

# TRAITEMENTS ANTI-TNF ALPHA et suivi de la tolérance

---

## Fiches pratiques

élaborées par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI),  
Section de la Société Française de Rhumatologie (SFR)

**Mise à jour décembre 2010**

Thao Pham, Hervé Bachelez, Jean-Marie Berthelot, Jacques Blacher, Yoram Bouhnik, Pascal Claudepierre, Arnaud Constantin, Bruno Fautrel, Philippe Gaudin, Vincent Goeb, Laure Gossec, Philippe Goupille, Séverine Guillaume, Eric Hachulla, Isabelle Huet, Denis Jullien, Odile Launay, Marc Lemann†, Jean-François Maillefert, Jean-Pierre Marolleau, Valérie Martinez, Charles Masson, Jacques Morel, Luc Mouthon, Stanislas Pol, Xavier Puéchal, Pascal Richette, Alain Saraux, Thierry Schaefferbeke, Martin Soubrier, Anne Sudre, Tu Tran, Olivier Vittecoq, Daniel Wendling, Xavier Mariette, Jean Sibilia.

Avec le soutien institutionnel des Laboratoires  
Abbott, Pfizer, Schering-Plough et UCB Pharma.

# ÉDITORIAL

Voici la 3<sup>ème</sup> édition des fiches CRI consacrées aux anti-TNF $\alpha$ , fiches plusieurs fois mises à jour pour être au plus près de l'actualité scientifique, intégrer les dernières données de tolérance et de pharmacovigilance disponibles et prendre en compte le développement ou la mise à disposition de nouvelles molécules comme le certolizumab et le golimumab.

Nous avons, pour cette nouvelle édition, renforcé et systématisé le travail avec des experts d'autres spécialités dont l'avis nous est chaque jour plus précieux et utile pour mieux comprendre et mieux gérer la tolérance des biothérapies.

Plusieurs nouvelles fiches ont également été créées et abordent la gestion des réactions paradoxales observées sous anti-TNF $\alpha$ , la prescription des anti-TNF $\alpha$  dans l'arthrite juvénile idiopathique et d'autres indications que les rhumatismes inflammatoires chroniques, et des points clés à aborder avec les patients.

Comme pour les versions précédentes, ces fiches seront disponibles à la fois sous la forme de ce numéro hors série de *La Revue du Rhumatisme* et d'un supplément en anglais de *Joint Bone Spine* qui permettra de diffuser ce travail à l'international, mais également de fiches téléchargeables sur le site du CRI ([www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)) (et peut-être bientôt en application iPhone®).

Désormais classiques, des codes couleurs vous permettent par ailleurs de différencier toujours aussi aisément le niveau de preuves des données présentées et des recommandations émises sur chacune de ces fiches reposant sur la littérature, la médecine basée sur les preuves, les recommandations officielles, et les avis de nos experts.

Vous souhaitant à tous une lecture constructive.

Xavier Mariette, Thao Pham et Jean Sibilia, coordonnateurs pour l'ensemble des experts.

Nous espérons que ces fiches vont devenir l'outil de toutes les disciplines utilisatrices des anti-TNF $\alpha$ . Pour cela, nous avons, par des liens amicaux, essayé d'associer les sociétés savantes de Rhumatologie, Dermatologie, et Gastro-entérologie et fait appel à de nouveaux experts. Parmi eux, notre ami Marc Lemann, président du GETAID, qui soutenait avec plein d'enthousiasme cette nouvelle union... Que cette actualisation des fiches CRI 2010 lui soit dédiée car c'était un grand « bonhomme » de la médecine française... Ceux qui l'ont cotoyé garderont toujours l'image de son dynamisme et de son intelligence pétillante ! Merci Marc.

**Les membres du comité d'experts du CRI :**

Thao Pham (1), Hervé Bachelez (2), Jean-Marie Berthelot (3), Jacques Blacher (4), Yoram Bouhnik (5), Pascal Claudepierre (6), Arnaud Constantin (7), Bruno Fautrel (8), Philippe Gaudin (9), Vincent Goeb (10), Laure Gossec (11), Philippe Goupille (12), Séverine Guillaume (13), Eric Hachulla (14), Isabelle Huet (15), Denis Jullien (16), Odile Launay (17), Marc Lemann† (18), Jean-François Maillfert (19), Jean-Pierre Marolleau (20), Valérie Martinez (21), Charles Masson (22), Jacques Morel (23), Luc Mouthon (24), Stanislas Pol (25), Xavier Puéchal (26), Pascal Richette (27), Alain Saraux (28), Thierry Schaeffer (29), Martin Soubrier (30), Anne Sudre (9), Tu Tran (13), Olivier Vittecoq (10), Daniel Wendling (31), Xavier Mariette (32), Jean Sibilia (33).

Les rédacteurs et coordonnateurs de ces fiches ont perçu des honoraires de l'agence Raison de Santé pour l'élaboration de celles-ci.

(1) Service de Rhumatologie, CHU Conception, Marseille. (2) Service de Dermatologie, CHU Saint-Louis, Paris. (3) Service de Rhumatologie, CHU Hôtel-Dieu, Nantes. (4) Service de Cardiologie, CHU Hôtel-Dieu, Paris. (5) Service de Gastro-entérologie, MICI et Assistance Nutritive, CHU Hôpital Beaujon. (6) Service de Rhumatologie, CHU Henri Mondor, Créteil. (7) Service de Rhumatologie, CHU Purpan, Toulouse. (8) Service de Rhumatologie, CHU Pitié-salpêtrière, Paris. (9) Service de Rhumatologie, CHU Grenoble, Grenoble. (10) Service de Rhumatologie, CHU Bois-Guillaume, Rouen. (11) Service de Rhumatologie, CHU Cochin, Paris. (12) Service de Rhumatologie, CHU Trousseau, Tours. (13) Service de Pédiatrie Générale et Rhumatologie Pédiatrique, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. (14) Service de Médecine Interne, CHU Hôpital Claude Huriez, Lille. (15) Service de Pneumologie, CHU Pitié-salpêtrière, Paris. (16) Service de Dermato-vénérologie, CHU Edouard Herriot, Lyon. (17) Service d'Infectiologie, CHU Cochin, Paris. (18) Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Saint-Louis, Paris. (19) Service de Rhumatologie, CHU Dijon, Dijon. (20) Service d'Hématologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens. (21) Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Hôpital Antoine Bécère, Clamart. (22) Service de Rhumatologie, CHU Angers, Angers. (23) Service d'Immuno-Rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier. (24) Service de Médecine Interne, CHU Cochin, Paris. (25) Unité d'Hépatologie, CHU Cochin, Paris. (26) Service de Rhumatologie, CH Le Mans, Le Mans. (27) Service de Rhumatologie, CHU Lariboisière, Paris. (28) Service de Rhumatologie, CHU Cavale-Blanche, Brest. (29) Service de Rhumatologie, CHU Pellegrin, Bordeaux. (30) Service de Rhumatologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand. (31) Service de Rhumatologie, CHU Jean Minjot, Besançon. (32) Service de Rhumatologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. (33) Service de Rhumatologie, CHU Haute-pierre, Strasbourg.

En fonction des publications disponibles, chacune des prises en charge recommandées a par ailleurs été classée selon son niveau de preuves :

- niveau de preuves I : Evidence Based Medicine
- niveau de preuves II : Recommandations officielles
- niveau de preuves III : Avis des experts

sur la base de la littérature disponible et de notre expérience personnelle dans le maniement de ces biothérapies.

# SOMMAIRE

## Polyarthrite rhumatoïde

<b>Bilan Pré-thérapeutique</b>	p.13
<b>Pathologies : que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de...</b>	
● Affection hématologique autre qu'un lymphome ?	p.15
● Maladie cardiovasculaire (hors insuffisance cardiaque) ?	p.25
● Insuffisance cardiaque ?	p.35
● Infections bactérienne, opportuniste ou fongique ?	p.39
● Tuberculose ?	p.47
● Infection virale aiguë ou chronique ?	p.54
● Intolérance systémique et réactions cutanées ?	p.64
● Lymphome ?	p.70
● Néoplasie solide ?	p.76
● Pathologie auto-immune (lupus induit, démyélinisation...) ?	p.100
● Pathologie pulmonaire de type BPCO, DDB ou interstitielle ?	p.106
● Réactions paradoxales ?	p.111
● Vascularite ?	p.117
<b>Situations cliniques : conduite à tenir en cas de...</b>	
● Associations médicamenteuses	p.121
● Chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes	p.129
● Cure thermale	p.138
● Grossesse	p.141
● Situations particulières : dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie	p.149
● Sujet âgé	p.155
● Vaccination	p.160
● Voyage	p.163
<b>Exemple de lettre d'information du...</b>	
● Rhumatologue traitant	p.164
● Médecin traitant	p.168
<b>Information pour le patient PR</b>	p.172
<b>Utilisation des anti-TNF<math>\alpha</math> dans...</b>	
● L'arthrite juvénile idiopathique	p.176
● Autres indications	p.189



## Bilan pré-thérapeutique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à rechercher systématiquement les principales contre-indications et précautions d'emploi aux traitements anti-TNF $\alpha$ . Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

**À l'interrogatoire**, vérifier l'absence de :

- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), oesophagite)
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse

**À l'examen clinique**, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée
- Signes d'auto-immunité
- Signes d'affection démyélinisante
- Signes broncho-pulmonaires

### Les vaccinations

- On proposera une mise à jour des vaccinations
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination anti-grippale saisonnière.

### Les examens complémentaires à demander en première intention

- Hémogramme
- Électrophorèse des protéines sériques
- Transaminases

- Sérologies hépatites B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et C et, avec accord du patient, sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)
- Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
- Radiographie de thorax
- Intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (Tubertest®) ou QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®

**Sur les examens complémentaires**, vérifier l'absence de :

- Cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme
- Gammopathie monoclonale ou hypogammaglobulinémie
- Cytolyse hépatique
- Infection virale chronique active
- Anomalies de la radiographie de thorax
- Vérifier que l'induration lue 48 à 72 heures après l'intradermoréaction est < 5 mm ou la négativité du test QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®.

En présence de l'un de ces signes, situations et/ou pathologies, se référer aux fiches pratiques correspondantes avant toute instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ .



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une affection hématologique autre qu'un lymphome ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'affection hématologique ?

Dans le RCP (Résumé des Caractéristiques Produit) des anti-TNF $\alpha$ , il n'existe aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant les patients aux antécédents d'affections hématologiques. Dans les recommandations 2008 de l'American College of Rheumatology (ACR), les anti-TNF $\alpha$  sont contre-indiqués chez les patients aux antécédents de syndrome lymphoprolifératif diagnostiqué et/ou traité dans les 5 ans précédents (1). Les recommandations EULAR 2010 ne font état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez les patients aux antécédents d'affections hématologiques (2). Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui a initialement été identifiée sur sa capacité à induire la nécrose hémorragique rapide de tumeurs dans des conditions expérimentales. Les données issues de la recherche fondamentale et de la recherche clinique ont par la suite mis en évidence le rôle ambivalent du TNF $\alpha$ , exerçant un effet anti-tumoral dans certaines conditions ou pro-tumoral dans d'autres, pouvant ainsi représenter un outil ou une cible thérapeutique (3, 4). Cette ambivalence du rôle du TNF $\alpha$  et de l'impact potentiel des anti-TNF $\alpha$ , que ce soit dans le cadre des tumeurs solides ou des affections hématologiques, nous conduit à envisager successivement l'impact d'un ou d'antécédent(s) personnel(s) des différents types d'affections hématologiques, hors lymphomes.

