



Que faire avant d'initier le tocilizumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications et/ou précautions d'emploi du tocilizumab, qu'il soit prescrit sous forme cutanée SC ou sous forme intraveineuse IV. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, rechercher les antécédents de :

- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et facteurs de risque (cathéter, implant)
- Tuberculose (contact personnel ou familial)
- Cancer solide et affections hématologiques
- Diverticulite
- Cytopénie
- Hépatopathie

On vérifiera si le patient prend un traitement métabolisé par les enzymes du CYP450, car ce traitement pourrait nécessiter une adaptation de posologie lors de l'instauration et de l'arrêt du tocilizumab. La liste des médicaments les plus fréquents est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1. Exemples de médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450.

Pour la liste complète, vous pouvez vous référer au site <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis> ou <http://www.mayomedicallaboratories.com>

Principales interactions	DCI	Nom commercial
CYP 1A2	Théophylline	Théostat [®] , Euphylline [®] , Xanthium [®] , Dilatrane [®]
CYP 2C9	Phénytoïne	Di-Hydan [®]
	Warfarine	Coumadine [®]
CYP 2C19	Benzodiazépines (alprazolam, diazépam, midazolam, prazépam, clorazépate...)	Xanax [®] , Valium [®] , Hypnovel [®] , Lysanxia [®] , Tranxène [®]
CYP 3A4	Ciclosporine	Neoral [®] , Sandimmun [®]
	Atorvastatine, simvastatine	Tahor [®] , Zocor [®]
	Inhibiteurs calciques (amlodipine, diltiazem, nifédipine, félodipine, isradipine, nicardipine, nitrendipine, bépridil, vérapamil...)	Amlor [®] , Tildiem [®] , Adalate [®] , Flodil [®] , Icaz [®] , Loxen [®] , Baypress [®] , Unicordium [®] , Isoptine [®]

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection évolutive
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie
- HTA
- Douleurs abdominales / troubles du transit

Les vaccinations :

- On proposera une mise à jour des vaccinations, si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement, et idéalement 4 semaines avant pour les vaccins vivants.
- On recommandera une vaccination contre le pneumocoque. Pour tous les patients immunodéprimés, traités par biothérapie, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande une vaccination séquentielle d'abord par le vaccin conjugué Prevenar13[®] puis, au moins 2 mois plus tard, par le vaccin polysaccharidique non conjugué Pneumo23[®] (1, 2). Prevenar13[®] dispose aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge chez l'enfant et chez l'adulte (3) (Pour les modalités particulières, voir fiche « Vaccination »).
- On proposera aussi systématiquement une vaccination anti-grippale saisonnière.

Examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :

- Hémogramme
- Biologies hépatique et virale
- Transaminases
- Bilan lipidique incluant cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides
- Electrophorèse des protéines sériques (avec dosage des IG si antécédent de traitement par rituximab)
- Rx Thorax (ou scanner «low dose»)
- Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest[®]) ou test *in vitro* Quantiféron Gold[®] ou T-Spot-TB[®]
 - Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a été prescrit le dépistage ne sera pas renouvelé.
 - Si un précédent dépistage de plus de deux ans était négatif, il est conseillé de le refaire.
 - Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM, anciennement AFSSAPS, pour le dépistage des tuberculoses latentes.
- Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH (cf. annexe 1)

Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle
- Application des règles de bonnes pratiques de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies (cf. annexe 2)
- Dosage pondéral des immunoglobulines pour les patients auparavant traités par rituximab

● **Pour rappel**

Les contre-indications du tocilizumab sont :

- Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un des excipients
- Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes

Les précautions d'emploi du tocilizumab sont :

- Diverticulite
- Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique
- Infection virale chronique
- Neutropénie et thrombopénie
- Dyslipidémies
- Antécédents cardiovasculaires
- Maladie démyélinisante
- Néoplasie <5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^{ème} édition. Rapport 2014.
2. Résumé des Caractéristiques Produit Prevenar13® .

Annexes

Annexe 1 : Recommandations sur les hépatites virales chez les immunodéprimés.

1. EASL (European Association For The Study Of The Liver) clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85.
2. Barclay S, Pol S, Mutimer D et al. The management of chronic hepatitis B in the immuno-compromised patient: recommendations from a single topic meeting. J Clin Virol 2008;41:243-54.

Annexe 2 : Règles de bonnes pratiques de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies.

Des recommandations ou règles de bonne pratique en terme de dépistage de néoplasie existent pour trois situations cliniques :

- Dépistage du cancer colorectal : Recommandations HAS 2013 sur www.has-sante.fr
- Dépistage individuel du cancer de la prostate : Recommandations HAS 2013 sur www.has-sante.fr
- Dépistage du cancer du sein : Recommandations HAS 2014 sur www.has-sante.fr