

16

Conduite à tenir en cas de situations particulières (dialyse, splénectomie, hémoglobinopathie)

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

DIALYSE

Que faire avant le traitement chez un patient dialysé ?

Un traitement par tocilizumab n'est pas contre-indiqué en cas de dialyse mais il y a différentes mesures à prendre :

- Il convient de s'assurer avant de débiter un traitement par tocilizumab que **la fistule artério-veineuse** permettant la dialyse est saine et ne nécessitera pas d'intervention à court terme car il existe un risque de retard de cicatrisation et un sur-risque infectieux.
- **Le tocilizumab doit être dilué** dans du chlorure de sodium (NaCl à 0,9%). Le risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque suite à une perfusion intraveineuse de tocilizumab doit être pris en compte chez le patient hémodialysé car le volume de NaCl reçu sera de 100 ml.
- En l'absence de donnée sur la dialysance du tocilizumab, il est recommandé de l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse ⁽¹⁾. Le risque de soustraire une partie du produit lors de l'épuration sanguine est quasi-nul en cas d'hémodialyse mais est certain en cas d'échange plasmatique.
- En cas de dialyse, la **prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel** (méthotrexate...) avec le tocilizumab sera à discuter au cas par cas en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients. L'utilisation préférentielle du tocilizumab en monothérapie dans ce cas précis devra donc être discutée. A noter que le léflunomide n'aurait pas d'effet néfaste en cas de dialyse, comme l'indiquent plusieurs publications ⁽²⁾. L'accumulation du médicament immunosuppresseur et/ou de ses métabolites devra impérativement en faire adapter sa posologie chez le patient dialysé ⁽¹⁾.

Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par tocilizumab

Un patient traité par tocilizumab doit être **considéré comme un patient immuno-déprimé**. Selon les recommandations de l'HAS ⁽³⁾, il peut donc bénéficier d'une hémodialyse, technique d'épuration extra-rénale de référence, ou d'une dialyse péri-

tonéale. Il faudra être attentif au risque d'infection accru de ces patients, qui peut être plus important en cas de dialyse péritonéale. Une coordination optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire.

Quand reprendre le traitement par tocilizumab chez un patient dialysé ?

Chez un patient ayant été dialysé, la reprise du traitement par tocilizumab sera à poursuivre en fonction de l'activité du rhumatisme inflammatoire ayant conduit à sa prescription.

Pour en savoir plus

Par analogie avec le catabolisme des immunoglobulines G endogènes, les anticorps monoclonaux semblent catabolisés dans les cellules endothéliales du lit vasculaire ⁽¹⁾.

Quelques cas de patients hémodialysés au long cours et traités par tocilizumab sont décrits, notamment au cours de la PR ⁽⁴⁻⁶⁾. Les auteurs rapportent une bonne efficacité et une tolérance satisfaisante du tocilizumab dans ces cas particuliers. Différents cas d'amélioration d'amylose rénale sous tocilizumab sont aussi décrits ⁽⁷⁻⁹⁾.

En pratique :

- **Chez un patient dialysé**, le traitement par tocilizumab n'est pas contre-indiqué mais il faudra :
 - s'assurer que la fistule artério-veineuse permettant la dialyse est saine ;
 - diluer le tocilizumab dans du NaCl et l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse.
- **Chez un patient traité par tocilizumab**, considéré comme immunodéprimé, on pourra procéder à l'hémodialyse, en surveillant les risques d'infection accrus.
- La reprise du traitement par tocilizumab sera discutée en fonction de l'activité du rhumatisme.

HEMOGLOBINOPATHIE

A ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique ni d'avis d'expert publié concernant l'usage du tocilizumab dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire chronique, chez des patients atteints d'hémoglobinopathie.

Que faire avant le traitement par tocilizumab en cas d'antécédent d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...) ?

A ce jour, il n'y a pas de données permettant d'affirmer soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinopathie associée à un rhumatisme inflammatoire chronique traité par tocilizumab.

En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de **contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs** déclenchants (déshydratation...) avant de démarrer le traitement par tocilizumab.

L'utilisation du tocilizumab chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Il est souhaitable de suivre les recommandations habituelles concernant la prise en charge de la drépanocytose de l'adulte ⁽¹⁰⁾:

- L'**antibioprophylaxie au long cours par oracilline** (2.000.000 UI/j) chez l'adulte n'étant pas systématique, elle doit être discutée au cas par cas avec le centre de compétence dont relève le patient.
- La **vaccination** par vaccins conjugués contre le pneumocoque (Prevenar 13[®]), Haemophilus influenzae de type b (Act HIB[®]) et le méningocoque (Méningitec[®], Menjugatekit[®] ou Neisvac[®]) est recommandée. Le schéma de vaccination anti-pneumococcique validé comprend, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar13[®]) suivi au moins 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23 (Pneumo23[®]). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité - selon nos connaissances actuelles - de rappel vaccinal dans cette indication ^(11, 12). Le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ⁽¹²⁾.
- La **vaccination anti-grippale annuelle** est également souhaitable (Pour plus d'information sur les schémas vaccinaux, consulter la fiche « Vaccination »).
- Une éventuelle **carence en folates** dont les réserves sont consommées lors des crises hémolytiques devra être corrigée, à plus forte raison en cas de traitement associé par méthotrexate.

