



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hématologiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Existe-t-il un risque de perturbation de l'hémogramme lors d'un traitement par anti-IL6R ?

Deux modifications de l'hémogramme sont à surveiller sous anti-IL6R <sup>(1, 2)</sup> :

- La baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN) sous la barre des 1000 neutrophiles/mm<sup>3</sup> ;
- La baisse des plaquettes sous la barre des 100 000/mm<sup>3</sup>.

#### Neutropénie

- Dans les études cliniques, les neutropénies sont fréquentes sous anti-IL6R et surviennent souvent de façon précoce, dans les premiers mois de traitement et surtout les quatre à huit premières semaines de traitement (parfois dès le 5<sup>ème</sup> jour de traitement).
- Elles sont dose-dépendantes et le plus souvent transitoires.
- Leur survenue ne semble pas influencée par l'administration de méthotrexate (MTX).
- Leur fréquence semble plus élevée sous sarilumab 200 mg que sous tocilizumab, bien qu'aucune étude ne compare les 2 molécules.
- Aucune relation claire n'a été établie entre ces neutropénies et la survenue d'infections ou d'infections graves <sup>(1, 2)</sup>.
- L'origine de ces neutropénies reste inconnue. Des travaux suggèrent qu'il s'agirait plus d'une margination des polynucléaires neutrophiles que d'une atteinte des cellules souches médullaires <sup>(3)</sup>.

- Au cours des essais contrôlés et des phases d'extension en ouvert, la fréquence des neutropénies <2 000 neutrophiles/mm<sup>3</sup> 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 (placebo ou adalimumab). 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/mm<sup>3</sup> (grade 3), étaient plus rares. Leur fréquence a été estimée à 3,4% (contre 0,1% sous placebo) sous tocilizumab IV et 3,6% et 6,4% sous sarilumab (150 et 200 mg, respectivement) dans les essais contrôlés <sup>(4, 5)</sup>. Sous tocilizumab, dans les études d'extension, cette fréquence était de 4,8% (192 cas sur 4 002 patients, exposition globale de 12 293 patients-année PA) <sup>(6)</sup>. Des chiffres similaires ont été observés avec la forme sous-cutanée, dans l'étude BREVACTA comparant le tocilizumab sous-cutané (SC) au placebo <sup>(7)</sup>. Sous sarilumab, dans les études d'extension, la fréquence était plus élevée : 15% des patients en monothérapie et 13% des patients en association <sup>(8)</sup>.

- Les neutropénies majeures, inférieures à 500 PNN/mm<sup>3</sup> (grade 4), étaient exceptionnelles. Les données d'essais thérapeutiques tocilizumab 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-TNF<sup>(9)</sup>. Sous sarilumab, les fréquences des neutropénies profondes sont plus importantes : de 1,6% dans l'essai MONARCH à 5,1% et 7,8% sous sarilumab 150 mg et 200 mg dans l'essai MOBILITY<sup>(4, 5)</sup>. Dans les études d'extension, la fréquence des neutropénies sévères était de 0,7% sous tocilizumab et 1,1 à 1,6% sous sarilumab<sup>(8)</sup>.
- 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<sup>(9)</sup>.
  - Dans l'étude SUMMACTA comparant le tocilizumab SC au tocilizumab IV, les neutropénies >1 000 PNN/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>, grade 3 et 4), respectivement 2,9 et 3,2%<sup>(10)</sup>.
  - Dans l'étude d'extension du sarilumab étudiant l'incidence des neutropénies sur 7 ans, les neutropénies <1000 PNN/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 13% des patients en association au MTX et 15% des patients en monothérapie<sup>(8)</sup>. Elles étaient plus fréquentes au cours des 6 premiers mois. Elles se sont améliorées dans plus de 70% des cas malgré la poursuite du traitement. Elles n'étaient pas plus fréquentes en association au MTX.

### **Thrombopénie**

- Dans les études cliniques, les thrombopénies sont beaucoup plus rares que les neutropénies.
- Elles entraînent rarement l'arrêt du traitement.
- Elles n'ont jamais été associées à un risque hémorragique.

### **Tocilizumab**

- Une diminution des plaquettes sous le seuil de 100 000/mm<sup>3</sup> a été observée plus fréquemment sous tocilizumab (1,7% contre 1% dans les groupes témoins des essais)<sup>(1)</sup>. Dans l'étude ADACTA, la fréquence des thrombopénies de grade 1 (75 000 à 150 000/mm<sup>3</sup>) était de 9,3% sous tocilizumab contre seulement 3,1% sous adalimumab<sup>(11)</sup>. 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/mm<sup>3</sup>) et 0,3% pour les grades 4 (plaquettes <25 000/mm<sup>3</sup>)<sup>(6)</sup>.
- Tant chez l'adulte que chez l'enfant, aucune complication hémorragique n'a été observée chez les patients thrombopéniques<sup>(1)</sup>.
- 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/mm<sup>3</sup>) était respectivement de 8,6% et 9,4%. Une seule thrombopénie de grade 3 (25 000 à 50 000/mm<sup>3</sup>) ou 4 (plaquettes <25 000/mm<sup>3</sup>) a été observée dans le bras IV<sup>(10)</sup>.

