

9

## 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 en cas d'antécédent de pathologie hépatique ?

Le traitement par le tocilizumab peut entraîner une élévation des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)).

Dans l'étude SUMMACTA (tocilizumab SC versus IV), l'augmentation des transaminases était de 18,7% versus 16,5% pour les ALAT et de 13,5% versus 10,5% pour les ASAT <sup>(1)</sup>. Dans l'étude BREVACTA (tocilizumab versus placebo), ces augmentations étaient respectivement de 13,3% versus 5,0% pour les ALAT et de 8,2% versus 3,7% pour les ASAT <sup>(2)</sup>.

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 <sup>(3)</sup>.

Le tocilizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée. Toutes les précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par tocilizumab est envisagé chez des patients présentant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique <sup>(3)</sup>.

### En pratique

Le traitement étiologique d'une hépatopathie préexistante (métabolique, alcoolique, virale, surcharge hémochromatosique...) est souhaitable pour faciliter la conduite d'un traitement par tocilizumab. La sévérité de l'hépatopathie évaluée par des tests non invasifs de fibrose (biochimiques et élastométriques) pourra justifier une adaptation des posologies. Dans cette situation d'hépatopathie préexistante si le traitement est initié, une surveillance systématique des transaminases est conseillée, au minimum tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement puis au moins tous les 3 mois.

- **En cas de pathologie hépatique**, avec élévation des ASAT ou ALAT >1,5x LSN mais <5x LSN mais <5x LSN, l'instauration d'un traitement par tocilizumab est envisageable <sup>(3)</sup> 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 <sup>(3)</sup>.

- **En cas d'hépatite virale chronique B ou C**, avec ou sans élévation des transaminases, l'instauration d'un traitement par tocilizumab est envisageable mais doit être effectuée avec précaution. L'avis d'un hépatologue est indispensable avant d'envisager d'initier le traitement, en particulier afin de discuter dans le cas d'une hépatite chronique B un traitement dit « préemptif » par des analogues nucléosidiques (lamivudine, entécavir) ou nucléotidiques (ténofovir) <sup>(4)</sup> pour éviter une réactivation virale (voir aussi « Pour en savoir plus »).

### Quels sont les signes d'appel d'une pathologie hépatique ?

Sous traitement par tocilizumab, il n'a pas été rapporté de signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépato-cellulaire et les anomalies hépatiques sont généralement découvertes fortuitement par la surveillance biologique qui doit être systématique <sup>(3)</sup>.

### 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 tocilizumab, sans atteinte hépatique clinique <sup>(3)</sup>. Il n'a pas été décrit à ce jour d'hépatite fulminante. **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 tocilizumab <sup>(3-12)</sup>.**

- **Surveillance des transaminases**

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 <sup>(3)</sup>.

À noter que dans les recommandations édictées au Japon <sup>(13)</sup>, où le tocilizumab est le plus souvent donné en monothérapie, il n'est pas fait mention de nécessité de surveillance des transaminases, sauf en cas d'association au MTX.

**En pratique : il est nécessaire de réaliser un dosage des transaminases (ALAT et ASAT) avant chaque perfusion lors des trois premiers mois de traitement (4 perfusions) et d'avoir le résultat pour débiter la perfusion. Au-delà, le contrôle des transaminases pourra être espacé tous les trois mois.**

L'instauration d'un traitement par tocilizumab 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  $> 5 x$  LSN, le traitement n'est pas recommandé.

En cas d'hépatite virale sous-jacente, si le traitement par tocilizumab est instauré, une surveillance systématique des transaminases, au minimum tous les 15 jours pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les trois mois, est conseillée. L'avis d'un hépatologue est aussi fortement conseillé, notamment en cas d'argument sérologique pour une hépatite virale B du fait du risque de réactivation virale. En cas d'augmentation des ALAT ou ASAT  $>3$  à  $5x$  LSN, le traitement par tocilizumab doit être interrompu.

- **Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases**

En pratique, on devra tout d'abord adapter la posologie du MTX si nécessaire. Nous proposons deux algorithmes pour la conduite à tenir en cas d'élévation persistante des transaminases (Fig. 1 et 2).

### Autres perturbations du bilan 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<sup>(3, 10-12)</sup>. 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<sup>(3)</sup>.

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  $\gamma$ GT ou des phosphatases alcalines soit nécessaire<sup>(3)</sup>. Cependant, dans l'étude LITHE<sup>(14)</sup>, le tocilizumab était interrompu en cas d'élévation à plus de deux fois la limite supérieure de la normale de la bilirubine non conjuguée.

### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque d'anomalies hépatiques sous tocilizumab

- **Hépatotoxicité des médicaments en général**

Tous les médicaments sont potentiellement hépatotoxiques. Cependant, cette hépatotoxicité est rare, variant de 1% à 1 pour 100 000 en fonction des produits et des mécanismes de toxicité (toxicité directe ou immuno-allergique). Les hépatopathies préexistantes, qui devront être diagnostiquées avant le traitement, peuvent aggraver le risque d'hépatotoxicité avec des effets synergiques ou additifs qui justifient, dans ces situations, un renforcement de la surveillance. Ainsi, on considère qu'il n'y a pas, en dehors de la cirrhose sévère, de contre-indication formelle à l'utilisation de produits hépatotoxiques sous réserve d'une surveillance bien menée.

- **Hépatites virales et traitement préemptif**

Des réactivations virales (par exemple virus de l'hépatite B) ont été rapportées sous biomédicaments prescrits dans le cadre d'une PR. Dans les essais cliniques avec le tocilizumab, les patients présentant ou ayant un antécédent d'hépatite virale ont été exclus.

Pour le virus de l'hépatite B, la positivité de l'antigène HBs, et d'autant plus si l'évaluation hépatique ne suggère pas de fibrose significative, ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation du tocilizumab ; mais elle devra conduire à un traitement dit « préemptif » par des analogues nucléosidiques (lamivudine, entécavir) ou nucléotidiques (ténofovir) <sup>(4)</sup> pour éviter une réactivation virale parfois sévère <sup>(5)</sup>. Cela est vrai pour tout type d'immunosuppresseur, incluant le tocilizumab. Le traitement « préemptif » sera poursuivi pendant toute la durée du traitement immunosuppresseur selon les recommandations usuelles <sup>(6)</sup> et pendant les six à douze mois suivant la fin du traitement immunosuppresseur.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C ne justifie pas de traitement « préemptif ».

Enfin, en cas d'hépatite virale sous-jacente si le traitement par tocilizumab est institué, une surveillance systématique des transaminases, au minimum tous les 15 jours pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les trois mois, est conseillée.

Cependant, l'exposition à une immunothérapie au long cours pourrait justifier une éradication virale systématique aujourd'hui où les combinaisons des antiviraux oraux directs permettent d'espérer une guérison chez la plupart des patients traités <sup>(15)</sup>.

- **Élévation des transaminases dans les essais thérapeutiques**

Dans le RCP, il est rapporté que la population exposée à long terme inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose de tocilizumab aussi bien dans la phase contrôlée en double-aveugle que dans la phase d'extension en ouvert des études <sup>(3)</sup>. Parmi les 4 009 patients de cette population, 3 577 ont reçu un traitement pendant au moins six mois, 3 296 pendant au moins un an, 2 806 pendant au moins deux ans, et 1 222 pendant trois ans <sup>(3)</sup>.

Dans l'étude SUMMATA (tocilizumab SC versus IV), l'augmentation des transaminases était de 18,7% versus 16,5% contre placebo pour les ALAT et de 13,5% versus 10,5% pour les ASAT <sup>(1)</sup>. Dans l'étude BREVATA (tocilizumab versus placebo), ces augmentations étaient respectivement de 13,3% versus 5,0% pour les ALAT et de 8,2% versus 3,7% pour les ASAT <sup>(2)</sup>.

Au cours des six mois d'étude clinique contrôlée, des augmentations transitoires des ALAT et ASAT >3x LSN ont été observées chez 2,1% des patients traités par tocilizumab 8 mg/kg par rapport à 4,9% des patients sous MTX et chez 6,5% des patients ayant reçu tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, par rapport à 1,5% des patients sous placebo plus DMARD <sup>(3)</sup>.

L'adjonction de médicaments potentiellement hépatotoxiques (par exemple le MTX) au tocilizumab en monothérapie a majoré la fréquence de ces augmentations. Des élévations des ALAT et ASAT >5x LSN ont été constatées chez 0,7% des patients recevant le tocilizumab en monothérapie et chez 1,4% des patients traités par tocilizumab plus DMARD<sup>(3)</sup>. La majorité de ces patients a interrompu définitivement le traitement par le tocilizumab.

