



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologies iléo-coliques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Comme d'autres biomédicaments, les anti-IL6R augmentent le risque d'événements infectieux.

- Parmi ceux-ci figurent des cas de **diverticulite**, avec une fréquence cependant très inférieure à celle des infections des voies respiratoires supérieures. La diverticulite fait en effet partie des événements classés comme « peu fréquents » (fréquence $>1/1\ 000$, mais $<1/100$) ⁽¹⁾.

Plus rarement encore, certaines diverticulites ont donné lieu à des complications, parfois fatales, à type de **péritonites purulentes généralisées, perforations intestinales (majoritairement dans le colon), fistules ou abcès**.

- Pendant les 6 mois des études cliniques contrôlées, le taux global de perforations gastro-intestinales a été de 0,26 événement pour 100 patients-année (PA) sous tocilizumab ⁽¹⁾. Dans la population exposée à long terme, le taux global de perforations gastro-intestinales a été de 0,28 événement pour 100 PA.

Pendant la période contrôlée des essais versus placebo, un patient recevant le traitement par sarilumab a présenté une perforation gastro-intestinale soit 0,11 événement pour 100 PA. Dans les données de sécurité à long terme, le taux de perforations gastro-intestinales était de 0,14 événement pour 100 PA ⁽²⁾.

- L'incidence des perforations intestinales basses, évaluée par la FDA à partir du programme de développement clinique du tocilizumab, était de 0,15 événement/100 PA ⁽³⁾. Une mise à jour des données de tolérance observée dans les extensions des essais pivots tocilizumab (12 293 PA) montre un taux de perforations gastro-intestinales de 0,2/100 PA ⁽⁴⁾. Ce taux est superposable à celui observé dans deux bases de données nord-américaines de patients ayant une PR : 0,47/100 PA sous biologiques seuls et 1,12/100 PA sous biologiques et corticoïdes pour United Health Care Database ⁽⁵⁾, et 0,17/100 PA pour MarketScan Database ⁽⁶⁾. La prolongation de l'analyse des données de MarketScan Database, associée à celles de Medicare, montre une stabilité de l'incidence de ces événements (0,155/100 PA), avec une augmentation des perforations intestinales basses comparativement aux anti-TNF (HR=2,51 ; IC95% 1,31-4,80), ce qui donne une très faible augmentation du risque absolu d'environ 1/1 000 patients traités ⁽⁷⁾.

Parmi les 3 358 patients traités par sarilumab dans l'ensemble des essais, 9 patients ont présenté une perforation gastro-intestinale (3 hautes et 6 basses), donnant un taux d'incidence total de 0,1 pour 100 PA. Six des patients étaient traités concomitamment par corticoïdes et 7 par AINS. Il n'y a pas eu de perforations dans le groupe de patients en monothérapie. Aucun des patients avec antécédent de diverticulite n'a présenté d'effet indésirable gastro-intestinal ⁽⁸⁾.

- Une étude, récemment publiée, a étudié la survenue de perforations digestives basses dans le registre RABBIT ⁽⁹⁾. Parmi les 13 310 patients atteints de PR, 141 épisodes digestifs sérieux ont été identifiés, dont 37 perforations basses (32 du colon/sigmoïde) sur 53 972 PA. Seuls 2 patients avaient un antécédent de diverticulite. Le risque de perforation était associé à l'âge, la prise de corticoïdes et

d'AINS, ainsi qu'à un traitement par tocilizumab. L'incidence des perforations intestinales basses sous tocilizumab était de 0,27/100 PA et de 0,02-0,06/100 PA avec les autres traitements. Comparativement aux DMARDs conventionnels synthétiques, l'exposition au tocilizumab était associée à un risque 4,5 fois plus élevé de perforations basses (IC 95% 2,01-9,99). Quatre des 11 patients sous tocilizumab ne présentaient aucune manifestation clinique classique de perforations, et 5/11 sont décédés suite à cet épisode ⁽⁹⁾.

- Une étude récente des bases de données MEDICARE a confirmé que le risque de diverticulite était plus élevé dans la vraie vie sous tocilizumab versus anti-TNF avec un Hazard ratio estimé à 2,34 (IC95% 1,64-3,34). La différence était également significative versus l'abatacept en poolant les infections digestives avec les autres infections bactériennes notamment sévères ⁽¹⁰⁾.
- Il faut rappeler que dans la population générale, le risque de ces complications est augmenté par les traitements AINS ⁽¹¹⁾ et plus spécifiquement dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les corticoïdes sont souvent co-prescrits ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Les deux études de bases de données américaines ont montré que le risque de perforation gastro-intestinale dans la PR était lié avant tout à un antécédent connu de diverticulite (et pas de diverticulose) et à la prise de corticoïdes, et non à la prise de traitement de fond (synthétiques ou biologiques, majoritairement des anti-TNF) ; les AINS sont également impliqués dans les complications mécaniques (perforation, hémorragie) de la diverticulose ^(4, 5).