**Sarilumab**

- Les données concernant le sarilumab proviennent des études d'extension, dans lesquelles la fréquence des thrombopénies  $<100\ 000/\text{mm}^3$  étaient de 2,8% en association au MTX et 1,3% en monothérapie <sup>(8)</sup>.

### En cas de perturbation de l'hémogramme, que faire avant d'initier un traitement par anti-IL6R ?

- En cas d'anomalies de l'hémogramme avant le début du traitement, il convient d'en faire le bilan étiologique.
- Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant initiation d'un anti-IL6R. Les RCP du tocilizumab et du sarilumab proposent les seuils d'instauration suivants <sup>(1, 2)</sup> :

Molécule	Seuil	Recommandation
<b>Tocilizumab</b>	Neutrophiles $<2\ 000/\text{mm}^3$	L'instauration n'est pas recommandée.
	Plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$	L'instauration doit être envisagée avec précaution.
<b>Sarilumab</b>	Neutrophiles $<2\ 000/\text{mm}^3$	L'instauration n'est pas recommandée.
	Plaquettes $< 150\ 000/\text{mm}^3$	L'instauration n'est pas recommandée.

### Quand rechercher une anomalie hématologique chez un patient traité par anti-IL6R ?

- Sous anti-IL6R, un hémogramme doit être pratiqué entre la 4<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement <sup>(1)</sup>. Il doit être renouvelé au cours de la surveillance biologique habituelle selon la pathologie sous-jacente et les traitements associés (par exemple le MTX) <sup>(1, 2)</sup>.
- Pour le tocilizumab, chez les patients atteints d'AJIs et d'AJIp, les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés lors de la 2<sup>ème</sup> perfusion, et par la suite conformément aux bonnes pratiques cliniques.

### A quels signes d'appel faut-il particulièrement être attentif sous anti-IL6R ?

- L'apparition d'une fièvre ou de signes d'infection doit faire évoquer une neutropénie.
- 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.
- ▶ **Un hémogramme doit être prescrit dans tous les cas. 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 de normalité de ces derniers.

### En pratique, quelle conduite à tenir en cas de neutropénie ou de thrombopénie sous anti-IL6R ?

- En cas d'anomalie de l'hémogramme, un contrôle de celui-ci devra être effectué pour confirmer l'anomalie hématologique. Vérifier la réalité de la neutropénie en s'assurant de sa réalisation non à jeun ou après un exercice physique (rôle de l'IL6 sur la démargination).
- En cas de cytopénie, il convient aussi de s'assurer qu'elle n'est pas d'une autre origine.
- Face à une neutropénie ( $<2\ 000/\text{mm}^3$ ) ou d'une thrombopénie ( $<100\ 000/\text{mm}^3$ ) apparues aux posologies usuelles (sarilumab SC 200 mg/2 semaines, tocilizumab SC 162 mg/semaine ou tocilizumab IV 8 mg/kg), nous préconisons <sup>(1, 2)</sup> :

Paramètre biologique (cellules/mm <sup>3</sup> )	Recommandation
PNN $>1000$ Plaquettes $>100\ 000$	Maintien de l'anti-IL6R à la même posologie. Surveillance de la NFS jusqu'à stabilisation.
PNN entre 500 et 1 000 Plaquettes entre 50 000 et 100 000	Interrompre le traitement. Surveillance de la NFS jusqu'à stabilisation. <ul style="list-style-type: none"> <li>Reprise possible si : <ul style="list-style-type: none"> <li>- PNN <math>&gt;1\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>- Plaquettes <math>&gt;100\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> </ul> </li> <li>Reprise du : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarilumab à 150 mg/2 semaines.</li> <li>- Tocilizumab IV à 4 mg/kg.</li> <li>- Tocilizumab SC à 1 injection /2 semaines.</li> </ul> </li> <li>Ré-augmentation de dose possible si maintien pendant plus de 2 mois et reprise d'activité de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- PNN <math>&gt;1\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>- Plaquettes <math>&gt;100\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> </ul> </li> </ul>
PNN $<500$ Plaquettes $<50\ 000$ et 100 000	Arrêt du traitement si aucune autre cause favorisante identifiée et traitée.



Dans ce contexte, il faut toujours être attentif à la coprescription de médicaments hématotoxiques, en particulier le MTX. Cependant, les études cliniques n'ont pas montré de fréquence de survenue d'anomalies hématologiques plus fréquente en association que MTX.