#### ● Les leucémies aiguës

Le rôle du TNF $\alpha$  est controversé dans les leucémies, car le TNF $\alpha$  peut exercer dans certaines conditions un effet cytotoxique sur les cellules leucémiques (5), alors qu'il a été démontré qu'il pouvait entraîner une prolifération clonale leucémique dans un modèle d'anémie de Fanconi (6). Des cas isolés de leucémies aiguës ont été rapportés chez des patients exposés à un anti-TNF $\alpha$ , dans le cadre d'affections rhumatologiques ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (7-10). Les données issues d'un programme international de pharmacovigilance, arrêtées au mois de novembre 2006, font état de 125 cas de leucémies rapportés chez des patients exposés à un traitement anti-TNF $\alpha$ , dont 25 cas de leucémies sans autre précision, 12 cas de leucémies aiguës sans autre précision, 40 cas de leucémies myéloïdes (qualifiées d'aiguës dans 12 cas), 32 cas de leucémies lymphocytaires (qualifiées d'aiguës dans 1 cas) et 2 cas de leucémies aiguës mégacaryocytaires (11), sans qu'il soit possible de mettre en évidence un sur-risque par rapport à une population non traitée. L'efficacité d'un traitement par infliximab a été évaluée chez 21 patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes, ayant justifié d'une greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, compliquée d'une forme aiguë et réfractaire de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Le traitement par infliximab s'est accompagné d'une réponse complète de

la GVHD chez 13/21 patients (62%), sans rechute de l'affection hématologique maligne initiale, au prix d'une augmentation de la fréquence des infections, fongiques notamment (12). L'efficacité d'un traitement par étanercept, combiné à du tacrolimus et à de la méthylprednisolone, a été évalué chez 20 patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes, ayant justifié d'une greffe allogénique, compliquée d'une forme aiguë de GVHD. Le traitement par étanercept s'est accompagné d'une réponse complète de la GVHD chez 15/20 patients (75%) à 4 semaines, avec une survie sans rechute de l'affection hématologique maligne initiale chez 10/20 patients (50%) à l'issue d'une durée médiane de 2 ans de suivi. Sur les 10 patients décédés, 3 sont décédés d'une rechute de l'affection hématologique maligne initiale, 4 d'une progression de la GVHD ou de ses complications, 3 d'une infection fongique (13).

**Au vu de ces données**, il n'est pas possible d'affirmer un lien de causalité entre leucémies aiguës et l'exposition aux anti-TNF $\alpha$  (11) ou de tirer une conclusion sur l'impact d'un traitement anti-TNF $\alpha$  sur le risque de rechute chez un patient ayant un antécédent de leucémie aiguë (12, 13). Par ailleurs, les résultats encourageants des anti-TNF $\alpha$  sur les formes graves de GVHD pourraient suggérer la réalisation d'études contrôlées dans cette indication.

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, un antécédent récent (moins de 5 ans) de leucémie aiguë doit demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF $\alpha$ . Toute décision de traitement anti-TNF $\alpha$  chez un patient ayant un antécédent de leucémie aiguë doit être prise en concertation avec un hématologue.

#### ● Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

##### • Myélome multiple

L'impact d'un traitement par étanercept a été évalué chez 10 patients atteints d'un myélome multiple réfractaire. Le traitement par étanercept ne s'est traduit par aucune réponse objective. La maladie s'est aggravée chez 4 patients, avec une augmentation des concentrations plasmatiques de TNF $\alpha$  au cours du traitement par étanercept (14, 15).

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, un myélome multiple doit demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF $\alpha$ .

##### • Macroglobulinémie de Waldenström

**Par analogie au myélome multiple**, une macroglobulinémie de Waldenström doit demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF $\alpha$ .

##### • Leucémies lymphoïdes chroniques

Certains travaux ont identifié le TNF $\alpha$  comme un médiateur de la transformation en lymphome de certaines leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). Dans ce contexte, le TNF $\alpha$  sérique apparaît comme un facteur prédictif de la mortalité, indépendamment du stade de la maladie et des autres marqueurs biologiques (16). L'impact d'un traitement par étanercept a été évalué dans le cadre d'une étude pilote ayant notamment concerné 8 patients atteints de LLC réfractaires. Le traitement par étanercept ne s'est traduit par aucune réponse objective, ni progression de la maladie (17).

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, les leucémies lymphoïdes chroniques, doivent demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF $\alpha$ .

● **Les gammopathies monoclonales apparemment bénignes** (ou MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) **et les plasmocytomes solitaires.**

Il n'existe pas d'argument pour suggérer que les anti-TNF $\alpha$  puissent augmenter le risque de transformation en myélome d'une MGUS ou d'un plasmocytome solitaire. **Seule l'observation d'une MGUS (IgG $\lambda$ ) qui a augmenté brutalement (de 3 à 34 g/l) sous étanercept a été publiée. Dans cette observation, il n'y a pas eu apparition d'une prolifération maligne mais une régression de la MGUS (6 g/l) à l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (18).**

**En l'absence de données cliniques suffisantes, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF $\alpha$  avec prudence en cas de gammopathie monoclonale apparemment bénigne, en distinguant différentes situations :**

- S'il s'agit d'une gammopathie monoclonale uniquement détectable sur l'immunofixation des protéines plasmatiques (immunoglobuline monoclonale habituellement <1 g/l), survenant en dehors de tout contexte d'hémopathie, on peut considérer cette anomalie comme marginale et engager si besoin un traitement anti-TNF $\alpha$ , sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (trimestrielle ou semestrielle).
- S'il s'agit d'une gammopathie monoclonale détectable à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (immunoglobuline monoclonale habituellement >1 g/l), on peut schématiquement dégager 2 cas de figure :

- celui d'une gammopathie connue et stable, suggérant qu'il s'agit d'une véritable MGUS. Dans ce cas, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (trimestrielle ou semestrielle). 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-TNF $\alpha$  et des explorations complémentaires à la recherche d'un myélome ou d'un lymphome ;

- celui d'une gammopathie découverte lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité. Dans ce cas, il est d'abord indispensable de rechercher des éléments en faveur d'un myélome multiple ou d'un lymphome. Si cette recherche s'avère négative, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques, initialement trimestrielle, puis semestrielle. En cas d'aggravation et/ou d'apparition d'une autre anomalie biologique, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  est justifié.

● **Les syndromes myélodysplasiques**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) : anémie réfractaire, anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et leucémie myélomonocytaire chronique, sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, qui

présentent un trouble de différenciation aboutissant à un avortement intramédullaire des précurseurs myéloïdes et à des cytopénies sanguine. Une dérégulation des voies de signalisation du TNF $\alpha$  a été mise en évidence au cours des SMD, faisant du TNF $\alpha$  une cible thérapeutique potentielle. L'efficacité d'un traitement par infliximab a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte ayant concerné 10 patients atteints de SMD, de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire. Alors qu'une augmentation de la cellularité médullaire était présente chez la majorité des patients, une réponse hématologique mineure n'était observée que chez 2/10 patients, avec une maladie considérée comme stable chez les 8 autres patients (19). L'efficacité d'un traitement par étanercept, combiné à des globulines anti-thymocytaires, a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte ayant concerné 25 patients atteints de SMD, de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire, justifiant de transfusions itératives. Quatorze des 25 patients (56%) ont été considérés comme répondeurs à la combinaison étanercept et globulines anti-thymocytaires (20). Une autre étude ouverte a évalué l'efficacité d'un traitement par étanercept, combiné à de l'azacitidine, chez 32 patients atteints de SMD. Vingt-trois des 32 patients (72%) ont été considérés comme répondeurs à 3 mois à la combinaison étanercept et azacitidine (21).

**En pratique, au vu de ces données**, un SMD de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, ne constitue pas une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF $\alpha$ . Toute décision de traitement anti-TNF $\alpha$  chez un patient atteint de SMD doit être prise en concertation avec un hématologue.

#### ● Les syndromes myéloprolifératifs chroniques

Les syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC) : leucémie myéloïde chronique avec translocation t(9;22), leucémie chronique à neutrophiles, leucémie chronique à éosinophiles, polyglobulie primitive, myélofibrose idiopathique chronique et thrombocytopénie essentielle, sont des proliférations hématopoiétiques clonales affectant les cellules souches des lignées granuleuse, érythroïde et/ou mégacaryocytaire, associées à la dérégulation de certaines tyrosines kinases.

Peu de cas de SMC ont été rapportés chez des patients exposés à un anti-TNF $\alpha$ . Une observation fait état de l'apparition d'une leucémie myéloïde chronique chez un patient traité par infliximab pour une PR, ayant répondu à l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  ainsi qu'à un traitement par interféron (22). Une autre observation fait état de l'amélioration d'une leucémie myéloïde chronique chez une PR après l'introduction d'un traitement par infliximab (23).

**En pratique, en l'état actuel des connaissances**, les SMC, doivent demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF $\alpha$ .

#### ● Les autres anomalies de la numération formule sanguine

Le RCP des différents traitements anti-TNF $\alpha$ , fait état de pancytopenies, d'anémies aplasiques, de leucopénies, de neutropénies et de thrombocytopénies chez des patients recevant un des cinq anti-TNF dans le cadre de leurs programmes de développement clinique. Dans une étude observationnelle concernant 133 patients exposés à un traitement anti-TNF $\alpha$  pour une PR, 19/133 (14,3%) des patients ont eu au moins un épisode de neutropénie (1020 à 1940 PNN/mm<sup>3</sup>), après une semaine à 26 mois de traitement (en moyenne 3 mois), avec des fréquences comparables pour les 3 anti-TNF $\alpha$ .

adalimumab, étanercept ou infliximab (24). Quelques cas de thrombocytopénies ont été rapportés dans la littérature chez des patients exposés à un anti-TNF $\alpha$ . Ils sont inconstamment associés à la production d'autoanticorps de la série lupique et sont habituellement réversibles à l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (25). En pratique, en l'état actuel des connaissances, l'existence d'une cytopénie préalable doit constituer une précaution d'emploi à un traitement anti-TNF $\alpha$ .

Elle impose une enquête étiologique, à l'issue de laquelle se dégagent plusieurs cas de figures :

- En cas de cytopénie révélant une hémopathie sous-jacente, les recommandations vis-à-vis des différents types d'hémopathies seront appliquées.
- En cas de cytopénie auto-immune périphérique et/ou centrale sévère (anémie hémolytique, thrombopénie, pancytopenie), il est justifié de ne pas utiliser un anti-TNF $\alpha$ . Dans cette situation, en cas de PR, on préférera le rituximab. En cas de cytopénie plus modérée, une discussion au cas par cas peut se justifier.
- En cas de cytopénie liée à autre origine comme l'hypersplénisme, une carence vitaminique, une infection, la décision du traitement par un anti-TNF $\alpha$  doit être prise en tenant compte de la réversibilité (cause curable) et de la sévérité de la cytopénie.
- En cas de neutropénie au cours du syndrome de Felty, la décision d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  dépendra du risque infectieux.

● **Vis-à-vis des affections hématologiques, le bilan pré-thérapeutique des anti-TNF $\alpha$ , doit comporter :**

- un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique,
- un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales,
- une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'une gammopathie monoclonale ou d'une hypogammaglobulinémie (justifiant alors de la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines et des chaînes légères sériques et d'une immunofixation des protéines plasmatiques et urinaires).

**Quels sont les signes d'appel d'une hémopathie autre qu'un lymphome sous anti-TNF $\alpha$  ?**

Les signes cliniques et biologiques dépendent de l'affection en cause.

- Les signes cliniques les plus fréquents sont :
  - altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre persistante),
  - pâleur, dyspnée,
  - infections récidivantes,
  - pétéchies, ecchymoses, hémorragies muqueuses (saignements nez, gencives),
  - adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie,
  - douleurs osseuses, fractures pathologiques,
  - sueurs nocturnes.

- Les signes biologiques en faveur d'une myélodysplasie sont : une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une macrocytose isolée, une neutropénie, une thrombopénie, plus rarement une hyperleucocytose avec monocytose (leucémie myélomonocytaire chronique) ou une thrombocytose.
- Les signes biologiques en faveur d'un syndrome myéloprolifératif sont : une polyglobulie, une hyperleucocytose avec myélémie, une thrombocytose ou une pancytopénie (en cas de myélofibrose).
- Les signes biologiques en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif sont : l'apparition d'une lymphocytose T ou B circulante, une gammopathie monoclonale ou une autre anomalie (cytopénie, hypercalcémie, insuffisance rénale, protéinurie de Bence-Jones) évoquant un myélome.
- Les signes biologiques en faveur d'affections hématologiques aiguës (leucémie) sont : une cytopénie, une présence de blastes circulants.

**Vis-à-vis des affections hématologiques, le bilan de suivi d'un traitement anti-TNF $\alpha$ , doit comporter de façon régulière :**

- un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique
- un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales
- une électrophorèse des protéines plasmatiques trimestrielle ou semestrielle chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'une atteinte hématologique sévère sous anti-TNF $\alpha$

- Arrêter le traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- Arrêter le méthotrexate et les autres traitements immunosuppresseurs.
- Effectuer des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie (ex. : cytopénie), la sévérité et l'extension.