L'analyse groupée des phases d'extension de plusieurs études de phase III (dont AMBITION, OPTION, TOWARD, RADIATE, et LITHE<sup>(9-12, 14)</sup>), menées dans la PR sur 12 293 PA exposés au tocilizumab, avec une durée moyenne de 4,6 ans, a confirmé les observations faites précédemment à court terme : l'élévation des transaminases est fréquente mais se normalise le plus souvent sans modification de traitement<sup>(16)</sup>. Des élévations des ALAT et des ASAT >3x LSN ont été constatées chez 10,8% et 3,4% des patients, respectivement mais les augmentations ne dépassaient pas 18 UI/L et restaient stables<sup>(16)</sup>.

Dans ces études, trois cas d'atteinte hépatique grave ont été rapportés : une hépatite auto-immune, une stéatose, et une hépatite ischémique. Les deux premiers cas n'étaient clairement pas reliés au traitement par tocilizumab alors que l'hépatite ischémique était secondaire à une anaphylaxie<sup>(16)</sup>. A ce jour, les augmentations des ALAT et des ASAT observées sous traitement par tocilizumab ne reflètent pas un risque significatif d'hépatotoxicité<sup>(15)</sup>.

Dans les études OPTION et TOWARD<sup>(11, 12)</sup>, l'élévation de transaminases a nécessité une interruption temporaire du tocilizumab (pour augmentation >3x LSN) chez 1,9-3,4% des patients et une interruption définitive (pour augmentation >5x LSN ou >3x LSN mais persistante) chez 0,8-3,4% des patients<sup>(12)</sup>. Les élévations de transaminases >3x LSN se sont normalisées malgré la poursuite du tocilizumab dans plus d'un tiers des cas dans ces études<sup>(12)</sup>.



#### **Élévation de la bilirubine dans les essais thérapeutiques**

Cette élévation de la bilirubine était très rarement supérieure à 3 x LSN<sup>(17)</sup>. L'augmentation de la bilirubine non conjuguée est liée au polymorphisme de l'UGT1A1 (comme celle observée avec les inhibiteurs de protéases du virus de l'hépatite C ou du virus VIH) et ne doit donc pas justifier de suspension thérapeutique<sup>(18)</sup>.

Les élévations des ALAT et ASAT > 5 x LSN constatées chez 0,7% des patients recevant tocilizumab en monothérapie et chez 1,4% des patients traités par tocilizumab plus DMARD (la majorité de ces patients ont interrompu définitivement le traitement par tocilizumab) n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique. Pendant la phase contrôlée en double aveugle, les tests réalisés en routine ont objectivé une incidence de 6,2% de bilirubine non conjuguée, au-delà de la limite supérieure de la normale, chez les patients traités par tocilizumab 8 mg/kg

plus DMARD. 5,8 % des patients ont présenté une augmentation de la bilirubine non conjuguée > 1 à 2 x LSN et 0,4 % des patients une augmentation > 2 x LSN <sup>(3)</sup>.

Cette élévation de la bilirubine était très rarement supérieure à 3 x LSN <sup>(17)</sup>. L'augmentation de la bilirubine non conjuguée est liée au polymorphisme de l'UGT1A1 (comme celle observée avec les inhibiteurs de protéases du virus de l'hépatite C ou du virus VIH) et ne doit donc pas justifier de suspension thérapeutique <sup>(18)</sup>.

