

Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'insuffisance hépatique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les traitements anti-IL1 actuellement disponibles en Europe, anakinra et canakinumab, ont montré un bon profil de tolérance hépatique dans les différents essais cliniques. En cas de cas d'une toxicité hépatique, il s'agit principalement d'une élévation transitoire et modérée des transaminases, découverte au cours d'une surveillance biologique systématique.

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

Traitement par anakinra (Kineret®)

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (1) stipule que l'insuffisance hépatique ne représente pas une contre-indication au début d'un traitement par anakinra. En outre, aucun ajustement de dose de cet agent ne serait nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Traitement par canakinumab (Ilaris®)

Dans le RCP (2), l'insuffisance hépatique ne fait pas partie des contre-indications du canakinumab, mais cet agent anti-IL1 n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Dans le chapitre précautions d'emploi, le RCP mentionne « *Lors des essais cliniques, des cas rares, bénins, transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés* ».

Dans le chapitre interactions avec d'autres médicaments, le RCP mentionne « *L'expression des enzymes hépatiques CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'IL1 bêta. Dans le cas d'un traitement par un puissant inhibiteur de cytokines, comme le canakinumab, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée. Ce fait revêt une importance clinique pour les substrats des enzymes CYP450 à index thérapeutique étroit, pour lesquels la dose doit être ajustée individuellement. Lors de l'initiation d'un traitement par canakinumab chez les patients traités avec ce type de médicaments, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée* ».

En pratique

En cas de pathologie hépatique, avec augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) $> 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) mais $< 3 \times$ LSN, le traitement par anti-IL1 peut être instauré mais une surveillance systématique des transaminases est conseillée (tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement puis au moins tous les 3 mois).

En cas d'élévation des ALAT ou ASAT >3 mais <5 LSN, l'instauration d'un traitement par anti-IL1 est toujours envisageable mais doit être effectuée avec précaution et l'avis d'un

hépatologue est conseillé avant de débiter le traitement. La surveillance des transaminases doit être rapprochée (tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement puis au moins tous les 3 mois).

En cas d'élévation des ALAT ou ASAT >5 LSN, l'instauration d'un traitement par anti-IL1 ne devrait pas être envisagée. Si ce traitement est strictement nécessaire, l'avis d'un hépatologue est indispensable avant de débiter le traitement, à fin d'explorer l'hépatopathie préexistante et introduire un éventuel traitement étiologique.

En cas d'hépatite virale chronique B ou C, l'instauration d'un traitement par anti-IL1 est envisageable mais doit être effectuée avec précaution et l'avis d'un hépatologue doit être pris avant le début du traitement. Comme pour tout type d'immunosuppresseur, un traitement préemptif doit être discuté pour éviter une réactivation virale B. **A noter qu'aucun cas de réactivation du virus de l'hépatite B n'a été rapporté à ce jour chez les patients traités par anakinra et qu'aucune étude n'a été publiée concernant cette problématique pour ceux traités par canakinumab.**

Données de la littérature

Anakinra

Une toxicité hépatique de l'anakinra est rarement rapportée dans les essais cliniques, même celle concernant la tolérance à long terme. Dans une étude incluant 1346 patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par anakinra pour une durée de 3 ans, une élévation des transaminases a été notée chez seulement 5 patients (3). La plupart des patients recevaient un traitement potentiellement hépatotoxique tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou le méthotrexate. Anakinra a en fait l'AMM chez les patients ayant une PR uniquement en association avec le méthotrexate.

Dans les maladies auto-inflammatoires héréditaires telles que les syndromes périodiques associées à la cryopyrine (CAPS), aucune toxicité hépatique n'a été rapportée sous traitement par anakinra (4-8).

