

Toxicité hépatique des anti TNF α

1

Alternatives thérapeutiques

Infliximab

2

- Anticorps monoclonal anti TNF- α * (AMM **1998** aux USA)
- REMICADE, INFLECTRA, REMSIMA et FLIXABI
- Puissante activité antiinflammatoire
- Indiqué dans :
 - ✦ Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte en association avec le méthotrexate
 - ✦ Maladie de Crohn
 - ✦ Rectocolite hémorragique
 - ✦ Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte
 - ✦ Rhumatisme psoriasique chez l'adulte
 - ✦ Psoriasis chez l'adulte
- Administration aux semaines 2 et 6 après 1^{ère} perfusion puis toutes les 8 semaines

4 types de toxicité hépatique avec l'infliximab

1) Augmentation des transaminases

4

- Survenant **après 2 à 5 perfusions**
- Le plus souvent **transitoires et asymptomatiques**
- Mais parfois augmentant progressivement à chaque perfusion nécessitant un arrêt du traitement
- (Phosphatases alcalines également augmentées, mais à un moindre degré)
- Progression vers un ictère, mais généralement régression des symptômes en 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement

2) Hépatite auto-immune

5

- **Apparition d'anticorps antinucléaires** (ANA, SMA et anti-ADNs) chez un grand nombre de patients
- Complications apparaissant **après 6 mois ou plus** de traitement et généralement symptomatiques
- Habituellement **amélioration après arrêt de l'infliximab et prise de corticoïdes**
- Mais hépatite sévère, parfois mortelle ou nécessitant une transplantation hépatique en urgence

3) Hépatite cholestatique

6

- Début rapide de **quelques jours à 24 semaines** après la mise en route du traitement
- Symptômes incluent **ictère et prurit**
- Biopsie hépatique montre une cholestase avec une légère inflammation
- Pas d'anticorps ni de caractéristiques immuno-allergiques
- Régression spontanée avec la poursuite du traitement

4) Réactivation d'une infection chronique à l'hépatite B

7

- Réactivation qui peut être sévère
- Taux de mortalité d'au moins 10%
- Cliniquement silencieux avant une augmentation des marqueurs 2 à 6 mois plus tard

* Les anti TNF α n'ont pas d'effet sur le virus de l'hépatite C et peuvent être utilisés chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique

Alternatives thérapeutiques à l'infliximab en cas d'atteinte hépatique

Etanercept

9

- ENBREL, BENEPALI, ERELZI (AMM aux USA **1998**)
- Indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis en plaques
- 25 mg en SC 2 fois/semaine
- Sur le plan hépatique :
 - ✦ Élévation des enzymes hépatiques peu fréquente, asymptomatique, transitoire ne nécessitant pas de modification de doses
 - ✦ Rares hépatites auto-immunes → arrêt etanercept + corticothérapie
 - ✦ Réactivation du virus de l'hépatite B <1%
- Pas de réaction croisée entre infliximab et etanercept

Apremilast

10

- Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE-4) et immunomodulateur
- OTEZLA (AMM aux USA en **2014**)
- Indiqué dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis
- 30 mg matin et soir par **voie orale**
- Sur le plan hépatique :
 - ✦ **Augmentation des transaminases** rapportée chez 0,4% des patients *versus* 0,2% dans le groupe *placebo* (mécanisme inconnu) asymptomatique
 - ✦ Réactivation du virus de l'hépatite B

Secukinumab

11

- Anticorps monoclonal, immunosuppresseur sélectif, inhibiteur d'interleukine 17A (cytokine pro-inflammatoire)
- **COSENTYX** (AMM aux USA **2015**)
- Indiqué dans psoriasis en plaques modéré à sévère, rhumatisme psoriasique seul ou en association avec MTX, spondylarthrite ankylosante
- Administration de 150 mg en SC :
 - ✦ Initiation : S0, S1, S2, S3 et S4
 - ✦ Entretien : 1 fois/mois
- Sur le plan hépatique:
 - ✦ **Pas plus d'élévation des transaminases qu'avec le *placebo***
 - ✦ Hépatotoxicité non démontrée
 - ✦ Mais possible réactivation du virus de l'hépatite B

Ustekinumab

12

- Anticorps monoclonal, immunosuppresseur inhibiteur d'interleukine 12 et 23
- **STELARA** (AMM aux USA en **2010**)
- Indiqué dans psoriasis sévère, rhumatisme psoriasique et maladie de Crohn
- Administration de 45 mg (90 mg si > 100 kg) à J0 puis à 4 semaines et ensuite toutes les 12 semaines
- Sur le plan hépatique:
 - ✦ Augmentations faibles à modérées des transaminases chez 0,5 à 1,4% des patients qui régressent sans nécessité d'arrêter le traitement
 - ✦ Rares réactivations du virus de l'hépatite B

Conclusion

13

- Selon les données actuellement disponibles
- **Peu d'hépatotoxicité** avec etanercept, apremilast, secukinumab et ustekinumab
- Mais tous peuvent être à l'origine d'une :
 - ✦ Hépatite auto-immune
 - ✦ Réactivation du virus de l'hépatite B