- **Anomalies hépatiques dans les registres**

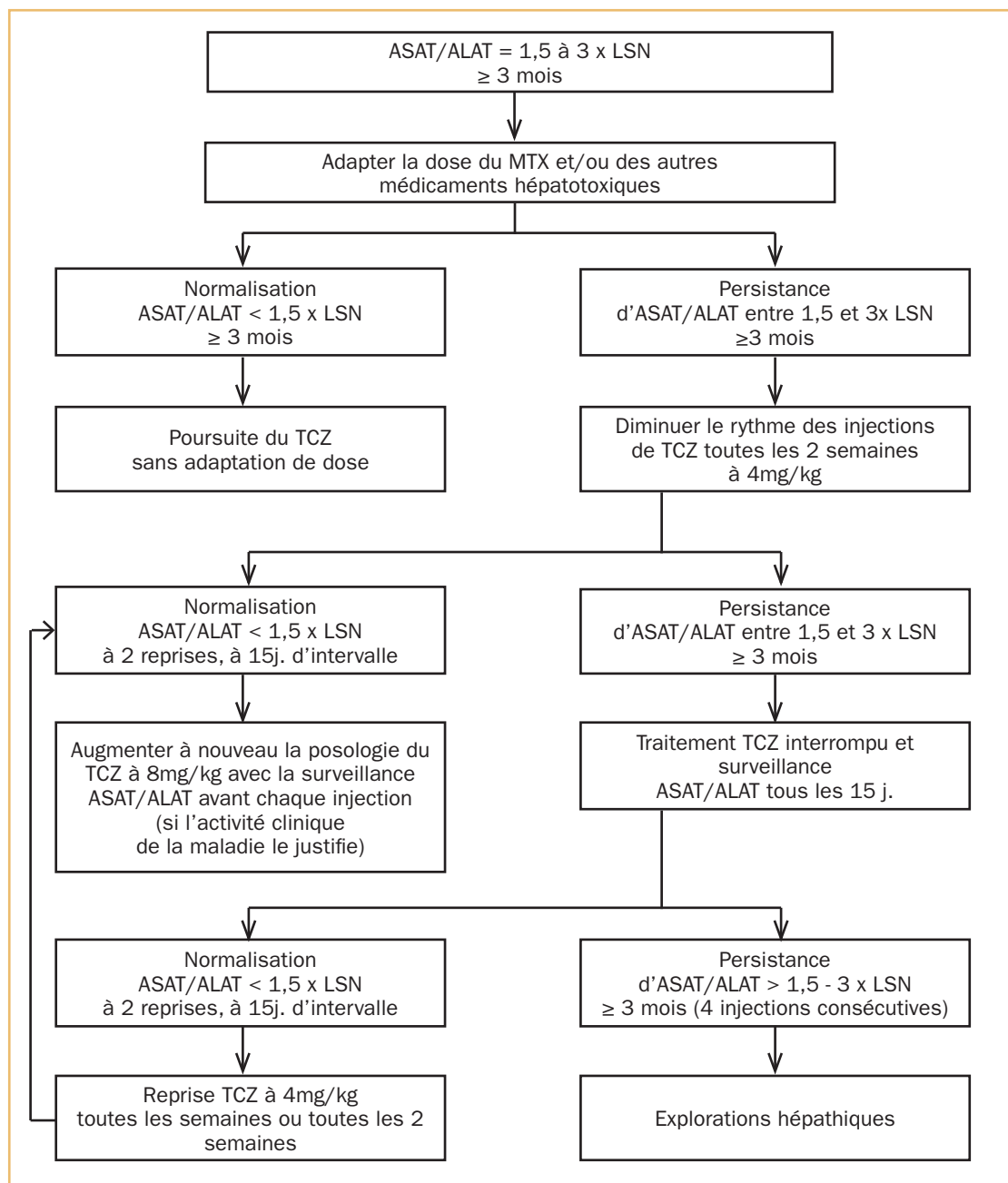
Il n'existe pas à ce jour de données publiées portant sur les suivis dans des registres.

**Au total :**

- Il n'y a **pas d'hépatotoxicité** sévère du tocilizumab.
  - Il n'y a **pas de contre-indication hépatique absolue** à son utilisation en dehors d'une insuffisance hépato-cellulaire sévère (absence de données), limitant l'utilisation de tous les médicaments et justifiant des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour en préciser les modes d'utilisation éventuelle.
  - Cependant, comme pour tous les médicaments d'introduction récente, son utilisation justifie **une surveillance biologique régulière** et d'éventuelles adaptations posologiques en fonction. En cas de facteurs de risques hépatiques préexistants, une évaluation non invasive de la fibrose (test biochimique type Fibrotest/Fibromètre/Apri/FIB-4 ou élastométrique par le Fibroscan) est justifiée pour une adaptation des posologies et un renforcement de la surveillance.
  - Comme tout immunosuppresseur, le tocilizumab justifie le **dépistage des infections virales B et C, voire E**.
- 
- **2 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).