A noter :

Dans l'AJIs ou l'AJIp, de nombreuses situations pathologiques pouvant influencer les paramètres biologiques, la décision d'interrompre le traitement par tocilizumab en raison d'une anomalie des paramètres biologiques doit être basée sur l'évaluation médicale au cas par cas des patients <sup>(1)</sup>.

## Quid des lymphomes ?

- Le risque de lymphome est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (2 à 3 fois celui de la population générale). Ce risque est corrélé à l'activité « cumulée » de la maladie et se voit surtout dans les formes actives et sévères. A ce jour, il n'a pas été prouvé que les traitements de fond utilisés dans la PR pourraient augmenter ce risque, ou même le réduire par un meilleur contrôle de la maladie. Cela ne sera possible que si le recul et le nombre de patients traités sont suffisamment importants pour avoir une idée de l'effet de certains biomédicaments.
- Pour les anti-IL6R, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes et de lymphome après une exposition à ces traitements. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours.
- A noter que le tocilizumab est indiqué dans le syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévères liées à certaines thérapeutiques des hémopathies (traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)). Il a par ailleurs été utilisé dans le syndrome de relargage de cytokines liés à d'autres thérapeutiques ainsi que dans les GVH au cours de certaines hémopathies.
- En cas de lymphome ou d'antécédent de lymphome, au cours de la PR, la molécule de choix reste le rituximab.

### Tocilizumab

- Une analyse poolée des données de 5 essais de phase III a comparé le risque de lymphome malin non-Hodgkinien chez les patients PR traités par tocilizumab à celui de la population générale. Les risques étaient de SIR = 1,17 (0,38-2,73) en prenant la base américaine SEER comme référence, et SIR = 2,79 (0,90-6,51) en prenant la base mondiale GLOBOCAN comme référence. Le risque le plus élevé était pour les patients non-américains SIR = 3,98 (1,07-10,18) en prenant la base mondiale GLOBOCAN comme référence <sup>(12)</sup>. Dans une analyse poolée des registres européens, 6 cas de lymphomes ont été rapportés sous tocilizumab, avec une incidence de 177 (57-413) pour 100 000 patients-année (PA), comparativement à 89 (79-100) et 81 (70-94) pour 100 000 PA pour les patients naïfs de biologiques et sous anti-TNF <sup>(13)</sup>.

### Sarilumab

- A ce jour aucune donnée n'est disponible sur le sarilumab.

## Cas des MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

- Il n'existe **pas d'argument pour suggérer que les anti-IL6R puissent augmenter le risque de transformation d'une MGUS en myélome**, ni qu'ils pourraient induire des gammopathies. Au contraire, des traitements anti-IL6R (le tocilizumab) ont été proposés dans le traitement des myélomes à haut risque de progression, et les résultats des études suggèrent soit un effet neutre soit qu'ils pourraient retarder l'évolution vers un myélome symptomatique <sup>(14)</sup>. Cependant, aucune donnée n'est disponible avec le tocilizumab ou le sarilumab.

● **En pratique, en l'absence de données et de façon pragmatique, on propose de distinguer différentes situations :**

- 1- **En cas de gammopathie monoclonale minime** : immunoglobuline monoclonale <1 g/l ou uniquement détectable sur l'immunofixation des protéines plasmatiques :
  - S'assurer de l'absence d'hémopathie.
  - En l'absence d'hémopathie, le traitement anti-IL6R peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
  
- 2- **En cas de gammopathie monoclonale détectable** à l'électrophorèse des protéines plasmatiques ou >1 g/l, on peut schématiquement dégager 2 cas de figure :
  - a) Si la gammopathie est une MGUS connue et stable :
    - Le traitement anti-IL6R peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
  
  - b) Si la gammopathie est découverte lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité :
    - Il est indispensable de faire un bilan à la recherche d'un myélome multiple ou d'un lymphome.
    - Si cette recherche s'avère négative, un traitement anti-IL6R peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

**Dans tous les cas, la progression de la gammopathie et/ou l'apparition d'une anomalie associée (baisse des autres immunoglobulines, cytopénie, protéinurie...) justifie l'arrêt du traitement anti-IL6R et des explorations complémentaires à la recherche d'un myélome ou d'un lymphome.**

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
3. Omata Y, Nakamura I, Matsui T et al. Neutropenia induced by anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):582.
4. Burmester GR, Lin Y, Patel R et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:840-47.
5. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1424-37.
6. 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.
7. 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.
8. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 15. [Epub ahead of print]
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. 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 (SUMMATA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:69-74.
11. 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.
12. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open*. 2016;2(1):e000213.
13. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2025-30.
14. Brighton TA, Khot A, Harrison SJ et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Siltuximab in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2019;25:3772-75.