Un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose donc actuellement par précaution chez les patients atteints de drépanocytose ou de thalassémie et traités par tocilizumab.

Conduite à tenir en cas de découverte d'hémoglobinopathie sous tocilizumab

Si le traitement par tocilizumab a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée par précaution.

En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie, le contrôle régulier de la NFS est souhaitable sous tocilizumab dont la posologie sera adaptée selon son RCP ⁽¹³⁾.

Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose. Il est alors nécessaire de bien prendre en compte les effets propres du tocilizumab sur la CRP, les polynucléaires neutrophiles et les symptômes d'une infection.

Pour en savoir plus

La drépanocytose et la thalassémie sont des hémoglobinopathies héréditaires, à transmission autosomique récessive. Elles sont dues à une mutation du gène d'une des chaînes de la globine (β pour la drépanocytose, α ou β pour la thalassémie). L'électrophorèse de l'hémoglobine en assure le diagnostic.

La drépanocytose entraîne une anémie falciforme, particulièrement en cas d'hypoxie. Elle peut se compliquer d'asplénie fonctionnelle en cas de micro-infarctus spléniques répétés. **Des cas de patients drépanocytaires atteints de PR, d'arthrite juvénile idiopathique et de lupus érythémateux systémique ont été décrits avec exacerbation des épisodes hémolytiques au décours de la survenue du rhumatisme ^(14, 15). Des stratégies d'épargne cortisonique sont préconisées chez ces patients dont le taux d'infections et la mortalité sous corticoïdes et/ou méthotrexate sont élevés.**

La β thalassémie est la forme la plus fréquente de thalassémie, conduisant à une réduction (forme dite « bêta + ») ou une absence totale (« bêta 0 ») de synthèse de celle-ci. La thalassémie conduit à une anémie hémolytique chronique qui peut être sévère dans les formes homozygotes (thalassémie « majeure ») dont le traitement repose sur la triade transfusion, chélation du fer, et éventuellement splénectomie. **L'association PR / thalassémie est rare ^(16, 17).**

Pour mémoire, il existe un cas de déficit en facteur XIII de la coagulation avec syndrome hémorragique décrit comme acquis sous tocilizumab ⁽¹⁸⁾. Il existe un cas d'utilisation du tocilizumab, avec succès et bonne tolérance, dans le cadre d'une réaction aiguë gastro-intestinale de greffe versus hôte, chez un enfant traitée pour une drépanocytose sévère ⁽¹⁹⁾.

En pratique :

- **En cas d'hémoglobinopathie**, il faudra :
 - contrôler au mieux l'anémie et les éventuels facteurs déclenchant (déshydratation...) avant de débuter le traitement par tocilizumab ;
 - limiter les risques infectieux :
 - . discuter une antibioprophylaxie par oracilline (2.000.000 UI/j) au cas par cas ;
 - . prescrire les vaccinations recommandées (pneumocoque, méningocoque, grippe).
- **Dans le cas de la découverte d'une hémoglobinopathie sous traitement par tocilizumab :** la reprise sera contre-indiquée par précaution.

SPLENECTOMIE

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

A ce jour, il n'existe aucune description de cas de patient splénectomisé et traité par tocilizumab. En cas d'antécédent de splénectomie, un traitement par tocilizumab n'est pas contre-indiqué. Cependant, la splénectomie expose à un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- **L'antibioprophylaxie au long cours.**

Son but est de limiter le risque infectieux du patient combinant la splénectomie et l'utilisation du tocilizumab. La pénicilline V (oracilline, 2.000.000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les deux ans suivant la splénectomie. En l'absence d'allergie, cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par tocilizumab. Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous MTX (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du MTX).
- **Les vaccinations par vaccins conjugués.**

La réponse aux vaccins à base de polysaccharides des bactéries encapsulées est altérée (vaccin polysaccharidique de type Pneumo23®) et n'induit pas de formation d'anticorps chez le patient splénectomisé ⁽²⁰⁾. Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée : Prévenar13® contre le pneumocoque (qui dispose aujourd'hui d'une AMM dans toutes les tranches d'âge); Act HIB® contre *Haemophilus influenzae* de type b) ; Méningitec®, Menjugatekit® ou Neisvac® contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

La vaccination anti-grippale annuelle est également souhaitable ⁽²¹⁾.

Conduite à tenir en cas de splénectomie sous tocilizumab ?

Le cas d'un patient traité par tocilizumab et opéré en urgence avec succès d'une splénectomie et d'une cholécystectomie du fait d'une anémie hémolytique auto-immune sévère est rapporté dans la littérature ⁽²²⁾.