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

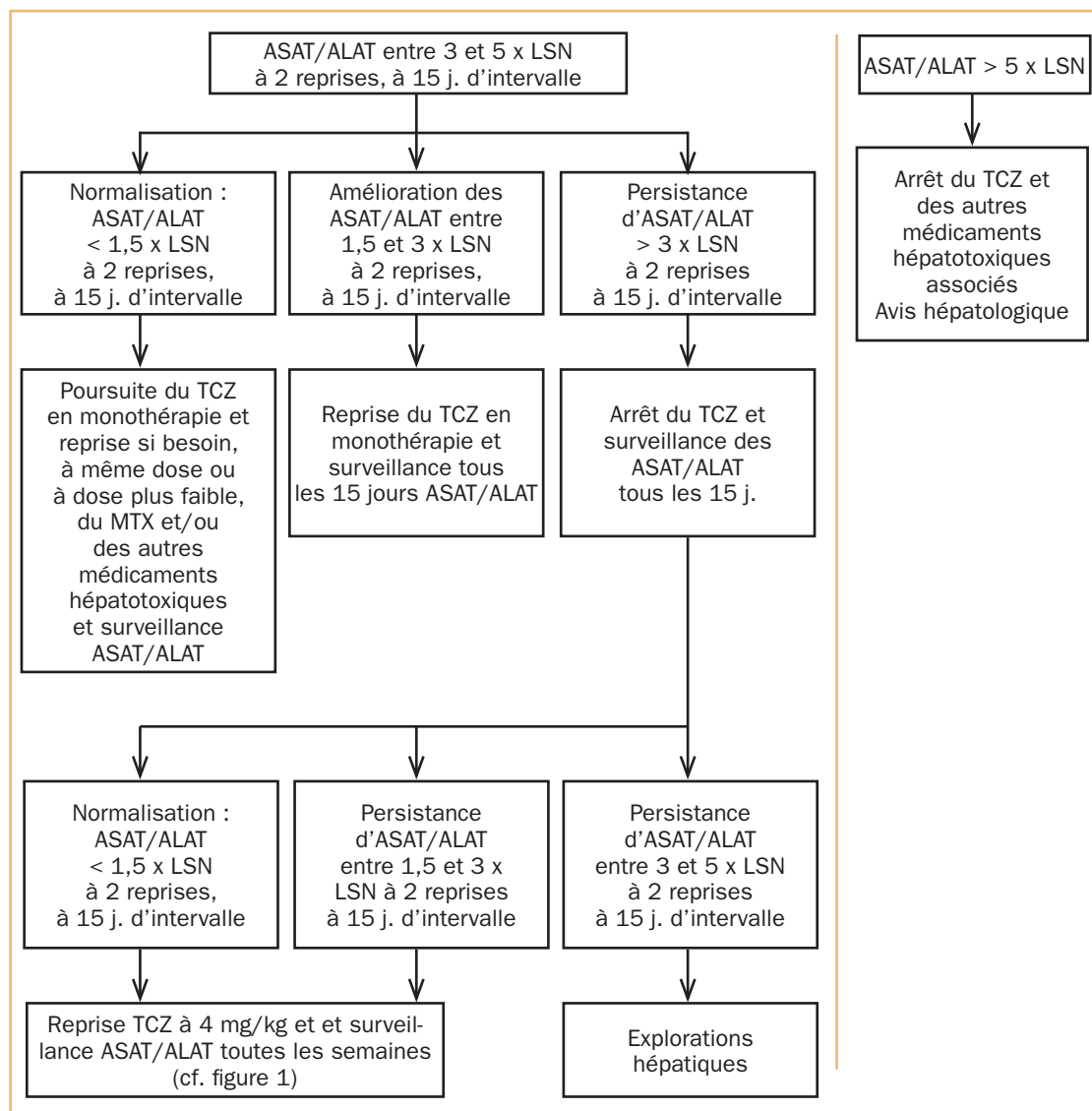
En cas d'élévation des ASAT/ALAT entre 1,5 et 3x LSN, effectuer une surveillance des transaminases au minimum tous les mois.



NB : L'élévation des transaminases s'interprètera non seulement par rapport à la valeur normale mais aussi par rapport au taux de base individuel : on sera prudent en cas de triplement de ce taux sous traitement (par exemple, un sujet avec des transaminases de base à 0,4x LSN peut tripler ces enzymes sans dépasser le seuil de 1,5x LSN, ce qui pourrait donc passer inaperçu).

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

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



## Références

1. 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.
2. 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.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra®.



4. Barclay S, Pol S, Mutimer D et al. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: Recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008;42:104-15.
5. Loomba R, Rowley A, Wesley R et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
6. EASL clinical practical guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
7. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
8. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM Study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1580-4.
9. Emery P, Keystone E, Tony H-P 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.
10. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
11. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. Effect of Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
12. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
13. 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.
14. 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.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2016 Sep 12. [Epub ahead of print]
16. 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.
17. FDA. Food and Drug Administration. file:///C:/Documents%20and%20Settings/3051334/Local%20Settings/Temporary%20Internet%20Files/Content.IE5/IOBC0SOP/320,20,AE Causing Discontinuation. ([http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4371s1-02-Roche-core\\_files/frame.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-4371s1-02-Roche-core_files/frame.htm))
18. Lee JS, Wang J, Martin M et al. Genetic variation in UGT1A1 typical of Gilbert syndrome is associated with unconjugated hyperbilirubinemia in patients receiving tocilizumab. *J Pharmacogenet Genomics* 2011;21:365-74.