#### Quand peut-on reprendre un traitement anti-TNF $\alpha$ ?

En l'absence de recommandation, la décision de réintroduction d'un traitement anti-TNF $\alpha$  chez un patient ayant un antécédent d'affection hématologique doit être prise en concertation avec un hématologue. Les règles suivantes peuvent être proposées :

**1** - En cas d'apparition d'une hémopathie maligne lymphoïde ou myéloïde (leucémie aiguë, myélome, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique T ou B, leucémie myéloïde chronique), le traitement ne doit pas être repris sauf cas très particulier en l'absence d'alternative thérapeutique.

**2** - En cas d'apparition d'une gammopathie monoclonale apparemment bénigne (confirmée par plusieurs électrophorèses des protéines plasmatiques) détectée par la réalisation d'examens complémentaires demandés en dehors de la surveillance

biologique habituelle d'un anti-TNF $\alpha$ , la poursuite du traitement anti-TNF $\alpha$  doit être discutée en raison du risque de transformation en myélome. Ce type de transformation est de l'ordre de 1% par an. Compte tenu de la fréquence de détection d'une gammopathie monoclonale apparemment bénigne après 50 ans (2 à 3% de la population), cette découverte n'empêche pas la poursuite du traitement anti-TNF $\alpha$  avec une surveillance trimestrielle puis semestrielle de l'électrophorèse, à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline monoclonale reste stable. En cas de progression quantitative, le traitement doit être arrêté.

**3** - En cas de syndrome myéloprolifératif apparu au cours d'un traitement anti-TNF $\alpha$ , il est préférable d'arrêter l'anti-TNF $\alpha$ , même s'il n'existe actuellement aucun argument en faveur de leur imputabilité dans le déclenchement de ces affections.

**4** - En cas d'apparition d'un syndrome myélodysplasique, la poursuite d'un traitement anti-TNF $\alpha$  peut se discuter après un avis hématologique spécialisé. Dans ce cas, il faut apprécier le rapport bénéfice/risque individuel et notamment le risque de transformation maligne aiguë.

**5** - En cas de cytopénie, la décision de reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  dépendra de la cause, de la sévérité et de la réversibilité de la cytopénie

#### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque d'hémopathie sous anti-TNF

##### 1. Données de pharmacovigilance et études de cohortes.

• **Il y a peu de données épidémiologiques robustes et récentes, mais le registre national suédois, regroupant plus de 70% des PR suédoises, permet d'avoir une évaluation du risque d'hémopathie maligne sous anti-TNF $\alpha$  (26).** Il s'agit de 3 cohortes de PR, l'une prévalente comprenant des patients avec PR hospitalisés de 1990 à 2003 (n=53067), l'autre incidente avec des patients avec PR diagnostiqués entre 1995 et 2003 (n=3703) et la dernière comportant les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  de 1999 à 2003 (n=4160). Ces 3 cohortes ont été comparées à la population générale en se référant au registre suédois des cancers. Cette étude confirme le risque augmenté de leucémie et de lymphome (voir fiche « Lymphome ») mais pas de myélome au cours de la PR. Il n'y a pas dans ce registre de risque accru en cas d'exposition à un traitement anti-TNF $\alpha$  si les populations sont ajustées pour le sexe, l'âge et la durée de la maladie (Tableau 1).

Tableaux

- **Tableau 1** - Registre national suédois : évaluation du risque de maladie hématologique (autre que lymphome) chez des patients atteints de PR traités ou non traités par anti-TNF $\alpha$ .

Type d'affections hématologiques malignes	PR prévalentes n=53067		PR incidentes n=3703		PR exposées aux anti-TNF $\alpha$ n=4160	
	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)
Toutes affections malignes	481	1,7 (1,5-1,8)	15	1,6 (0,9-2,6)	11	2,1 (1,1-3,8)
Lymphomes (incluant les LLC*)	319	1,9 (1,7-2,1)	11	2,0 (1,0-3,5)	9	2,9 (1,3-5,5)
Myélome	45	0,8 (0,6-1,1)	0	0 (0-2,2)	0	0 (0-4,4)
Leucémie (excluant les LLC*)	107	2,1 (1,7-2,5)	4	2,2 (0,6-5,7)	2	2,0 (0,2-7,3)
- Leucémie aiguë lymphoblastique	2	0,9 (0,1-3,2)	0	0 (0-40,8)	0	0 (0-61,1)
- Leucémie aiguë myéloïde	68	2,4 (1,9-3,0)	4	4,3 (1,2-10,9)	0	0 (0-7,4)
- Leucémie myéloïde chronique	13	2,4 (1,3-4,1)	0	0 (0-17,7)	0	0 (0-27,0)
- Autres leucémies	23	1,5 (1,0-2,3)	0	0 (0-6,8)	2	6,8 (0,8-24,7)
- Polyglobulie (maladie de Vaquez)	10	0,9 (0,4-1,6)	0	0 (0-10,2)	0	0 (0-18,5)

\* LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique.

\*\* SIR : Standard Incidence Ratio : rapport entre le nombre d'événements observés divisé par le nombre d'événements attendus dans une population de même structure d'âge et de sexe. Un SIR égal à 1 signifie un risque similaire dans les deux populations et un SIR > 1 signifie un risque accru si l'intervalle de confiance (IC95%) ne chevauche pas 1.

- Dans une autre étude rassemblant 3 cohortes (USA, Canada) de patients avec PR âgés de 65 ans, et plus et traités par méthotrexate (n=7306) et par biothérapie (anti-TNF $\alpha$ , anakinra), il n'y a pas de sur-risque d'affection hématologique maligne (hors lymphome) avec un risque relatif (RR) de 1,37 [IC95% 0,71-2,60] après ajustement sous biothérapie (27). Cette étude confirme le risque de lymphome et de myélome mais pas de leucémie dans la PR par rapport à la population générale. Il faut cependant rester prudent car la rareté de certaines affections fait que ces registres ne permettent pas formellement d'observer un sur-risque modéré ou faible. De plus, ces résultats ne permettent pas d'affirmer qu'il n'y a pas de sur-risque après une exposition plus longue.
- Les données issues du réseau de pharmacovigilance nord-américain, arrêtées au mois d'avril 2008, font état de 48 cas d'affections néoplasiques rapportées chez des enfants exposés à un traitement anti-TNF $\alpha$ , 2 cas sous adalimumab, 15 cas sous étanercept, 31 cas sous infliximab. La moitié de ces cas de néoplasies sont des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens (notamment des lymphomes hépatospléniques à cellules T). Seuls 3 de ces cas sont des leucémies (1 cas de

leucémie sans autre précision, 1 cas de leucémie lymphocytaire et 1 cas de leucémie myéloïde chronique) (28).

- Une publication récente recense, à partir des données issues des programmes de recherche clinique, des réseaux de pharmacovigilance et de littérature scientifique, jusqu'au mois d'août 2009, 18 cas d'affections néoplasiques rapportées chez des enfants exposés à un traitement par étanercept. Sept de ces cas sont des lymphomes, 4 sont des leucémies (1 cas de leucémie sans autre précision, 2 cas de leucémies aiguës lymphocytaires et 1 cas de leucémie myéloïde aiguë) (29).

## 2. Données des méta-analyses

- Une première méta-analyse, consacrée au risque d'affections malignes observées dans les études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab) dans la PR, n'a pas rapporté de sur-risque d'affections hématologiques malignes, mais la faible durée du traitement (12 à 54 semaines) et la rareté des événements ne permet pas de conclusion formelle (30). Une seconde méta-analyse, consacrée au risque d'affections malignes observées dans les études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'étanercept dans la PR, n'a elle non plus pas rapporté de sur-risque d'affections hématologiques malignes, mais là encore, la faible puissance de cette méta-analyse ne permet pas de conclusion formelle (31)

### En conclusion

Les recommandations concernant l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en cas d'affections hématologiques (malignes ou bénignes) peuvent se résumer en 3 points :

- Il est raisonnable de maintenir une attitude prudente en cas d'antécédent d'affection hématologique maligne car il n'y a pas, pour l'instant, de données suffisantes pour autoriser ce traitement, sauf cas particulier.
- En cas d'affection hématologique potentiellement préneoplasique (gammopathie monoclonale, myélodysplasie), un traitement par anti-TNF $\alpha$  est possible, associé à une surveillance rigoureuse. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale sous anti-TNF $\alpha$  n'empêche pas forcément la poursuite du traitement anti-TNF $\alpha$  à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline reste stable.
- En cas de cytopénie sévère, la possibilité d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  dépend de la cause, de la sévérité et de la réversibilité de la cytopénie.

### Références

1. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
2. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.
3. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003;4:565-73.
4. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:361-71.
5. Rae C, Langa S, Tucker SJ. Elevated NF-kappaB responses and FLIP levels in leukemic but not normal lymphocytes: reduction by salicylate allows TNF-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12790-5.

6. Li J, Sejas DP, Zhang X *et al.* TNF-alpha induces leukemic clonal evolution ex vivo in Fanconi anemia group C murine stem cells. *J Clin Invest* 2007;117:3283-95.
7. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology* 2003;42:900-1.
8. Nair B, Raval G, Mehta P. TNF-alpha inhibitor etanercept and hematologic malignancies: report of a case and review of the literature. *Am J Hematol* 2007;82:1022-4.
9. Kemta Lekpa F, Zahra K, Pautas C, *et al.* Acute myeloid leukemia after infliximab: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:999-1000.
10. Cesarini M, Vernia P, Angelucci E. Acute lymphoid leukemia in a Crohn's disease patient during treatment with adalimumab after a prolonged treatment with azathioprine and steroids. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:371-2.
11. Meyboom RH, Star K, Bate J, *et al.* TNF-alpha Inhibitors and Leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. *Drug Saf* 2008;31:445-7.
12. Couriel D, Saliba R, Hicks K, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-54.
13. Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, *et al.* Pilot trial on the use of Etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:680-7.
14. Tsimberidou AM, Waddelow T, Kantarjian HM, *et al.* Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR: Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res* 2003;27:375-80.
15. Kast RE. Evidence of a mechanism by which etanercept increased TNF-alpha in multiple myeloma: new insights into the biology of TNF-alpha giving new treatment opportunities - The role of bupropion. *Leuk Res* 2005;29:1459-63.
16. Ferrajoli A, Keating MJ, Manshouri T, *et al.* The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1215-9.
17. Tsimberidou AM, Thomas D, O'Brien S, *et al.* Recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein Enbrel in patients with refractory hematologic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:237-42.
18. Smale SW, Lawson TM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol* 2007;36:405-6.
19. Boula A, Voulgarelis M, Giannouli S, *et al.* Effect of cA2 anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2006;12:3099-108.
20. Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, *et al.* Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 2010;149:706-10.
21. Scott BL, Ramakrishnan A, Storer B, *et al.* Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept. *Br J Haematol* 2010;148:944-7.
22. Broussais F, Kawashima M, Marotte H, *et al.* Chronic myeloid leukaemia and tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with Infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:509-10.
23. Mitre H, Marcelli C, Leporrier M. Infliximab in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2007;31:418-9.
24. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, *et al.* Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1678-79.
25. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNFalpha blocker-induced thrombocytopenia. *Rheumatology* 2006;45:1313-4.
26. Askling J, Fored M, Baecklund E, *et al.* Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis. Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
27. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
28. Diak P, Siegel J, La Grenade L, *et al.* Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517-24.
29. McCroskey P, Wallace CA, Lovell DJ, *et al.* Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:18.
30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85. Erratum in: *JAMA* 2006;295:2482.
31. Bongartz T, Warren FC, Mines D, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177-83.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladie cardiovasculaire (hors insuffisance cardiaque) ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de maladie cardiovasculaire ?

Un antécédent de maladie cardiovasculaire, insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral constitué ou non, artérite des vaisseaux céphaliques et des membres inférieurs, hors insuffisance cardiaque grade III ou IV, ne contre-indique pas la mise en route d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  (voir fiche « Insuffisance cardiaque »).

### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Il n'y a pas de particularité des signes d'appel d'accident cardiovasculaire sous anti-TNF $\alpha$ , qu'ils soient cardiaques, infarctus du myocarde (IDM), angor ou neurologiques, accident vasculaire cérébral (AVC).