Que faire avant le traitement par anti-IL6R en cas d'antécédent de pathologie iléo-colique ?

- Rechercher systématiquement par l'interrogatoire la notion de diverticulite connue, avec en particulier des épisodes infectieux, ou de perforation/hémorragie.
- Prévenir tous les patients de ce risque en leur demandant de consulter rapidement en cas de douleurs abdominales, de saignement digestif, de troubles du transit, en particulier avec fièvre. Les patients doivent d'emblée attirer l'attention de leur médecin sur leur traitement par tocilizumab ou sarilumab ^(1, 2).
- Prévenir le médecin traitant en lui faisant remettre par l'intermédiaire du patient (ou toute autre voie) le guide pratique destiné aux médecins et pharmaciens ; celui-ci attire l'attention des médecins sur le risque de diverticulite et de complications, le fait que **les signes infectieux classiques (fièvre, augmentation de la CRP) peuvent être masqués par le traitement par les anti-IL6R**, et que tout retard à la mise en route du traitement adapté peut-être préjudiciable au patient.
- Chez les patients aux antécédents de diverticulite :
 - Il faut reconsidérer la balance bénéfique/risque du traitement. Dans ce cas, une discussion avec le gastro-entérologue, le chirurgien digestif et le médecin traitant peut être utile.
 - Il faut prendre en compte les situations augmentant le risque de perforation telles qu'un diabète mal équilibré, une corticothérapie et la prise d'AINS.
 - Il faut savoir envisager une chirurgie de résection sigmoïdienne en cas d'antécédent de sigmoïdite diverticulaire. Habituellement, une telle chirurgie n'est indiquée qu'en cas d'âge <50 ans, ou survenue de poussées récidivantes. L'introduction d'un traitement par anti-IL6R doit donc faire reconsidérer cette position, et proposer une intervention préventive, voir dès la 1^{ère} poussée.

- Il faut particulièrement insister sur l'information et l'éducation du patient et du médecin traitant comme décrit ci-dessus.
- Au final, la prudence s'impose dans l'utilisation des anti-IL6R chez les patients ayant un antécédent d'ulcération digestive ou de diverticulite.

Quels sont les signes d'appel d'une pathologie iléo-colique ?

Lors du suivi des patients sous anti-IL6R, on vérifiera l'absence de tout nouveau signe fonctionnel et physique abdominal en ayant bien à l'esprit que les signes infectieux classiques (fièvre, augmentation de la CRP) peuvent être masqués par le traitement par anti-IL6R. En cas de doute, on suspendra le traitement en attendant un avis spécialisé.

Conduite à tenir en cas de découverte d'une pathologie iléo-colique

En cas de signe fonctionnel abdominal, suspendre le traitement et confier le patient au gastro-entérologue. Cette prise en charge spécialisée devra être assurée dans des délais très courts en cas de fièvre, sang, anomalie de l'examen abdominal. La conduite diagnostique et thérapeutique initiale sera déterminée par le gastro-entérologue suivant les recommandations nationales ⁽¹⁶⁾ puis par le médecin traitant en l'absence de complication.

Quand reprendre le traitement par anti-IL6R ?

En cas de diverticulite sous tocilizumab ou sarilumab, qu'elle soit ou non compliquée de perforation, les données disponibles sont insuffisantes pour recommander la reprise du traitement par tocilizumab ou sarilumab. Une chirurgie de résection doit être envisagée pour reprendre le traitement, mais les autres options thérapeutiques devront aussi être prises en considération.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
3. FDA. Actemra (tocilizumab) for Rheumatoid Arthritis. FDA Perspective. Arthritis Advisory Committee, July 29 2008.
4. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
5. Curtis JR, Xie F, Chen L et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:346-51.
6. Curtis JR, Lanus A, John A et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1819-28.
7. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics. *Arthritis Rheumatol* 2016 May 23. [Epub ahead of print]
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. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2016 Jul 12. [Epub ahead of print]
10. Pawar A, Desai RJ, Solomon DH et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:456-64.
11. Laine L, Connors LG, Reicin A et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288-92.
12. Mpofu S, Mpofu CM, Hutchinson D et al. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis* 2004;63:588-90.
13. Hutchinson D, Lynch M. Sigmoid diverticular abscess perforation in 2 patients with rheumatoid arthritis treated with high dose corticosteroids. A cautionary tale. *J Rheumatol* 2001;28:1935-6.
14. Durieux S, Rozenberg S, Bourgeois P [Complications of colonic diverticular disease during rheumatoid polyarthritis: 7 cases]. *Rev Med Interne* 1999;20:50-3.
15. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H. Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 1995;22:2214-7.
16. SNFGE. Recommandations. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:3S5-3S10. http://www.snfge.asso.fr/O1Bibliotheque/OD-Pratiques-cliniques/reco_diverticulite-2007.pdf