Bien que les anomalies hépatiques soient généralement découvertes de façon fortuite par la surveillance biologique systématique en cours de traitement par anakinra, des cas d'hépatite avec atteinte hépatique clinique (en particuliers douleurs abdominales et ictère) ont été rapportés. Il s'agit principalement de patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique de type systémique (FS-AJI), ayant développé une hépatite à éosinophiles (9, 10). A noter que dans la série de 3 patients atteints d'une FS-AJI rapporté par Canna et al (9), l'hépatite a régressé à l'arrêt de l'anakinra et aucune anomalie hépatique ne s'est reproduite à la réintroduction du traitement (2 patients). En ce qui concerne la maladie de Still de l'adulte, maladie auto-inflammatoire très proche de la FS-AJI, de rares cas d'élévation des transaminases ont été rapportés (11). A noter l'association de l'anakinra au méthotrexate, médicament dont la toxicité hépatique est connue.

Quelques cas de syndrome d'activation macrophagique (SAM) ont été aussi rapportés chez des patients traités par anakinra (10, 12). Il s'agit encore une fois principalement de patients porteurs d'une FS-AJI, qui représente la maladie inflammatoire le plus souvent associée au SAM. A noter qu'une relation causale entre l'introduction de l'anakinra et le déclenchement du SAM n'a pas été toujours établie de façon stricte et que, au contraire, des cas d'activation macrophagique efficacement traités par anakinra ont été rapportés (13).

Jusqu'à présent aucun cas de réactivation du virus de l'hépatite B a n'été rapporté chez les patients traités par anakinra (14).

Aucune étude n'a été publiée concernant la possibilité de réactivation du virus de l'hépatite C.

Canakinumab

Le canakinumab a montré un bon profil de tolérance hépatique dans les différentes études publiées à ce jour. Des rares cas d'élévations des transaminases ou de la bilirubinémie ont été rapportés, découvertes au cours d'une surveillance biologique systématique.

Dans les CAPS, maladies pour lesquelles le canakinumab a obtenu l'AMM à partir de l'âge de 4 ans, aucune toxicité hépatique n'a été rapportée à ce jour (15, 16), même dans des études à long terme (17).

Dans l'étude parue récemment sur l'efficacité et la tolérance du canakinumab dans la FS-AJI, aucun patient n'a présenté d'anomalie de la fonction hépatique (18).

Des augmentations transitoires des transaminases ont été observées chez 6 parmi 274 patients atteints d'une PR traités par canakinumab plus méthotrexate (19). Parmi ces 6 patients, 1 a interrompu le traitement à cause d'une élévation des ALAT >5 x LSN, les autres ont poursuivi le canakinumab avec normalisation des transaminases. Aucun patient dans cette étude n'a présenté d'élévation de la bilirubine.

Dans l'étude concernant l'efficacité et la tolérance du canakinumab comme traitement prophylactique des crises de goutte versus colchicine, une élévation des ASAT/ALAT a été observé chez 1,5% des patients traités par canakinumab versus 0,9% des patients traités par colchicine (20).

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

D'après le RCP, il n'existe pas de recommandations concernant la surveillance des transaminases.

Dans le protocole national de diagnostic et soins (PNDS) pour les patients atteints d'une FS-AJI, une surveillance mensuelle pendant les trois premiers mois de traitement par anakinra, ensuite trimestrielle, est recommandée.

En pratique : puisque certains patients ont présenté une atteinte hépatique au cours d'un traitement par anakinra ou canakinumab, une surveillance régulière est recommandée avec contrôle des ASAT et ALAT tous les mois les 3 premiers mois du traitement et tous les 3 mois par la suite.

Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

Du fait de l'absence d'une forte association entre agent anti-IL1 et toxicité hépatique, en cas d'élévation des transaminases, on devra tout d'abord adapter la posologie du méthotrexate et/ou d'autres traitements hépatotoxiques (AINS, colchicine).

Les experts du CRI proposent deux algorithmes pour la conduite à tenir en cas d'élévation persistante des transaminases jusqu'à 5 x LSN (Tableaux 1 et 2).

En cas d'élévation des ASAT/ALAT >5 x LSN le traitement par anti-IL1 ainsi que tout traitement hépatotoxique devrait être arrêté et un avis auprès d'un hépatologue devrait être pris.

Chaque événement fera l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Autres perturbations du bilan hépatique

Dans les différentes études de tolérance de l'anakinra, une élévation de la bilirubine, des gamma glutamyl tranferases (GGT) ou de la phosphatase alcaline (PAL) n'a pas été jusqu'à présent rapportée.