### Conduite à tenir

- Référer le patient à un cardiologue ou un neurologue en fonction de la symptomatologie.
- La découverte d'un accident cardiovasculaire justifie par précaution l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  le temps de réaliser les explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic et préciser la gravité.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

La reprise ou non de l'anti-TNF $\alpha$  sera fonction de l'apparition d'éventuelles séquelles (par exemple : insuffisance cardiaque) et de l'activité de la maladie rhumatismale.

### État des connaissances concernant le risque cardiovasculaire (hors insuffisance cardiaque) sous anti-TNF $\alpha$

#### Polyarthrite rhumatoïde

La pathologie cardiovasculaire est la cause principale de l'augmentation de la mortalité au cours de la PR (1). Par rapport à la population générale, les mortalités dans la PR par cardiopathie ischémique et accidents ischémiques cérébraux sont augmentées respectivement de 59% et 52% (2). La morbidité cardiovasculaire est augmentée et la PR est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que le diabète (3) (encadrés 1 et 2). Le risque cardiovasculaire est d'autant plus important que la PR a une longue durée d'évolution, que les facteurs rhumatoïdes ou les anti-CCP sont positifs et qu'il existe des manifestations extra articulaires (1).

#### Spondylarthropathies

Les données dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante (SA) sont plus limitées (4). Une augmentation de la mortalité cardiovasculaire avait été

documentée dans des études anciennes (4). Il n'existe cependant pas d'augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde, ni d'accident vasculaire cérébral dans la méta-analyse réalisée par Mathieu et al (5). Toutefois, il existe une augmentation de l'épaisseur intima-média facteur prédictif d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire (5).

Les données sont plus homogènes dans le rhumatisme psoriasique où il existe une augmentation de la morbidité d'origine cardiovasculaire et de d'athérome infraclinique (dysfonction endothéliale, épaisseur intima média) (4).

### Psoriasis

Une étude cas témoins conduite sur une large cohorte de vétérans montre une prévalence plus élevée des maladies cardiovasculaires chez les patients psoriasiques (OR 1,91 [IC95% 1,64-2,24]) (6). La base de données de recherche des médecins généralistes Anglais (GPRD) a été la source de nombreuses données récentes. Elle a servi à montrer une élévation du risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant un psoriasis modéré HR 1,06 [IC95% 1,0-1,1] ou sévère HR 1,43 [IC95% 1,1-1,9].

Elle a permis à Gelfand et al (7) de montrer que le psoriasis pouvait être un facteur indépendant d'infarctus du myocarde et que l'élévation du risque relatif variait avec l'âge. À 30 ans, pour un psoriasis léger ou sévère, il est respectivement de 1,29 [IC95% 1,14-1,46] et 3,10 [IC95% 1,98-4,86]. À 60 ans le RR d'avoir un infarctus pour les formes légères et sévères est respectivement de 1,08 [IC95% 1,03-1,13] et 1,36 [IC95% 1,13-1,64].

L'utilisation de cette même base (8), en s'intéressant aux cas incidents de psoriasis chez des patients déjà présents dans la base (alors que Gelfand et al s'intéressait aux cas prévalents (7)) a confirmé une tendance à l'élévation du risque d'infarctus du myocarde (OR 1,66 [IC95% 1,03-2,66]) mais uniquement chez les patients de moins de 60 ans présentant essentiellement une forme sévère.

Ce risque absolu est cependant faible : 0,51/1000 patients-année. Il n'y avait pas d'élévation du risque si l'on considérait la population incidente totale. Cette étude ne retrouvait pas d'élévation du risque d'AVC ou d'AIT dans la population globale ou en fonction de l'âge des patients. Les auteurs concluaient que de manière globale, le risque de développer un événement cardiovasculaire n'est matériellement pas élevé pour les patients avec un psoriasis débutant. Une autre étude conduite sur une très large cohorte de résidents des Pays-Bas suggère que le psoriasis n'est pas, au niveau de la population, un facteur de risque indépendant d'hospitalisation suite à un épisode ischémique coronarien aigu (HR 1,10 [IC95% 0,99-1,23]).

L'association entre mortalité cardiovasculaire et psoriasis est également débattue. Dans l'étude prospective de suivi des patients psoriasiques traités par PUVA, la mortalité cardiovasculaire observée est comparable à l'incidence attendue (9). Elle pourrait n'être plus élevée que chez les patients présentant un psoriasis sévère (sur la base de leur prise en charge hospitalière) et ce d'autant plus qu'ils sont plus jeunes (10).

L'équipe de Gelfand et al (11), toujours au travers de l'étude de la base de données anglaise (GPRD), montre après ajustement pour de nombreux facteurs de risque (âge, sexe, tabac, diabète, HTA, hyperlipidémie), que le psoriasis sévère (évalué sur l'utilisation de traitements systémiques) est un facteur indépendant de mortalité cardiovasculaire (HR 1,57 [IC95% 1,26-1,96]).

Globalement, un patient présentant un psoriasis sévère a un excès de risque de mortalité cardiovasculaire attribuable au psoriasis de 1 pour 283 patients par an. Ce risque est modifié par l'âge. Il est plus élevé à 40 ans (HR 2,69 [IC95% 1,45-4,99]) qu'à 60 ans (HR 1,92 [IC95% 1,41-2,62]).

### **Physiopathologie de l'athérome au cours de la PR et des spondylarthropathies**

Les facteurs de risque traditionnels (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie) pourraient être plus fréquents chez les patients ayant une PR ou une spondylarthropathie. Cependant, ils n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé car, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (âge, sexe, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, pression artérielle systolique), le risque relatif (RR) d'événements cardiaques n'est que très discrètement diminué (1, 4). L'élément déterminant qui semble expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire est l'inflammation qui, d'une part, joue un rôle important dans toutes les phases de l'athérome, de son initiation jusqu'à la thrombose et, d'autre part, potentialise l'effet des facteurs de risque traditionnels (1). L'inflammation entraîne une dyslipidémie qui se manifeste par une diminution du HDL cholestérol avec une augmentation de l'indice athérogène (cholestérol total/HDL-cholestérol) (4-5, 12). Au cours de la PR et de la SA, le HDL a son taux non seulement diminué, mais il perd également ses propriétés anti-inflammatoires en augmentant l'oxydation des LDL, l'inflammation de l'endothélium, et en diminuant le transport reverse du cholestérol (13).

### **L'effet protecteur des anti-TNF $\alpha$**

Les anti-TNF $\alpha$  semblent avoir un effet protecteur sur la survenue des effets cardiovasculaires, en particulier dans la PR.

- À partir d'un registre de PR suédois, le risque de faire un premier accident coronarien a été évalué dans deux populations, l'une traitée par anti-TNF $\alpha$  (412 patients avec PR pour un suivi de 667 patients-année) et l'autre non-traitée par anti-TNF $\alpha$  (580 patients avec PR pour un suivi de 2303 patients-année) (14). Le rapport d'incidence standardisée (SIR) dans le groupe traité par anti-TNF $\alpha$  a été de 0,6 [IC95% 0,3-1,1] versus 1,0 dans le groupe référence et a montré une tendance en faveur des anti-TNF $\alpha$  sans que cette différence ne soit significative.

- Le registre des biothérapies de la British Society of Rheumatology (BSR) a permis de comparer de façon prospective l'incidence d'infarctus du myocarde chez 8670 patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  versus 2170 patients avec PR traités par traitement de fond classique (15). Après ajustement, il n'existait pas de diminution du risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  (IR 1,44 [IC95% 0,56-3,67]) et au cours des six premiers mois de traitement. Toutefois, il existait une diminution du risque d'infarctus du myocarde chez les patients répondeurs aux anti-TNF $\alpha$ .

par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (IR 0,36 [IC95% 0,19-0,69]).

- L'étude transversale QUEST-RA ayant inclus plus de 4300 patients avec PR dans 15 pays a montré que l'exposition prolongée à un traitement de fond et en particulier aux anti-TNF $\alpha$  était associée à une réduction du risque de morbidité cardiovasculaire : Hazard ratio (HR) 0,42 [IC95% 0,21-0,81] (16, 17).

Cependant, ces résultats d'études observationnelles ne sont pas confirmés par deux études cas-témoins, qui n'ont pas montré de réduction du taux d'infarctus du myocarde dans la PR sous anti-TNF $\alpha$ . Dans l'étude de Suissa et al portant sur une population de 107908 sujets, le risque était diminué avec les traitements de fond classiques dont le méthotrexate (RR 0,81 [IC95% 0,60-1,08]) et ne diminuait pas avec les anti-TNF $\alpha$  (RR 1,30 [IC95% 0,92-1,83]) (18). Dans l'étude de Solomon et al, les anti-TNF $\alpha$ , en prenant comme comparateur le méthotrexate, n'ont pas diminué le risque cardiovasculaire qu'ils soient utilisés en monothérapie (OR 1,0 [IC95% 0,5-1,9]), en association au méthotrexate (OR 0,8 [IC95% 0,3-2,0]) ou à d'autres immunosuppresseurs (OR 1,2 [IC95% 0,7-2,2]) (19).

Au total, l'effet protecteur vasculaire des anti-TNF $\alpha$  reste donc encore à confirmer.

### Prise en charge du risque cardiovasculaire

L'EULAR a émis des recommandations pour la prise en charge du risque cardiovasculaire au cours des rhumatismes inflammatoires (encadré 1).

### Dyslipidémie

#### Métabolisme lipidique et anti-TNF $\alpha$

L'effet des anti-TNF $\alpha$  sur le profil lipidique reste discuté. Le ratio CT/HDL s'améliore ou est stable dans les premiers mois (12). À long terme, le ratio peut rester stable ou augmenter (12). Les traitements anti-TNF $\alpha$  semblent toutefois capables de restaurer l'effet anti-inflammatoire du HDL cholestérol (8). Selon les recommandations de l'EULAR, le bilan lipidique doit être vérifié lors des modifications du traitement puis annuellement au cours de la PR de la SA et du rhumatisme psoriasique (1).

### Prise en charge de la dyslipidémie

En France, l'objectif est le LDL-cholestérol, et l'objectif à obtenir dépend des autres facteurs de risque cardiovasculaires (encadré 2) (20). Il a été conseillé également en France de considérer la PR comme un facteur de risque additionnel (21). Cela semble devoir s'appliquer au rhumatisme psoriasique et à la spondylarthrite (1, 4).

Si on évalue le risque cardiovasculaire global à partir d'une équation de risque, il faut selon les recommandations de l'EULAR, multiplier le risque par 1,5 lorsque la PR a 2 des 3 caractéristiques suivantes : évolution depuis plus 10 ans, FR ou anti-CCP positifs, manifestations extra-articulaires (1).

L'EULAR conseille d'évaluer le risque cardiovasculaire en utilisant l'équation de SCORE (encadré 3). Il est aussi possible d'utiliser l'équation de Framingham (encadré 4) (22). Celle-ci donne un risque d'événement alors que l'équation SCORE donne un risque de mortalité cardiovasculaire. Si le risque cardiovasculaire est évalué selon l'équation de Framingham, il nous semble raisonnable par extrapolation de multiplier le risque par 1,5

lorsque le patient répond aux critères proposés par l'EULAR. L'existence d'un risque d'événements cardiovasculaires supérieur à 20% à 10 ans doit faire considérer le patient à haut risque cardiovasculaire avec un objectif pour le LDL cholestérol à 1g/l (2,6 mmol/l) comme en prévention secondaire (23).

La réduction du LDL cholestérol par des mesures hygiéno-diététiques ou des moyens pharmacologiques entraîne une diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire. Chaque baisse de 1% du LDL-cholestérol fait diminuer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires de 1% (23). La diminution du LDL-cholestérol lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes passe par la prescription de statines.

### Prise en charge de la tension artérielle

Les anti-TNF $\alpha$  pourraient diminuer la tension artérielle plus que les traitements de fond conventionnels (24). Toutefois, si une hypertension artérielle est confirmée (> 140/90 au cabinet médical : 2 mesures par consultation au cours de 3 consultations successives sur une période de 3 à 6 mois, ou automesure > 135/85), elle doit être traitée en l'absence de contre-indication par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes de l'angiotensine 2 qui ont des propriétés anti-inflammatoires (25).

