



Que faire en cas d'apparition d'anomalies hématologiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Existe-t-il un risque de perturbations de l'hémogramme lors d'un traitement par tocilizumab ?

Deux modifications de l'hémogramme sont à surveiller sous tocilizumab ⁽¹⁾ :

- ▷ La baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles sous la barre des 2 000 neutrophiles/mm³ ;
- ▷ La baisse des plaquettes sous la barre des 100 000/mm³.

● Neutropénie

- Au cours des essais contrôlés et des phases d'extension en ouvert, la fréquence des neutropénies <2 000 neutrophiles/mm³ oscillait entre 16 et 39% à la dose thérapeutique de 8 mg/kg de tocilizumab, ce qui est significativement plus élevé que la fréquence observée dans les groupes témoins des essais.

La plupart des neutropénies était de grade 1 ou 2, sans réel risque pour les patients.

- Les neutropénies plus profondes, inférieures à 1 000 PNN/mm³ (grade 3), étaient plus rares. Leur fréquence a été estimée à 3,4 % (contre 0,1% sous placebo) dans les essais contrôlés conduits sur un court terme de six mois ⁽¹⁾. Dans les études d'extension, cette fréquence était de 4,8% (192 cas sur 4 002 patients, exposition globale de 12 293 PA) ⁽²⁾. Des chiffres similaires ont été observés avec la forme sous-cutanée, dans l'étude BREVACTA comparant le tocilizumab sous-cutané (SC) au placebo ⁽³⁾.

- Les neutropénies majeures, inférieures à 500 PNN/mm³ (grade 4), étaient exceptionnelles. Les données d'essais thérapeutiques à court terme rapportent une fréquence de 0,3%, avec une fréquence maximale de 1,5% dans l'essai RADIATE conduit chez des patients précédemment exposés aux anti-TNFα ⁽⁴⁾. Dans les études d'extension, la fréquence des neutropénies sévères était de 0,7% (30 cas sur 4 002 patients) ⁽²⁾.

• Résultats des études cliniques :

- L'étude ADACTA, comparant le tocilizumab à l'adalimumab en monothérapie, a montré que les neutropénies étaient plus fréquentes sous tocilizumab que sous adalimumab ⁽⁴⁾. Ces neutropénies parfois précoces (dès le 5^{ème} jour), ont été observées dans les quatre à huit premières semaines de traitement et sont le plus souvent transitoires. Leur survenue ne semble pas influencée par l'administration de MTX ou d'un autre traitement de fond conventionnel en association avec le tocilizumab.

Tant chez l'adulte que chez l'enfant, aucune relation claire n'a été établie entre

ces neutropénies et la survenue d'infections graves ⁽¹⁾, probablement en raison de leur caractère transitoire. Dans les études d'extension, une infection grave (empyème thoracique) a été observée chez un patient ayant une neutropénie grade 3 ⁽²⁾. L'origine de ces neutropénies reste inconnue ; des travaux suggèrent qu'il s'agirait plutôt d'une margination des polynucléaires neutrophiles que d'une atteinte des cellules souches médullaires ⁽⁶⁾.

- Dans l'étude SUMMACTA comparant le tocilizumab SC au tocilizumab IV, les neutropénies >1 000 PNN/mm³ ont été rapportées dans une proportion légèrement plus élevée dans le groupe SC par rapport au groupe IV (32,8 vs 23,3%). Cependant, il n'y avait aucune différence entre les groupes en ce qui concerne la neutropénie profonde (<1 000 PNN/mm³, grade 3 et 4), respectivement 2,9 et 3,2% ⁽⁷⁾.

● Thrombopénie

Une diminution des plaquettes sous le seuil de 100 000/mm³ a été observée plus fréquemment sous tocilizumab (1,7% contre 1% dans les groupes témoins des essais) ⁽¹⁾. Dans l'étude ADACTA, la fréquence des thrombopénies de grade 1 (75 000 à 150 000/mm³) était de 9,3% sous tocilizumab contre seulement 3,1% sous adalimumab ⁽⁵⁾. Dans les phases d'extension des essais, la fréquence des thrombopénies était de 0,4% (15/4002) pour les grades 3 (25 000 à 50 000/mm³) et 0,3% pour les grades 4 (plaquettes < 25 000/mm³) ⁽²⁾. Tant chez l'adulte que chez l'enfant, aucune complication hémorragique n'a été observée chez les patients thrombopéniques ⁽¹⁾.

Dans l'étude SUMMACTA, la fréquence des thrombopénies ne différait pas entre les formes SC et IV, la fréquence des thrombopénies de grade 1 (75 000 à 150 000/mm³) était respectivement de 8,6% et 9,4%. Une seule thrombopénie de grades 3 (25 000 à 50 000/mm³) ou 4 (plaquettes < 25 000/mm³) a été observée dans le bras IV ⁽⁷⁾.