Dans le RCP aucune surveillance de ces paramètres n'est d'ailleurs recommandée.

En ce qui concerne le canakinumab, des cas rares, bénins, transitoires et asymptomatiques d'élévations de la bilirubinémie ont été rapportés.

Tableau 1. Conduite à tenir face à une élévation des transaminases ASAT/ALAT entre 1,5 et 3 x LSN au cours d'un traitement par anti-IL1

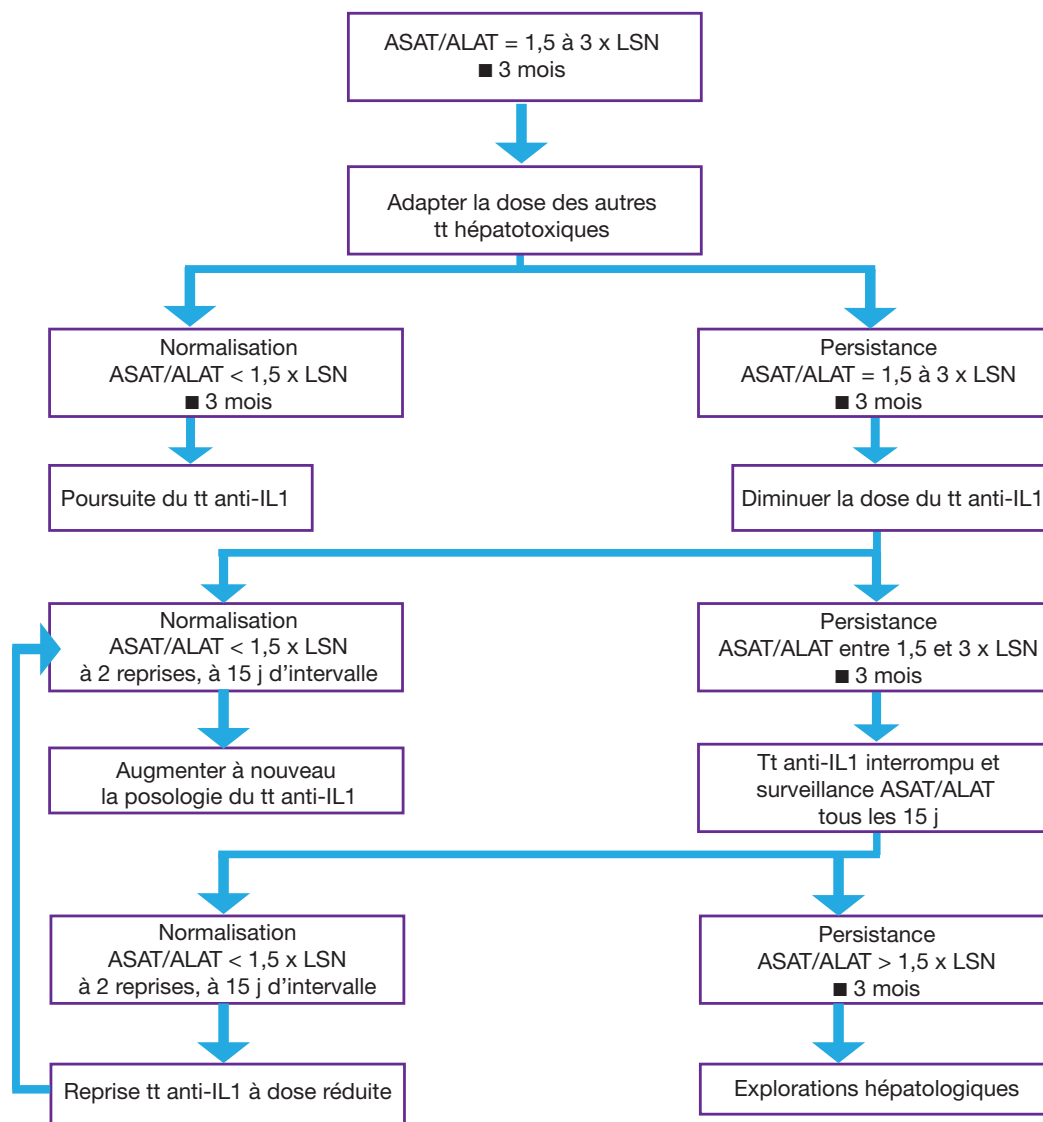
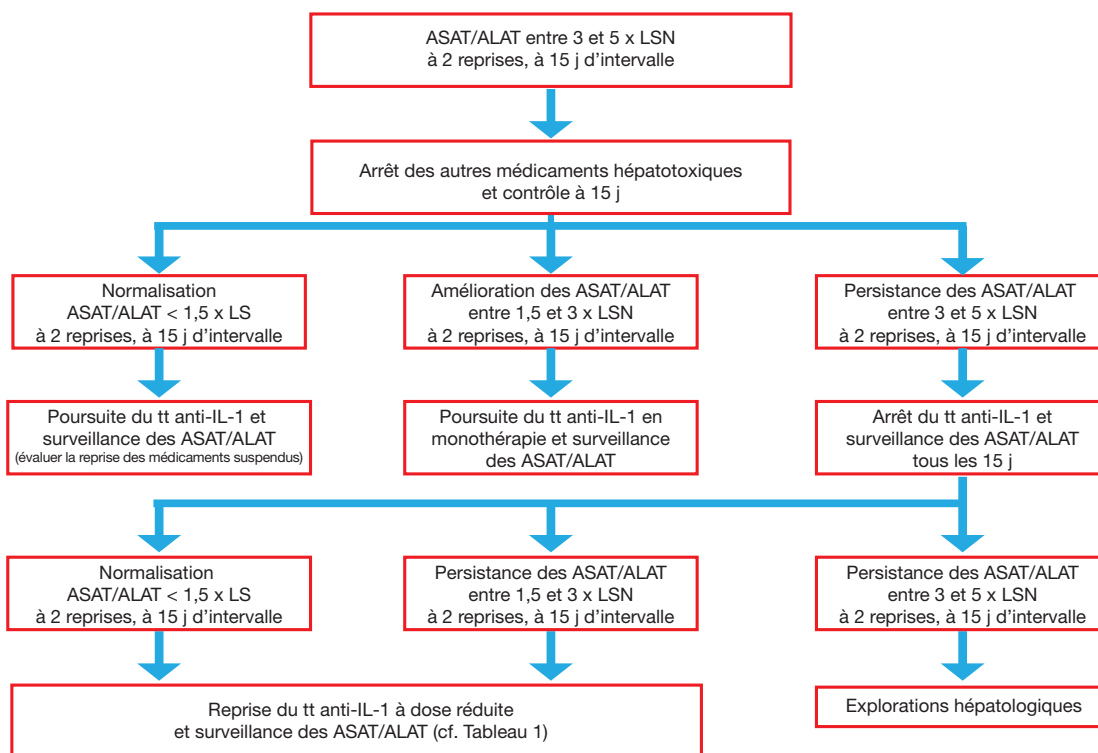


Tableau 2. Conduite à tenir face à une élévation des transaminases ASAT/ALAT > 3 x LSN au cours d'un traitement par anti-IL1



Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit anakinra.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit canakinumab.
3. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:2006-12.
4. Hoffmann HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779-85.
5. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg* 2008;12:8-16.
6. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin 1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
7. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal onset multisystem inflammatory diseases/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258-67.
8. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrel PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of Anakinra Therapy in Pediatric and Adult Patients With Autoinflammatory Muckle-Wells Syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:840-49.
9. Canna S, Frankovich J, Higgins G, et al. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist. *Pediatric Rheumatology* 2009;7:21.
10. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
11. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos M. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case series study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R91.

12. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
13. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series of 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011;5:417-9.
14. Carroll MB. The impact of biological response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:533-544.
15. Lachman HJ, Koné-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
16. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R34.
17. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095-2102.
18. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II Study to Evaluate Dosing and Preliminary Safety and Efficacy of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With Active Systemic Features. *Arthritis Rheum* 2012;64:557-67.
19. Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safety of the human anti-IL-1 beta monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:153.
20. Schlesinger N, Mysler E, Lin H-L, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1267-71.