Les patients traités par tocilizumab devant subir une splénectomie sont en théorie à haut risque d'infection post-interventionnelle.

La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :

- **En cas d'urgence** (traumatisme...) : l'arrêt de toute nouvelle perfusion/injection de tocilizumab est alors justifié dès que l'indication de splénectomie est posée. Les patients encore sous l'effet du tocilizumab lors de l'intervention seront considérés à haut-risque infectieux.
- **De façon différée** : ceci nécessitera d'arrêter le tocilizumab avec un délai qui dépendra de sa demi-vie ($t_{1/2}$ =18 jours par voie IV ; $t_{1/2}$ =12 jours par voie SC à la dose de 162 mg et $t_{1/2}$ =5 jours par voie SC à la dose de 162 mg toutes les 2 semaines) ⁽¹³⁾. Les infections potentielles sont dues à des « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituellement recommandée dans ce type de chirurgie par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Une attention particulière devra être apportée au décours immédiat de l'opération car il existe une majoration du risque infectieux et un possible retard de cicatrisation. Ainsi, une antibioprophylaxie par cefazoline (2g IV avant l'intervention suivie d'une réinjection d' 1g si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée pour prévenir les complications infectieuses immédiates ⁽²³⁾. En cas d'allergie à la cefazoline, l'association d'une dose unique de gentamicine (5 mg/kg) associée à la clindamycine (600 mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée.

Quand reprendre le traitement par tocilizumab ?

Le traitement par tocilizumab pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2.000.000 UI/j) associée aux vaccinations par vaccins conjugués est alors recommandée.

Pour en savoir plus

En France, environ 6 à 9 000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans alors que l'ensemble des patients splénectomisés est de l'ordre de 250 000. Le taux d'incidence est d'environ 10 à 15 pour 100 000 habitants ⁽²⁴⁾. Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50% des cas d'infections

invasives sévères («écrasantes») post-splénectomie (OPSI pour over helming post splenectomy infection), souvent à point de départ respiratoire, et qui évoluent rapidement vers une défaillance multiviscérale et CIVD. Elles sont associées à une mortalité précoce élevée ⁽²⁵⁾.

En pratique :

- **En cas d'antécédent de splénectomie**, le traitement par tocilizumab n'est pas contre-indiqué mais le risque d'infection accru imposera :
 - de prescrire une antibioprophylaxie au long cours (oracilline 2.000.000 UI/j) ;
 - de vacciner le patient par les vaccins conjugués (pneumocoque, méningocoque, Haemophilus) et par le vaccin contre la grippe.
- **Chez les patients traités par tocilizumab**, la splénectomie peut s'envisager :
 - en cas d'urgences traumatiques (attention aux risques infectieux élevés) ;
 - de façon différée : arrêt du tocilizumab.

Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. Bergner R, Peters L, Schmitt V, Löffler C. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis—a pharmacokinetic study. Clin Rheumatol. 2013;32:267-70.
3. HAS. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Consensus formalisé. Juin 2007.
4. Hattori Y, Ubara Y, Sumida K et al. Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Amyloid 2012;19:37-40.
5. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. Rheumatol Int 2011;31:559-60.
6. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T et al. Effectiveness and safety of tocilizumab and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). Ann Rheum Dis 2015;74:627-30.
7. Hakala M, Immonen K, Korpela M et al. Good medium-term efficacy of tocilizumab in DMARD and anti-TNF- α therapy resistant reactive amyloidosis. Ann Rheum Dis 2013;72:464-5.
8. Vinicki JP, De Rosa G, Laborde HA. Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab. J Clin Rheumatol 2013;19:211-13.
9. Courties A, Grateau G, Philippe P et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. Amyloid 2015;22:84-92.
10. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. La Revue de Médecine Interne 2015;36:5S3-5S84.

11. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
12. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013.
13. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
14. Michel M, Habibi A, Godeau B et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:228-40.
15. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol* 2001;28:2125-8.
16. Caporali R, Bugatti S, Rossi S et al. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004;71:117-20.
17. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C et al. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr Med Assoc J* 2005;7:667-9.
18. Matsuoka M, Majima T, Onodera T et al. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Hematol* 2012;96:781-5.
19. Kolb N, Bathia M, Gay-Gaddi M et al. Effective use of tocilizumab for the treatment of steroid-refractory gastrointestinal acute graft versus host disease in a child with very high levels of serum interleukin-6. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:362-3.
20. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197:939-45.
21. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E et al. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: an Italian retrospective monocentric study. *Hepatogastroenterology* 2008;55:308-10.
22. Ishizaki M, Sasada T, Kunitomi A et al. Uneventful splenectomy and cholecystectomy in a patient treated with anti- interleukin-6 receptor antibody therapy. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:423-5.
23. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.
24. Legrand A, Bignon A, Borel M et al. Perioperative management of asplenic patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:807-13.
25. Jones P, Leder K, Woolley I et al. Postsplenectomy infection strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010;39:383-6.