Que faire avant le traitement par tocilizumab en cas de perturbations de l'hémogramme ?

Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant initiation du tocilizumab. L'EMA recommande l'attitude suivante ⁽¹⁾ :

Neutrophiles : entre 500 et 2 000/mm ³ ou plaquettes : entre 50 000 et 100 000/mm ³	L'utilisation prudente du tocilizumab est possible
Neutrophiles : <500/mm ³ ou plaquettes : <50 000/mm ³	Le tocilizumab n'est pas recommandé

Le RCP du tocilizumab stipule que l'instauration d'un traitement par tocilizumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles <2 000/mm³ et qu'elle doit être envisagée avec précaution chez les patients présentant des diminutions du nombre de plaquettes (< 100 000/mm³) ⁽¹⁾.

Quand rechercher une anomalie hématologique chez un patient traité par tocilizumab ?

Un hémogramme doit être pratiqué entre la 4^{ème} et la 8^{ème} semaine de traitement ⁽¹⁾. Il doit être renouvelé au cours de la surveillance biologique habituelle d'un patient souffrant de PR ⁽¹⁾.

A quels signes d'appel faut-il particulièrement être attentif sous tocilizumab ?

L'apparition d'une fièvre ou de signes d'infection doit faire évoquer une neutropénie. La survenue d'une fièvre et d'une douleur abdominale doit faire rechercher une diverticulite aiguë ou une perforation digestive.

L'apparition d'un purpura, d'un saignement des gencives, d'un hématome en dehors de tout traumatisme doit faire évoquer la possibilité d'une thrombopénie.

Dans ces deux cas, un hémogramme doit être prescrit. La baisse des trois lignées doit faire éliminer un syndrome d'activation macrophagique lié à une complication infectieuse.

De plus du fait du mécanisme d'action de la molécule, les marqueurs biologiques d'inflammation (VS et CRP) peuvent s'avérer normaux en cas d'infection. Ainsi, en cas de suspicion d'infection les recherches infectieuses doivent être poursuivies même en cas la normalité de ces derniers.

En pratique, quelle conduite à tenir en cas de neutropénie ou de thrombopénie sous tocilizumab sous forme IV ou SC ?

Face à une neutropénie ($<2\ 000/\text{mm}^3$) ou d'une thrombopénie ($<150\ 000/\text{mm}^3$), et compte tenu des recommandations de l'EMA ⁽¹⁾, nous préconisons :

Neutrophiles et/ou plaquettes	>1 000/mm ³ >100 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien du traitement par tocilizumab • Surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours jusqu'à stabilisation
Neutrophiles et/ou plaquettes	entre 500 et 1 000/mm ³ entre 50 et 100 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Interruption du tocilizumab • Surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours • Réintroduire le tocilizumab à la dose de 4 mg/kg après remontée : <ul style="list-style-type: none"> - des neutrophiles au dessus de 1 000/mm³ - des plaquettes au dessus de 1 000/mm³ • Le retour à la dose de tocilizumab 8mg/kg est possible si pendant plus de 2 mois : <ul style="list-style-type: none"> - les neutrophiles restent >1 000/mm³ - les plaquettes restent >1 000/mm³
Neutrophiles et/ou plaquettes	<500/mm ³ <50 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du tocilizumab • Surveillance de l'hémogramme au moins hebdomadaire • La reprise du tocilizumab peut être envisagée à 4 mg/kg avec surveillance étroite de la NFS après remontée <ul style="list-style-type: none"> - des neutrophiles >1 000/mm³ - et des plaquettes >100 000/mm³ • La reprise du tocilizumab est possible à la dose de 8mg/kg si maintien pendant plus de 2 mois : <ul style="list-style-type: none"> - des neutrophiles >1 000/mm³ - et des plaquettes >100 000/mm³

▷ *En cas de neutropénie*

Nombre de neutrophiles (cellules x10 ⁶ /l)	Conduite à tenir
>1 000	Maintenir la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1 000	Interrompre le traitement par ROACTEMRA Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 000x10 ⁶ , réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine ; si l'état clinique le permet
<500	Arrêter le traitement par ROACTEMRA

▷ *En cas de Thrombopénie*

Numération plaquettaire (cellules/ μ l)	Conduite à tenir
50 000 < plaquettes < 100 000	Interrompre le traitement par ROACTEMRA Lorsque les plaquettes sont supérieures à 100 000/ μ l, réinstaurer le traitement à la posologie d'une injection toutes les 2 semaines et l'augmenter à une injection par semaine ; si l'état clinique le permet
<50 000	Arrêter le traitement par ROACTEMRA

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013;40:268-80.
3. 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.
4. Emery P, Keystone E, Tony H-Pet et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
5. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.
6. Omata Y, Nakamura I, Matsui T et al. Neutropenia induced by anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):582.
7. 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.