### AINS et risque cardiovasculaire

Nous rappellerons que les AINS peuvent entraîner une rétention hydrosodée et une augmentation du risque thrombotique. L'AFSSAPS recommande qu'une évaluation approfondie soit réalisée chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (26). Les coxibs sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémiques avérée, d'artériopathie périphérique et/ou d'accident vasculaire cérébral (26).

## Conclusion

- Les pathologies cardiovasculaires, en dehors de l'insuffisance cardiaque, ne sont pas une contre-indication aux anti-TNF $\alpha$ .
- La PR, le rhumatisme psoriasique et probablement la spondylarthrite ankylosante sont des facteurs de risque cardiovasculaire indépendants.
- Les anti-TNF $\alpha$  au cours de la PR pourraient avoir un effet protecteur qui reste à démontrer.

## Références

1. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
2. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, *et al.* Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-97.

3. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, *et al.* Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
4. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: An independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine* 2010 Jun 18. [Epub ahead of print].
5. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis. A systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Oct 1. [Epub ahead of print].
6. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, *et al.* Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145:700-3.
7. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
8. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, *et al.* Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009;160:1048-56.
9. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol* 1988;91:197-201.
10. Mallbris L, Akre O, Granath F, *et al.* Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30.
11. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, *et al.* Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
12. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
13. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, *et al.* Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:213.
14. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, *et al.* Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
15. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, *et al.* Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
16. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, *et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
17. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, *et al.* QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1491-6.
18. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;55:531-6.
19. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, *et al.* Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790-8.
20. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Mars 2005.
21. Pham T, Gossec L, Constantin A, *et al.* Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:379-87.
22. ANAES. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Juin 2004.
23. Soubrier M, Bruckert E. Should rheumatologists prescribe statins? *Joint Bone Spine* 2010;77:93-5.
24. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJW, *et al.* Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different strategies: a post hoc analysis from the BeST trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1342-45.
25. HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Juillet 2005.
26. AFSSAPS. Rappel des règles de bon usage des AINS. Juin 2006.
27. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.

**Encadré 1****Recommandations de l'EULAR pour la prise en charge du risque cardiovasculaire (1)**

- La PR, comme le diabète, est une pathologie à haut risque cardiovasculaire
  - Ce fait s'applique également à la SA et au rhumatisme psoriasique
- La gestion du risque cardiovasculaire nécessite un contrôle adéquat de la PR
- L'évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire au cours des RI
  - Tous les ans et lors des modifications du traitement de fond
  - L'analyse du profil de risque doit suivre les recommandations nationales
- Dans les scores de risque, un facteur multiplicatif de 1,5 doit être utilisé quand la PR a 2 des 3 critères suivants :
  - évolue depuis plus de 10 ans
  - est positive pour le FR ou les anti-CCP
  - est associée à des manifestations extra-articulaires
- Le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol doit être utilisé avec le SCORE
- La prise en charge médicamenteuse doit être calquée sur les recommandations nationales
- Les statines, les IEC ou les ARA II sont les options de choix
- Le rôle des AINS et des coxibs dans le risque cardiovasculaire est incertain mais leur prescription doit être très prudente en cas de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risques
- Les corticoïdes doivent être utilisés à la dose la plus faible possible
- L'arrêt du tabac est recommandé

## Encadré 2

### Prise en charge du patient dyslipidémique (AFSSAPS 2005, (20))

#### 1 - Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte en dehors du LDL-cholestérol

- **Age :**
  - homme de 50 ans ou plus
  - femme de 60 ans ou plus ou ménopausée
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent de premier degré de sexe féminin
- **Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans**
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée**
- **Diabète de type 2 traité ou non traité**
- **HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/L (1 mmol/L) quelque soit le sexe.**
- **Facteur protecteur :**
  - HDL cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mmol/L)
  - (Soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque)

#### 2 - Patient à haut risque cardiovasculaire

- Antécédents de maladie cardiovasculaire avérée
- Diabète de type 2 à haut risque
  - Atteinte rénale
  - Ou au moins 2 des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-cholestérol < 0,40 g/L, microalbuminurie (> 30 mg/24h)
- Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans  $\geq$  20% (établi par une équation de risque cardiovasculaire global)

#### 3 - Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol exprimées en g/L et mmol/L

##### Intervention diététique

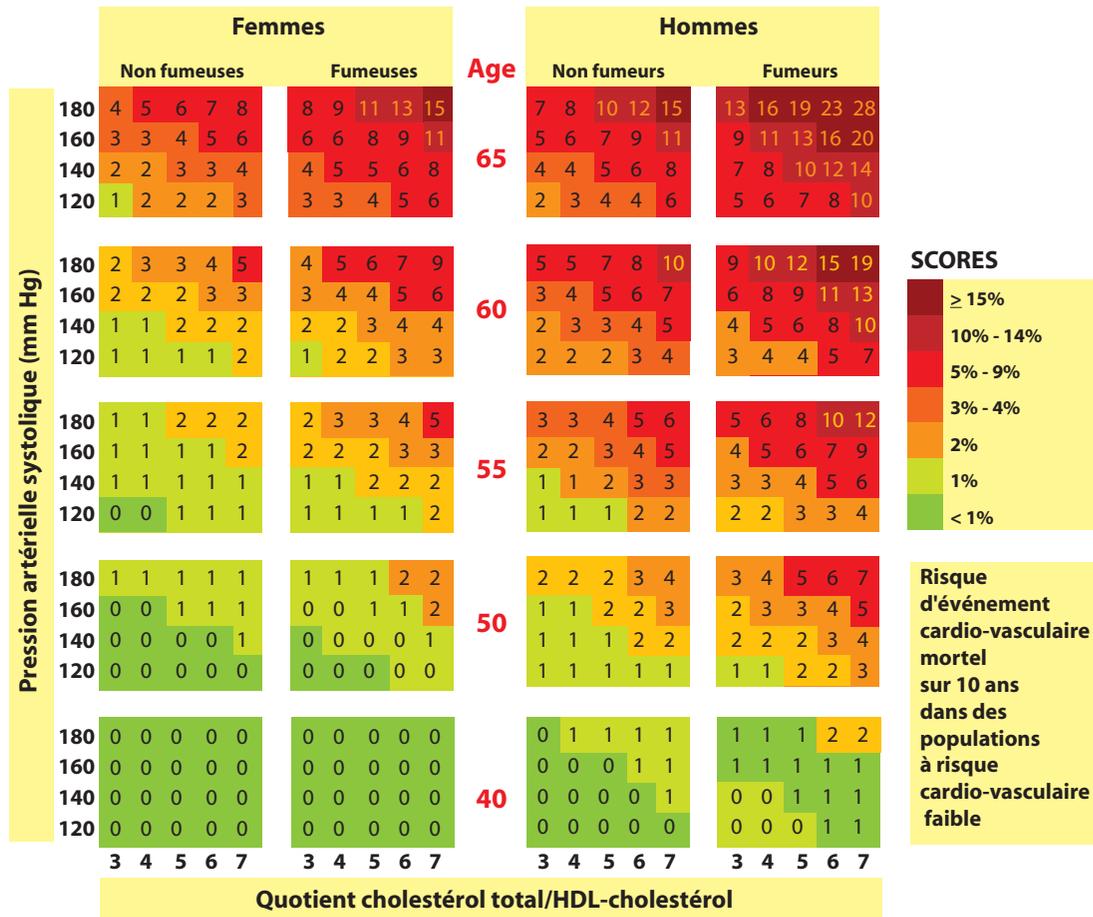
La prise en charge diététique est de règle dès que le LDL-cholestérol >1,6 g/L

##### Intervention médicamenteuse

	Objectifs thérapeutiques LDL cholestérol	
	g/L	mmol/L
Sujet sans autre facteur de risque	< 2,20	< 5,7
Sujet ayant un autre facteur de risque	< 1,90	< 4,9
Sujet ayant 2 autres facteurs de risque	< 1,60	< 4,1
Sujet ayant plus de 2 autres facteurs de risque	< 1,30	< 3,4
Patient à haut risque cardiovasculaire	< 1,00	< 2,6

**Encadré 3**

**Équation de SCORE (20)**



● Equation SCORE

Cette équation permet de prédire le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans en fonction du sexe, de l'âge (jusqu'à 65 ans), du tabagisme en prenant, selon les recommandations de l'EULAR le ratio cholestérol total sur HDL cholestérol. Selon les recommandations de l'EULAR le risque doit être multiplié par 1,5 si la PR a 2 des 3 critères suivants : évolution depuis plus de 10 ans, positivité des FR ou des Anti-CCP association à des manifestations extra-articulaires.

**Encadré 4**

**Nouveau modèle Framingham**

**Etape 1 : âge**

Ans	Points
30-34	0
35-39	2
40-44	4
45-49	5
50-54	7
55-59	8
60-64	9
65-69	10
70-74	11
75+	12

**Etape 2 : CT**

g/l	Points
< 1,60	0
1,60-1,99	1
2,00-2,39	3
2,40-2,79	4
2,80+	5

**Etape 3 : HDL-**

g/l	Points
< 0,35	2
0,35-0,44	1
0,45-0,49	0
0,50-0,59	-1
0,60+	-2

**Etape 4 : tabac**

Points	
Non	0
Oui	3

**OUI si fumeur régulier ≥ 1 cigarette/j actuel ou arrêté depuis moins d'un an**

**Etape 6 : Pression artérielle (mmHg)**

Systolique	non traitée	traitée
<120	-3	-1
120-129	0	2
130-139	1	3
140-149	2	5
150-159	4	6
160+	5	7

**Etape 5 : diabète**

Points	
Non	0
Oui	4

**OUI si insuline ou hypoglycémiant oral ou glycémie à jeun >7 mmol/l (1,26g/l) ou glycémie post-prandiale > 11 mol.l (1,98g/l)**

points	Risque %
-2	< 1
-1	1,0
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2,0
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10,0
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21 +	> 30

**Nouveau modèle Framingham**

**Etape 1 : âge**

Ans	Points
30-34	0
35-39	2
40-44	5
45-49	6
50-54	8
55-59	10
60-64	11
65-69	12
70-74	14
75+	15

**Etape 2 : CT**

g/l	Points
< 1,60	0
1,60-1,99	1
2,00-2,39	2
2,40-2,79	3
2,80+	4

**Etape 3 : HDL-**

g/l	Points
< 0,35	2
0,35-0,44	1
0,45-0,49	0
0,50-0,59	-1
0,60+	-2

**Etape 4 : tabac**

Points	
Non	0
Oui	4

**OUI si fumeur régulier ≥ 1 cigarette/j actuel ou arrêté depuis moins d'un an**

**Etape 6 : Pression artérielle (mmHg)**

Systolique	non traitée	traitée
<120	-2	0
120-129	0	2
130-139	1	3
140-149	2	4
160+	3	5

**Etape 5 : diabète**

Points	
Non	0
Oui	3

**OUI si insuline ou hypoglycémiant oral ou glycémie à jeun >7 mmol/l (1,26g/l) ou glycémie post-prandiale > 11 mol.l (1,98g/l)**

points	Risque %
-3 ou moins	< 1
-2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18=	> 30

Equation de Framingham

Cette équation permet de calculer le risque d'événements cardiovasculaires à 10 ans. Il semble raisonnable par extrapolation de multiplier le risque par 1,5 si la PR a 2 des 3 critères suivants : évolution depuis plus de 10 ans, positivité des FR ou des Anti-CCP association à des manifestations extra-articulaires. L'existence d'un risque d'événements cardiovasculaires supérieur à 20% à 10 ans doit faire considérer le patient à haut risque cardiovasculaire avec un objectif pour le LDL cholestérol à 1g/L (2,6 mmol/L) comme en prévention secondaire.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'insuffisance cardiaque ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'insuffisance cardiaque ?

L'insuffisance cardiaque peut être classée en 4 degrés de sévérité croissante en fonction de la nature des manifestations cliniques, selon la classification de la New York Heart Association :

- Grade I : Asymptomatique, gêne lors d'efforts exceptionnels,
  - Grade II : Gêne modérée pour des efforts importants,
  - Grade III : Gêne ressentie lors d'efforts modérés,
  - Grade IV : Gêne lors du moindre effort ou au repos.
- Il ne faut pas initier de traitement anti-TNF $\alpha$  en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (grades III et IV) : il s'agit d'une contre-indication formelle en ce qui concerne l'infliximab et l'adalimumab, d'une simple recommandation pour l'étanercept.
  - Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque minimale à légère (grades I et II) traités par anti-TNF $\alpha$ .

