



## Conduite à tenir en cas de réactions à l'administration IV ou SC

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Les réactions à l'administration

Des réactions ont été décrites avec les 2 voies (IV et SC) d'administration du tocilizumab. Ces événements surviennent au cours de l'administration ou dans les 24 heures suivant celle-ci.

Dans les essais cliniques, ces réactions ont été plus fréquentes que dans le groupe placebo : 6,9% sous tocilizumab 8 mg/kg + MTX versus 5,1% sous placebo + MTX chez les patients atteints de PR, et 16% sous tocilizumab versus 5,4% sous placebo chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) <sup>(1)</sup>. Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique d'origine polyarticulaire (AJIp) exposés au tocilizumab, onze patients (5,9%) ont présenté des réactions immédiates, lors de la perfusion, et 38 patients (20,2%) dans les 24 heures suivant la perfusion <sup>(1)</sup>. La fréquence des réactions cutanées sous traitement est comparable entre les formes IV et SC avec respectivement 11,6 et 13% de réactions cutanées et prurit, ainsi que 11,6 et 7% de réactions d'hypersensibilité <sup>(2)</sup>. Des réactions uniquement locales au site d'injection étaient retrouvées chez 7,1 à 14,9% des patients traités par la forme SC <sup>(2-3)</sup>.

Les événements rapportés ont été :

- Principalement des événements mineurs, qui n'ont pas nécessité de modification du traitement :
  - HTA (en cours de perfusion le plus souvent),
  - céphalées,
  - rash, urticaire, diarrhée, arthralgies, gêne épigastrique (plutôt au décours de la perfusion) <sup>(1)</sup>.
- Plus rarement des réactions allergiques sévères, nécessitant l'arrêt du traitement :
  - Des réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques graves) surtout entre la 2<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> perfusion
    - observées chez 0,3% des patients atteints de PR dans les essais cliniques et dans les études d'extension et chez moins de 1% des patients atteints d'AJIs ;
    - chez les patients atteints d'AJIp, aucune réaction d'hypersensibilité cliniquement significative associée au tocilizumab et nécessitant l'arrêt du traitement n'a été rapportée <sup>(1)</sup>.

- Des réactions anaphylactiques sévères (œdème de Quincke, par exemple)
  - observées chez 0,2% des patients atteints de PR dans les essais cliniques ;
  - plus souvent à la posologie de 4 mg/kg qu'à celle de 8 mg/kg ; parfois d'évolution fatale <sup>(1)</sup>.

### Fréquence de l'immunisation

L'immunisation semble rare. Au cours des essais cliniques contrôlés à 6 mois dans la PR, des anticorps anti-tocilizumab n'ont été détectés que chez 1,6% des patients. Dans l'AJIs, le taux semble très proche (1,8%) <sup>(1)</sup>. Dans l'étude SUMMACTA, l'immunogénicité était comparable entre la forme SC et la forme IV avec 0,8% des patients de chaque groupe de traitement qui ont développé des anticorps anti-tocilizumab. Le développement de ces anticorps ne semble pas diminuer l'efficacité du traitement <sup>(2)</sup>.

Les réactions d'hypersensibilité ont été associées à la détection d'anticorps anti-tocilizumab dans la majorité des cas <sup>(1)</sup>.

Des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez 1,1% des patients atteints de PR traités par tocilizumab <sup>(1)</sup>. Le rôle de ces anticorps anti-tocilizumab dans un éventuel échappement (réduction d'efficacité) n'est toutefois pas connu. La prescription de MTX associée à celle du tocilizumab ne semble pas influencer l'apparition ou non d'anticorps anti-tocilizumab <sup>(4)</sup>.

### Une prémédication est-elle nécessaire ?

Compte tenu du caractère exceptionnel des réactions à la perfusion, il n'est pas recommandé d'effectuer une prémédication systématique. La forme SC peut être auto-administrée à domicile, sans préparation préalable.

### Que faire en cas de réaction à la perfusion ?

La conduite pratique doit tenir compte de la sévérité de la réaction.

En cas de réaction sévère (anaphylaxie, rash de survenue rapide) :

- La perfusion doit être immédiatement arrêtée.
- Les autres mesures seront adaptées à la gravité des symptômes :
  - antihistaminiques dans les réactions modérées,
  - corticothérapie intraveineuse,
  - réanimation dans les formes les plus sévères.

En cas de réaction bénigne (augmentation modérée des chiffres tensionnels, céphalées) :

- ralentir le rythme de la perfusion,
- ou suspendre la perfusion quelques minutes puis reprendre à un débit plus lent.

### Que faire en cas de réaction retardée ?

Un rash cutané urticarien peut s'observer dans les 24 à 72 h suivant l'administration du produit. L'hospitalisation est nécessaire dans les formes sévères. Une corticothérapie (ou l'augmentation transitoire de posologie des corticoïdes), éventuellement associée à un traitement antihistaminique, pourra être proposée dans les formes modérées.

### Quand reprendre le tocilizumab ?

La reprise du tocilizumab est formellement contre-indiquée en cas de réaction allergique sévère. En cas de réaction modérée, le traitement pourra être repris, mais avec prudence et en débutant la perfusion à un débit plus lent.

En cas de réaction cutanée bénigne, une prémédication associant antihistaminique et corticoïde pourra être proposée.

### Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. 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(1):69-74.
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(11):1653-61.
4. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG et al. Clinical, radiographic, and immunogenic effects after 1-year of tocilizumab-based treatment strategy with and without methotrexate in RA: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2012;71. Abstract 12-3008.