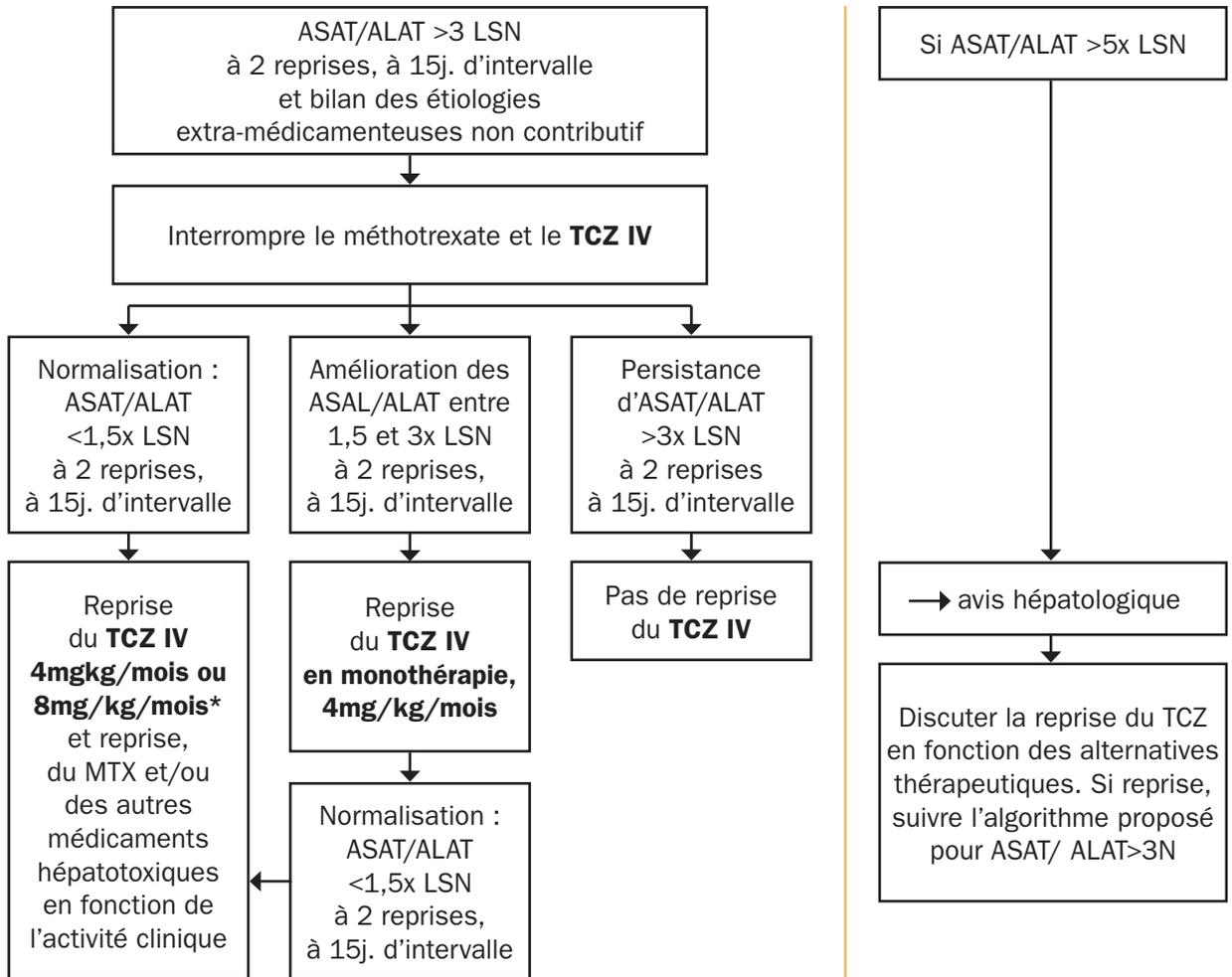
- **2A : cas du tocilizumab sous-cutané**



* En fonction de la posologie initiale.