Avant la mise en route du traitement par anti-TNF $\alpha$ , il est conseillé :

- de rechercher systématiquement des signes cliniques d'insuffisance cardiaque,
- de ne pas faire d'échographie de dépistage (1) chez les patients sans antécédent ni signe d'insuffisance cardiaque
- en cas de dyspnée d'effort, adresser le patient à un cardiologue pour avis, avant de débiter le traitement par anti-TNF $\alpha$ , afin de vérifier que la fraction d'éjection est supérieure à 50%. Toutefois, l'insuffisance cardiaque observée dans la PR est le plus souvent à fonction systolique préservée (2). Le diagnostic d'insuffisance cardiaque sera alors fait s'il existe des signes cliniques évocateurs, un signe objectif (AC/FA et/ou des signes échographiques et/ou une augmentation du marqueur BNP ou du Pro-BNP (peptide natriurétique augmenté dans l'insuffisance cardiaque)) alors que la fraction d'éjection systolique est préservée ou modérément altérée (FE > 40%) (3).

### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , les différents symptômes pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque, même si aucun n'est spécifique, sont :

- dyspnée d'effort
- dyspnée de repos ou de décubitus
- oppression thoracique matinale

- œdème des membres inférieurs
- tachycardie
- crépitants aux bases pulmonaires
- asthme cardiaque.

### Conduite à tenir en cas de découverte d'une insuffisance cardiaque sous anti-TNF $\alpha$

La découverte d'une insuffisance cardiaque justifie :

- d'arrêter sans délai l'anti-TNF $\alpha$
- de référer le patient à un cardiologue.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Le traitement anti-TNF $\alpha$  doit être arrêté définitivement en cas d'apparition ou d'aggravation de signes d'insuffisance cardiaque.

### État des connaissances concernant le risque

#### Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque dans la PR

- Selon les données de la National Databank for Rheumatic Diseases, la fréquence de l'insuffisance cardiaque, ajustée aux caractéristiques démographiques, est plus élevée chez les patients atteints de PR (3,9% [IC95% 3,4-4,3%]) que chez ceux atteints d'arthrose (2,3% [IC95% 1,6-3,3%]) (5). Ce risque augmenté a été confirmé dans une cohorte de PR suivie pendant 46 ans, avec une incidence d'insuffisance cardiaque à 2,0/100 patients-année (HR 1,9% [IC95% 1,5-2,4%]) comparé à des personnes sans PR, après ajustement pour l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires et les maladies cardiaques ischémiques (6). La présentation de l'insuffisance cardiaque au cours de la PR est atypique avec une fréquence plus faible de dyspnée d'effort et de repos (2). Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont aussi moins souvent retrouvés (crépitants, reflux hépato-jugulaire, œdème des membres inférieurs). Par contre, la mortalité est augmentée, 35% versus 19% (HR 1,89 [IC95% 1,26-2,84]). La fonction systolique est plus souvent préservée que dans la population contrôle (fraction d'éjection > 50% chez 58% des patients PR et 41% des contrôles) (2). Les facteurs de risque classiques d'insuffisance cardiaque sont moins souvent retrouvés que dans la population contrôle, qu'il s'agisse de l'obésité, de l'hypertension et des antécédents de cardiopathie ischémique (2, 6). Par contre, l'insuffisance cardiaque est plus souvent observée chez les patients avec présence de facteurs rhumatoïdes et un syndrome inflammatoire biologique important (6, 7).

#### Association TNF $\alpha$ et insuffisance cardiaque

- Les effets directs et indirects du TNF $\alpha$  sur le myocarde sont complexes et encore mal connus : le TNF $\alpha$  pourrait être responsable d'une hypertrophie du myocyte cardiaque, et jouer un rôle indirect via l'inflammation chronique sur le coeur, avec des effets temps-dépendants (8).

- Le taux sérique de TNF $\alpha$  est augmenté chez une large proportion de patients avec insuffisance cardiaque, cette élévation étant associée à une diminution de la survie (9).
- Pourtant, trois essais cliniques conduits dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive sévère n'ont pas pu mettre en évidence l'efficacité de l'infliximab et de l'éta nercept. Dans l'essai mené avec l'infliximab, un surcroît de mortalité a été observé dans le groupe de patients traités par infliximab comparé au groupe placebo (10-12). Il faut cependant noter que cet essai a été conduit à des posologies moyennes à élevées d'infliximab (5 et 10 mg/kg), et que l'augmentation du taux de mortalité a été observée à la posologie de 10 mg/kg, soit une posologie supérieure à celle utilisée au cours de la PR (10, 11). Dans les deux essais conduits avec l'éta nercept, il n'a été noté ni bénéfice du produit, ni élévation du taux de mortalité (12).

### Insuffisance cardiaque et anti-TNF $\alpha$ dans la PR

- Des observations troublantes : des décompensations d'insuffisance cardiaque et des insuffisances cardiaques *de novo* ont été exceptionnellement signalées avec l'infliximab et l'éta nercept, parfois chez des patients n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire (13).
- Des données biologiques : le traitement anti-TNF $\alpha$  chez des patients sans insuffisance cardiaque est capable de diminuer le biomarqueur NT pro-BNP (peptide natriurétique augmenté dans l'insuffisance cardiaque) suggérant plutôt un effet protecteur sur le myocarde (16).
- Les données des registres et des cohortes sont toutefois plutôt rassurantes.

Wolfe et al à partir du registre de la NDBRD, ont constaté de façon statistiquement significative que les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  ont moins souvent une insuffisance cardiaque (3,1% ; 180/5332 patients) que les patients recevant un traitement conventionnel (3,8% ; 281/7339) ( $p < 0,05$ ) (5). Mais ceci est peut être secondaire à une sélection des patients chez qui le traitement a été institué.

Dans le registre allemand RABBIT, les anti-TNF $\alpha$  auraient plutôt un rôle bénéfique sur le risque d'insuffisance cardiaque tout au moins chez les patients qui ne reçoivent pas de corticoïdes ni d'anti-inflammatoires sélectifs de la cox-2 (14).

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, le traitement anti-TNF $\alpha$  par rapport à un traitement par méthotrexate augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 1,70 [IC95% 1,07-2,69]), qu'il y ait ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque et le risque de décès par insuffisance cardiaque (HR 4,19 [IC95% 1,48-11,98]) (15). Toutefois, dans cette étude, des facteurs confondants ne peuvent être exclus.

En conclusion, les études cliniques n'ont pas montré une augmentation majeure du risque d'insuffisance cardiaque *de novo* ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque associée à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez les patients atteints de PR.

## Conclusion

- Il ne faut pas initier d'anti-TNF $\alpha$  en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (grades III et IV).
- Les données concernant les patients avec insuffisance cardiaque minime à légère, traités par anti-TNF $\alpha$ , sont rassurantes. Il faut cependant rester vigilant avec une surveillance clinique régulière.

## Références

1. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor a therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004;50:1040-50.
2. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson C, *et al*. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
3. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, *et al*. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1665-70.
4. HAS. Insuffisance cardiaque à fonction systolique présevée. Mars 2007.
5. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
6. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, *et al*. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.
7. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, *et al*. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76-80.
8. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, *et al*. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76-80.
9. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, *et al*. Tumor necrosis factor (alpha) and mortality in heart failure. A community study. *Circulation* 2008;118:625-31.
10. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, *et al*. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002;4:559-61.
11. Chung ES, Packer M, Lo KH, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
12. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, *et al*. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
13. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, *et al*. Case Reports of Heart Failure after Therapy with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807-811.
14. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, *et al*. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
15. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336-41.
16. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, *et al*. Tumour necrosis factor {alpha} blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1281-5.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactérienne, opportuniste ou fongique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant traitement anti-TNF $\alpha$ en cas de signes patents d'infection bactérienne ?

- La présence de signes infectieux patents, qu'ils témoignent d'une infection aiguë ou chronique, contre-indique la mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$ .
- Les situations à haut risque infectieux (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse posée dans les 12 derniers mois, sonde urinaire à demeure) constituent des contre-indications (au moins relatives) au traitement.
- Avant mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$ , il convient de rechercher à l'interrogatoire des antécédents infectieux, la présence de prothèses articulaires, valvulaires ou de tout autre matériel étranger, la notion de séjours en zones tropicales. L'examen clinique doit comporter la prise de la température, la recherche d'un foyer infectieux, l'appréciation de l'état bucco-dentaire et de l'état cutané (recherche d'ulcères, d'une candidose des plis...).
- Si des soins dentaires sont nécessaires, ils devront être réalisés avant la mise en route du traitement.
- En cas d'antécédent d'infection urinaire, un ECBU sera réalisé avant mise en route du traitement.
- Dans tous les cas, le risque infectieux global doit être apprécié et les comorbidités doivent être notées : diabète, alcoolisme, corticothérapie, traitements immunosuppresseurs associés. Ces éléments aident à déterminer la forme et la fréquence de la surveillance.
- La vaccination anti-pneumococcique est conseillée avant le début du traitement ainsi que la vaccination annuelle anti-grippale (voir fiche « Vaccination »).

### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

- Fièvre
- Frissons
- Asthénie
- Toux
- Dyspnée
- Éruption cutanée
- Brûlures mictionnelles
- Réapparition brutale de douleurs articulaires, mono ou oligo-arthrite très fluxionnaire

- En fonction de la localisation du sepsis : douleurs lombaires dans une pyélonéphrite ou une spondylodiscite, douleurs abdominales dans une diverticulite
- Réaccentuation d'un syndrome inflammatoire biologique
- Hyperleucocytose
- Majoration de la protéine Créactive (CRP)
- L'absence de fièvre et d'hyperleucocytose est possible et ne doit pas conduire à écarter l'hypothèse d'une complication infectieuse du traitement.

### Conduite à tenir en cas d'apparition de signes infectieux sous traitement ?

- En cas de suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  s'impose.
- En cas de signes infectieux généraux (fièvre élevée, frissons, état de choc), le malade doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée. La nature du traitement doit impérativement être mentionnée.
- En l'absence de signes généraux d'urgence, des prélèvements à visée bactériologique doivent être réalisés en fonction du contexte, avant toute antibiothérapie. L'antibiothérapie doit ensuite être débutée sans délai. Le choix de l'antibiotique doit tenir compte des points d'appel, des signes généraux et des comorbidités. L'examen bactériologique doit tenir compte du terrain : cultures sur milieux usuels ou spécifiques pour le bacille de Koch (BK).
- Devant des signes respiratoires, une radiographie du thorax doit être réalisée, ainsi qu'une gazométrie en cas de polypnée.
- Devant une infection communautaire respiratoire :
  - le traitement antibiotique reposera sur l'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin<sup>®</sup>) ou une céphalosporine de troisième génération (Claforan<sup>®</sup>, Rocéphine<sup>®</sup>) ou une fluoroquinolone (Tavanic<sup>®</sup>) (1).
  - pour certains, la  $\beta$ -lactamine sera d'emblée associée à un macrolide ou à une quinolone pour être efficace sur la légionellose, plus fréquente sous anti-TNF $\alpha$  (cf infra), car les  $\beta$ -lactamines sont totalement inactives sur les légionelles.
  - Après 48 h en l'absence d'amélioration, une hospitalisation s'impose.
- Devant des stigmates de pneumonie interstitielle :
  - on évoquera la possibilité d'une pneumonie atypique (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), d'une infection opportuniste (légionellose, pneumocystose).
  - des sérologies pour *Chlamydia pneumoniae* et *psitacci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* seront demandées, ainsi qu'une recherche d'antigène soluble de légionelle dans les urines, et des prélèvements endoscopiques (lavage bronchiolo-alvéolaire) seront discutés ;
  - les *Chlamydiae spp.*, les mycoplasmes et les légionelles sont sensibles aux macrolides. L'identification d'une légionellose impose l'hospitalisation. En cas de suspicion de pneumocystose, il faudra documenter le germe et débuter un traitement par cotrimoxazole (Bactrim<sup>®</sup>) à forte dose.
- Devant une infection urinaire haute, une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération devra être débutée avec un relais possible par fluoroquinolones en cas de sensibilité du germe.
- Devant des stigmates d'infection digestive, une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération sera utilisée, pouvant être associée à du métronidazole.

- La durée de l'antibiothérapie sera adaptée à la situation clinique, à la localisation de l'infection, au germe. Elle sera au moins poursuivie jusqu'à correction complète de la symptomatologie.
- Les mycoses relèvent de traitements spécifiques. Les mycoses profondes et les mycoses muqueuses ou cutanées rebelles nécessitent l'emploi de traitements systémiques sur avis d'un infectiologue.
- Les infections sévères sous traitement anti-TNF $\alpha$  doivent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

#### Quand reprendre le traitement anti-TNF $\alpha$ ?

- À la suite d'un épisode infectieux, le traitement anti-TNF $\alpha$  ne sera repris qu'après guérison complète, et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux après au moins 8 jours d'arrêt du traitement anti-infectieux.
- La réintroduction du traitement se fera sous étroite surveillance. La réapparition rapide de la symptomatologie infectieuse posant alors la question de l'arrêt définitif du traitement.

#### Comment diminuer le risque infectieux ?

- Par la recherche et le traitement éventuel d'un foyer infectieux chronique,
- Par la réactualisation des vaccinations anti-grippale voire anti-pneumococcique (voir fiche « Vaccination »),
- Par l'éducation du patient et du médecin généraliste, la prise en charge précoce de signes infectieux permettant de limiter le risque d'infection plus sévère (2).

#### État des connaissances concernant le risque d'infection bactérienne ou opportuniste sous anti-TNF $\alpha$

- Les données du registre allemand de surveillance des biothérapies (3) et les résultats d'une méta-analyse des essais cliniques conduits avec les anticorps monoclonaux (4), récemment mise à jour (5, 6), ont montré une augmentation significative du risque d'infections bactériennes sévères sous traitement anti-TNF $\alpha$ , avec un taux d'infections sévères (infections donnant lieu à hospitalisation ou traitement IV) de l'ordre de 5 à 6/100 patients-année de traitement (3).

Après ajustement en fonction de la sévérité de la maladie, il persistait un doublement du risque d'infections sévères sous anti-TNF $\alpha$ , risque identique pour l'infliximab et l'étanercept (il n'y avait pas de patients sous adalimumab dans cette cohorte).

- Une méta-analyse de l'ensemble des essais contrôlés avec l'infliximab et l'adalimumab a confirmé un risque multiplié par 2 d'infections sévères sous ces traitements. Ce risque semble être dose dépendant : il est plus important pour les fortes doses d'anti-TNF $\alpha$  (4).

- Plus récemment, une méta-analyse des données de 5 cohortes et de deux études cas-témoins a permis d'évaluer le risque dans les études observationnelles. Ces études ont l'avantage de concerner une population non sélectionnée, contrairement aux essais cliniques, et de comporter une période d'analyse beaucoup plus longue. Elles ont cependant d'autres limites : le groupe de comparaison n'est jamais aussi parfait que dans un essai randomisé, et les patients les plus sensibles sont rapidement éliminés, ce qui contribue à minorer le risque dans le temps. Dans ce travail, le risque d'infection sévère sous anti-TNF $\alpha$  (RR ajusté) est évalué à 1,37 (IC95% 1,18-1,60) (7).

- **Les infections les plus couramment rapportées concernent :**

- le tractus respiratoire (bronchites et pneumonies),
- les os et les articulations, les voies urinaires (pyélonéphrite),
- la peau (dermohypodermite bactérienne) et les parties molles (dermohypodermite aiguë nécrosante).

Dans le registre de la BSRBR, seules les infections cutanées et les infections des parties molles ont une incidence nettement accrue chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  comparés aux patients sous traitements de fond conventionnels (RR 4,28 [IC95% 1,06-17,17] après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité, la corticothérapie...). Dans ce même registre, l'incidence des autres infections sous anti-TNF $\alpha$  (tractus respiratoire : RR 0,77 [IC95% 0,46-1,31], os et articulations : RR 1,12 [IC95% 0,32-3,88] et voies urinaires : RR 1,70 [IC95% 0,32-9,03] n'est pas significativement différente comparée aux patients sous traitements de fond conventionnels (DMARDs) (tableau 1) (8).

**Tableau 1** : incidence des infections sous DMARDs et anti-TNF $\alpha$  dans le registre de la BSRBR (8)

	DMARDs		Anti-TNF $\alpha$		RR ajusté* (IC 95%)
	n	incidence/1 000 patients-année	n	incidence/1 000 patients-année	
Infections respiratoires basses	36	26,6 (18,7-36,7)	203	20,6 (17,9-23,6)	0,77 (0,46-1,31)
Peau et tissus mous	4	3,0 (0,8-7,6)	118	12,0 (9,9-14,3)	4,28 (1,06-17,17)
Os et articulations	4	3,0 (0,8-7,6)	68	6,9 (5,4-8,7)	1,12 (0,32-3,88)
Voies urinaires	3	2,2 (0,5-6,5)	45	4,6 (3,3-6,1)	1,70 (0,32-9,03)

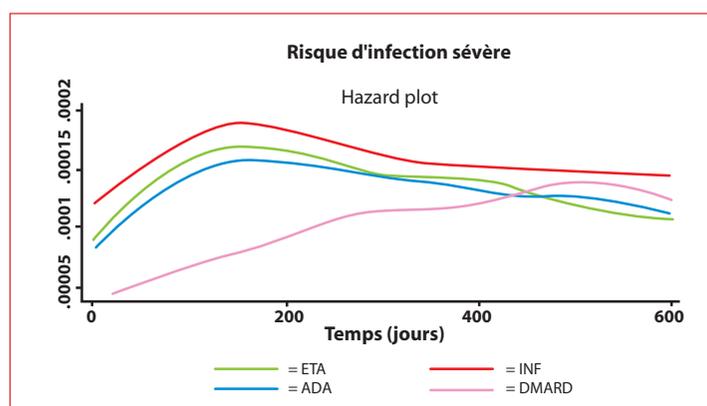
\* Ajusté sur âge, sexe, comorbidité, corticoïdes, manifestations extra-articulaires, tabagisme

- Les taux d'infections non sévères sont plus difficiles à apprécier, car ils ne sont pas toujours correctement comptabilisés dans les études. Ils pourraient atteindre 18 à 27% des patients traités selon les études observationnelles publiées dans la littérature (3, 9).
- Enfin, l'évolution du taux d'infections bactériennes en fonction de la durée d'exposition au traitement anti-TNF $\alpha$  a été évaluée dans deux études de cohorte : le registre de la BSRBR au Royaume Uni et les données d'une importante compagnie d'assurance aux États-Unis (9, 10). Ces deux travaux montrent que, contrairement à ce que l'on observe pour les traitements conventionnels, tel le méthotrexate, le taux d'infections n'augmente pas au prorata de la durée d'exposition au traitement. Au contraire, il n'est significativement augmenté que pendant les 6 premiers mois du traitement, avec, dans les 90 premiers jours du traitement, un risque ajusté 4 fois supérieur à celui observé sous méthotrexate (HR 4,2 [2,0-8,8]) (11). Ultérieurement, le risque d'infection sévère n'est plus statistiquement différent de celui observé sous traitements de fond conventionnels.

**Tableau 2** : risque d'infections sévères au cours du temps sous DMARD et anti-TNF (12)

Résultats	DMARD	Tous anti-TNF $\alpha$	ETN	INF	ADA
Suivi (patients-année)	9259	36230	15874	9622	10733
Nombre d'infections sévères	296	1512	609	441	462
Taux/1000 patients-année (IC95%)	32 (28-36)	42 (40-44)	38 (35-42)	46 (42-50)	43 (39-47)
HR non ajusté	Réf	1,5 (1,3-1,7)	1,4 (1,2-1,6)	1,6 (1,4-1,9)	1,4 (1,2-1,7)
HR ajusté (IC95%)	Réf	1,2 (1,1-1,5)	1,2 (1,0-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,1-1,5)
Suivi (mois)					
0-6	Réf	1,8 (1,2-2,6)	1,8 (1,2-2,7)	1,7 (1,1-2,6)	1,8 (1,2-2,7)
6-12	Réf	1,4 (0,9-2,0)	1,3 (0,8-2,0)	1,4 (0,9-2,2)	1,4 (0,9-2,1)
12-24	Réf	1,2 (0,8-1,6)	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,7-1,5)	1,3 (0,9-1,8)
24-36	Réf	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,6-1,2)	1,2 (0,8-1,8)	0,8 (0,6-1,3)

**Figure 1** : Évolution du risque d'infection sévère au cours de l'exposition au traitement anti-TNF $\alpha$  (données issues du registre des biothérapies de la BSRBR) (10).



Cette augmentation du risque d'infections sévères dans la première année de traitement même dans les registres ne retrouvant pas d'augmentation globale de la fréquence des infections sévères s'explique de 2 façons :

- 1) Il existe un biais évident dans les taux globaux d'infections des registres si le suivi est suffisamment long. En effet, les malades les plus fragiles arrêtent le traitement rapidement et quittent le registre. Il a bien été démontré dans le registre Allemand que les patients arrêtant l'anti-TNF $\alpha$  dans la première année de traitement avaient 2 à 3 fois plus d'infections sévères à la fois pendant cette première année sous anti-TNF $\alpha$  mais aussi dans les années suivantes après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ .
- 2) Au moment de l'introduction d'un anti-TNF $\alpha$ , le patient cumule tous les facteurs de risque d'infection (maladie très active, altération de l'état général, doses fréquemment élevées d'autres thérapeutiques immunomodulatrices notamment les corticoïdes). L'introduction de l'anti-TNF $\alpha$  majore l'immunodépression dans un premier temps. Puis l'amélioration clinique, le contrôle de l'inflammation, la réduction de posologie des corticoïdes diminue notablement le poids des cofacteurs d'infection et le risque infectieux global diminue. Ceci a d'importantes conséquences pratiques : le clinicien et le patient doivent donc être particulièrement vigilants dans les premiers mois suivant l'introduction de l'anti-TNF $\alpha$ .

Il est intéressant de noter qu'une récente mise à jour du registre de la BSRBR confirme l'augmentation d'incidence des infections sévères durant les 6 premiers mois de traitement (HR ajusté 1,8 [IC95% 1,3-2,6]), et met l'accent sur un sur-risque particulier chez les sujets âgés, le taux brut d'infection augmentant avec l'âge (12).

● **Les infections les plus couramment rapportées concernent :**

- Le problème de la tuberculose est abordé dans une fiche spécifique (voir fiche « Tuberculose ») mais il existe des infections granulomateuses non tuberculeuses : infections bactériennes (listériose, mycobactéries atypiques) mais également infections fongiques (aspergilloses, histoplasmoses (en Amérique du nord), candidoses, cryptococcoses, coccidioïdomycoses...). Ces infections sont plus fréquemment observées et surviennent plus rapidement sous anticorps monoclonaux que sous étanercept, et en cas de corticothérapie associée supérieure à 10 mg/jour (13-15).

- 27 cas de légionelloses ont été rapportés en France par le groupe RATIO (16). Il s'agissait dans tous les cas d'une infection communautaire. La durée moyenne du traitement était de 9,5 mois au moment de l'apparition des symptômes. La fréquence était plus importante sous anticorps monoclonaux que sous étanercept. Neuf patients ont été transférés en soins intensifs et un décès a été déploré.

- 45 cas d'infections opportunistes bactériennes (4 listérioses, 4 nocardioses, 4 infections à mycobactéries atypiques, 3 salmonelloses non typhi), virales (8 zonas, 3 varicelles, 3 herpès extensifs, 4 infections à CMV) et fongiques (5 pneumocystoses, 3 aspergilloses invasives, 2 cryptococcoses disséminées) ont été rapportés par le groupe RATIO. En analyse multivariée, le risque de présenter l'une de ces infections était plus élevé en cas de traitement par infliximab (OR=17,6 ; IC95% 4,3-72,9 ; p<0,0001) ou adalimumab (OR=10,0 ; IC95% 2,3-44,4 ; p=0,0023) versus étanercept et en cas de corticothérapie > 10mg/j ou par bolus IV au cours de la dernière année (OR=6,3 ; IC95% 2,0-20,0 ; p=0,0017) (15).

- Une revue systématique de la littérature a attiré l'attention sur les infections fongiques rapportées chez des malades traités par anti-TNF $\alpha$  (17). Outre les infections profondes décrites avec les granulomatoses, les auteurs rapportent également des infections muqueuses et cutanées extensives : candidoses, dermatophyties, pityriasis versicolor... Dans 98% des infections fongiques rapportées dans la littérature, on note que l'anti-TNF $\alpha$  est associé à au moins un autre immunomodulateur : corticoïdes ou méthotrexate.