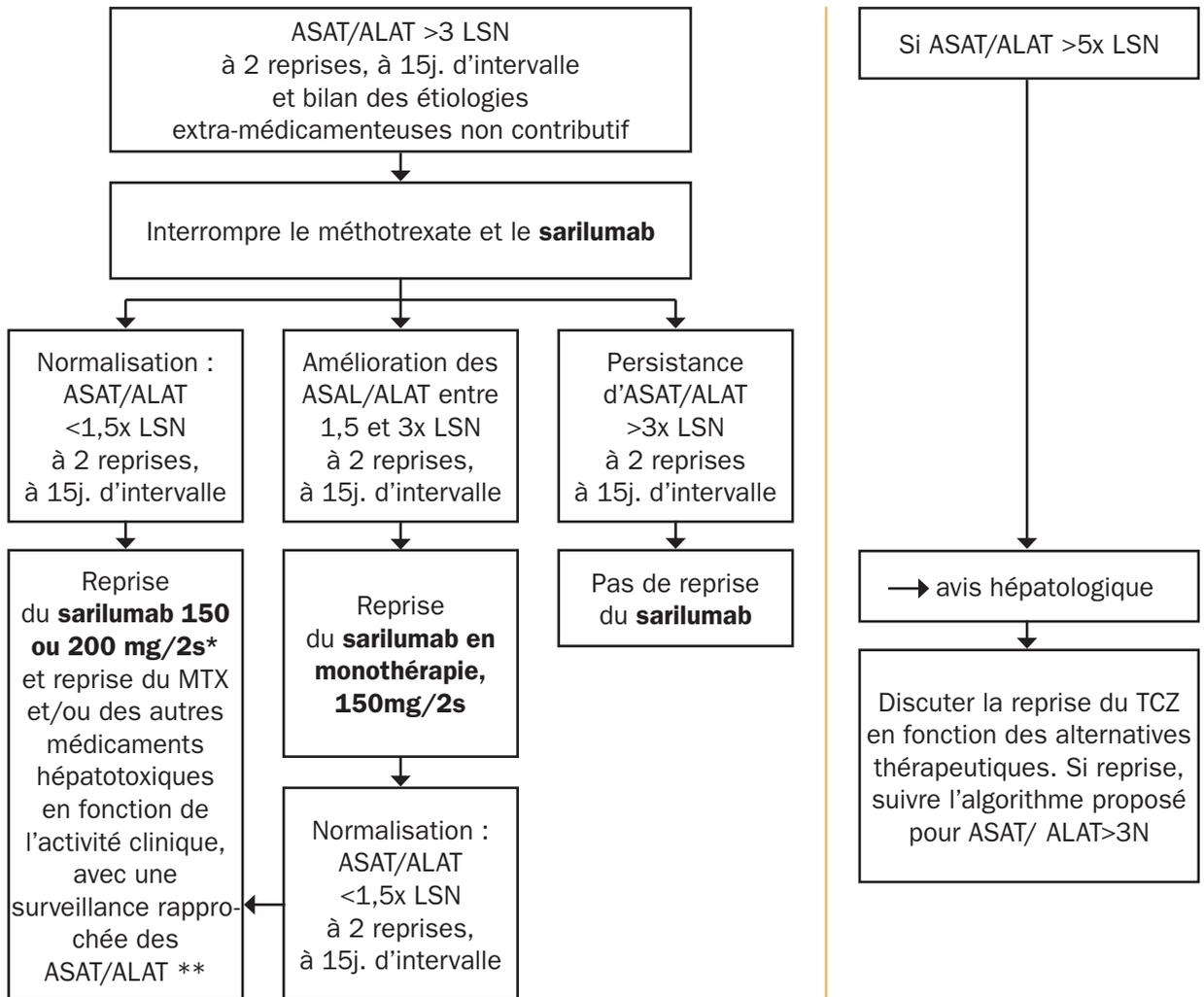
** Si absence de réascension des ASAT/ALAT au bout de 2-4 injections, on pourra reprendre une surveillance classique.

- **2B : tocilizumab intraveineux**



* En fonction de la posologie initiale.

- 2C : sarilumab sous-cutané



* En fonction de la posologie initiale.

** Si absence de réascension des ASAT/ALAT au bout de 2-4 injections, on pourra reprendre une surveillance classique.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
3. 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.
4. RoActemra® (tocilizumab) : Risque rare d'atteintes hépatiques graves, y compris d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe - Lettre aux professionnels de santé (10/07/2019).
5. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). Ann Rheum Dis. 2016;75:68-74.
6. 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.
7. Koike R, Harigai M, Atsumi T et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009;19:351-7.
8. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. J Rheumatol 2013;40:113-26.