**Des infections sur matériel ont également été décrites sous anti-TNF $\alpha$ .**

**Références**

1. AFSSAPS/SPLIF/SPLF. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au point. Juillet 2010. Mise au point téléchargeable à l'adresse : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf).
2. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1181-95.
3. Listing J, Strangfeld A, Kary S, *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
4. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.

5. Costenbader KH, Glass R, Cui J, *et al.* Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in Rheumatoid Arthritis (Letter). *JAMA* 2006;296:2201.
6. Bongartz T, Matteson EL, Montori VM, *et al.* *JAMA* 2006;296:2203-4.
7. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2010;37:928-31.
8. Dixon WG, Watson K, Lunt M, *et al.* Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
9. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, *et al.* Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-therapy. *Rheumatology* 2003;42:617-21.
10. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, *et al.* Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904.
11. Curtis JR, Patkar N, Xie A, *et al.* Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
12. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul 31. [Epub ahead of print].
13. Wallis RS, Broder M, Wong J, *et al.* Granulomatous Infectious diseases associated with Tumor Necrosis Factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
14. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, *et al.* Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83:181-94.
15. Tubach F, Salmon D, Lortholary O, *et al.* The risk of non tuberculosis opportunistic infections is higher in patients treated with infliximab or adalimumab than in patients treated with etanercept. Results of the 3-year prospective french RATIO observatory. *EULAR 2010. Abstr. SAT0113.*
16. Tubach F, Mariette X, Ravaud P, *et al.* The risk of legionella pneumophila infection in patients treated with anti-TNF. Results of the french 3-year prospective RATIO observatory. *EULAR 2010. Abstr. SAT0114.*
17. Lee HH, Song IH, Friedrich M, *et al.* Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une tuberculose ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

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

Une augmentation de la prévalence des tuberculoses a été observée chez les patients souffrant de PR traités par anti-TNF $\alpha$  (1, 2).

Selon les recommandations de l'AFSSAPS (3, 4), et sachant que la vaccination anti-tuberculeuse a été obligatoire en France, le bilan préalable à l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  afin de dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active doit comporter :

- un interrogatoire détaillé :
  - antécédents de vaccination par le BCG,
  - résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
  - naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse,
  - antécédents personnels et familiaux de tuberculose,
  - notion de contagio (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée,
  - traitements anti-tuberculeux antérieurs en sachant que les traitements anti-tuberculeux instaurés avant 1970 étaient insuffisants.
- un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie
- une radiographie pulmonaire
  - en cas d'images évocatrices de séquelles tuberculeuses sur la radiographie pulmonaire, un avis pneumologique avec discussion du scanner thoracique complémentaire, parfois d'une fibroscopie bronchique, pourra être demandé
- une IDR à la tuberculine doit être réalisée avec 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide, avec lecture de la zone d'induration en millimètres à la 72<sup>ème</sup> heure (5). Le seuil de positivité est de 5 millimètres, chez nos patients immunodéprimés.
  - en dessous de 5 millimètres, l'IDR est considérée comme négative.
  - pour une induration de plus de 5 mm, les recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2005 considèrent que le patient est à risque de tuberculose latente, et doit bénéficier d'un traitement anti-tuberculeux préventif avant mise sous anti-TNF $\alpha$  s'il n'a jamais reçu de traitement efficace et ceci après avoir éliminé une tuberculose active.
  - en cas d'IDR à la tuberculine phlycténulaire, une recherche systématique du bacille de Koch dans les crachats ou les tubages sera demandée 3 jours de suite.
- la HAS a proposé depuis 2006 de détecter la tuberculose latente avec des tests sanguins spécifiques (QuantiFERON-Gold® et T-SPOT-TB®) en remplacement de l'IDR.

En fonction des résultats de ces examens (absence de tuberculose, tuberculose latente, tuberculose active), différents schémas thérapeutiques sont proposés :

- En l'absence de tuberculose latente ou active, le traitement anti-TNF $\alpha$  peut être débuté.
- En cas de tuberculose latente, c'est-à-dire :
  - les sujets ayant eu une primo-infection non traitée,
  - ou les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse :
    - sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de bithérapie,
    - sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire,
    - image thoracique anormale et incertitude sur un traitement antibiotique stérilisant,
    - IDR avec induration > 5 mm ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.
- Le traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti-TNF $\alpha$  avec :
  - rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois (ou Rifinah®2 cp/j) en une prise à jeûn le matin.
  - ou isoniazide (Rimifon®) seul 3 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques.
- D'après les données récentes de RATIO, la naissance dans un pays d'endémie est un facteur de risque de réactivation tuberculeuse. Mais pour l'instant, il n'est pas conseillé de débuter un traitement prophylactique sur ce seul critère. Il convient cependant d'être vigilant chez ces patients.
- Les tests sanguins spécifiques (QuantiFERON-Gold® et T-SPOT-TB®) permettant de détecter des lymphocytes T spécifiques du BK sécrétant de l'interféron gamma sont disponibles depuis 2006 et déjà proposés par la HAS depuis 2006 (6) pour détecter la tuberculose latente chez les patients immunodéprimés.
- Un malade avec un antécédent de tuberculose correctement traitée n'est pas

considéré comme étant à risque et ne justifie pas d'une prophylaxie ;

- En cas de tuberculose active, il est recommandé de prescrire un traitement complet de la maladie :
  - quadrithérapie associant : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j + ethambutol 20 mg/kg/j + pyrazinamide 30 mg/kg/j pendant 2 mois puis Rifinah®2 cp/j. La durée totale du traitement est fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois. En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$  avant la fin du traitement antituberculeux. Si l'intérêt clinique de l'anti-TNF $\alpha$  est considéré comme majeur, le délai avant traitement sera d'au moins 2 mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches du BK).

Des recommandations différentes de celles de l'AFSSAPS, prenant en compte les données épidémiologiques locales, ont été édictées dans d'autres pays (7).

#### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une tuberculose :

- asthénie,
- amaigrissement,
- fièvre,
- toux,
- dyspnée, hémoptysie,
- signes d'appel locaux (selon l'organe),
- sueurs.

Dans plus de la moitié des cas, il s'agit de tuberculoses extra-pulmonaires dont le diagnostic peut être difficile.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'une tuberculose sous anti-TNF $\alpha$

Le diagnostic de tuberculose sera posé à l'aide des examens suivants :

- recherche de BAAR sur l'examen des crachats ou tubages, 3 jours consécutifs,
- IDR à la tuberculine (un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif dans des pathologies auto-immunes comme la PR),
- radiographie pulmonaire  $\pm$  scanner thoracique,
- autres examens et prélèvements bactériologiques orientés selon les manifestations cliniques.

La découverte d'une tuberculose active justifie :

- l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ ,
- La durée totale du traitement est fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois.

- quadrithérapie associant : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j + ethambutol 20 mg/kg/j + pyrazinamide 30 mg/kg/j pendant 2 mois puis Rifinah®2 cp/j. La durée totale du traitement est fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois.
  - tuberculose pulmonaire : 6 mois,
  - tuberculose disséminée ou ganglionnaire : 9 à 12 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable),
  - tuberculose osseuse ou neuroméningée : au moins 12 à 18 mois,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ après une tuberculose active ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre un anti-TNF $\alpha$ . Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNF $\alpha$  est considéré comme majeur, selon l'AFSSAPS, le traitement anti-TNF $\alpha$  peut être repris après un délai minimal de traitement anti-tuberculeux supérieur ou égal à deux mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK). Toujours selon l'AFSSAPS, en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement anti-tuberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$ . Cependant, si la situation infectieuse est maîtrisée, une discussion collégiale multidisciplinaire avec rhumatologue, infectiologue et spécialiste de l'organe atteint est nécessaire, afin d'éviter le maintien non justifié du traitement antituberculeux.

### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de tuberculose sous anti-TNF $\alpha$

Même si des infections primaires ont été rapportées, la plupart des cas de tuberculose observés sous anti-TNF $\alpha$  sont des réactivations de tuberculose latente.

Les résultats des déclarations spontanées à la FDA (8) et les résultats de 2 registres européens RATIO (9) et BSRBR (10), montrent que le risque de réactivation de tuberculose est plus important avec les anticorps monoclonaux qu'avec le récepteur soluble. La différence de risque est plus forte dans l'observatoire RATIO que dans le registre de la BSRBR, peut-être dû au fait que le registre de la BSRBR a commencé en 1999 avant que le dépistage systématique de la tuberculose latente soit mis en place.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer ces différences.

- Alors que les patients traités par les 3 agents anti-TNF $\alpha$  ont une réponse T mémoire centrale antituberculeuse normale et une réponse T mémoire effectrice produisant l'interféron- $\gamma$  modérément diminuées de façon identique, l'infliximab et l'adalimumab, quand ils sont rajoutés *in vitro* dans la culture, inhibent plus l'activation des lymphocytes T activés par les agents mycobactériens que l'étanercept (11). Wallis et al ont retrouvé des résultats similaires et ont observé que l'infliximab et l'adalimumab

inhibaient significativement la production d'interferon- $\gamma$  (culture de sang total) alors qu'aucun effet n'est observé avec l'éta nercept même à concentrations supra-thérapeutiques (12).

- On observe d'autres différences entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble (13) :

- l'infliximab et l'adalimumab induisent plus souvent une lyse cellulaire médiée par les anticorps que l'éta nercept. Mais cet effet de lyse cellulaire induit par les anticorps monoclonaux dépend du type cellulaire étudié,
- l'infliximab et l'adalimumab induisent une plus grande diminution de l'expression du TNF $\alpha$  membranaire que l'éta nercept, TNF $\alpha$  membranaire qui joue un rôle majeur dans la formation du granulome (11).

Cette différence d'inhibition du TNF $\alpha$  membranaire entre les deux types d'anti-TNF $\alpha$  explique probablement aussi la meilleure efficacité des anticorps monoclonaux dans la maladie de Crohn, des pathologies granulomateuses comme la sarcoidose ou la maladie de Wegener ou même les uvéites des spondylarthropathies et peut-être le psoriasis.

L'identification du risque tuberculeux sous anti-TNF $\alpha$  a permis de développer très rapidement des stratégies de prévention. Il est utile de rappeler que, en Europe, le risque de tuberculose chez les patients avec PR sans anti-TNF $\alpha$  a été retrouvé multiplié par 4 en Espagne (14) et par 2 en Suède (15). Sous anti-TNF $\alpha$ , ce risque de tuberculose a été multiplié par 20 en 2000 et par 12 en 2001. Ce sur-risque a diminué de 83% depuis l'application du dépistage systématique (IDR < 5 mm et radiographie du thorax) et du traitement par isoniazide des tuberculoses latentes (16).

En pratique, il ne faut cependant pas baisser la garde ! L'observatoire RATIO a permis de rapporter 69 nouveaux cas de tuberculose déclarés en France sur une période de 3 ans (9). Les résultats de l'observatoire confirment la grande fréquence des formes extra-pulmonaires (55%). Mais les principaux résultats de RATIO sont les suivants :

- d'une part, le bilan recommandé par l'AFSSAPS n'a pas été suivi systématiquement (22 patients sans IDR et 13 sans radiographie du thorax). Un travail grec confirme ce suivi imparfait des recommandations que ce soit pour le dépistage ou pour le traitement prophylactique (17).

- d'autre part, 30 des patients ayant développé une tuberculose avaient une induration < 5 mm et 11 patients avaient une induration entre 5 et 10 mm au moment du bilan pré-thérapeutique. Ainsi, chez les patients ayant développé une tuberculose et ayant eu une IDR, cette dernière était négative dans 2/3 des cas, faisant discuter une vraie négativité (tuberculose *de novo*) ou une fausse négativité. Ces résultats confirment l'insuffisance de l'outil IDR pour dépister une tuberculose latente (18-20).

- Aucun cas de tuberculose n'est survenu chez un patient ayant reçu une prophylaxie correcte.
- La différence d'incidence entre récepteur soluble et anticorps monoclonaux est confirmée dans cette étude.

## Références

1. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
3. <http://afssaps.sante.fr> ou <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/indtnf.htm> pour le lien direct pour les «Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ » (juillet 2005).
4. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/tnf.htm> pour le lien direct pour «Le point sur les anti-TNF $\alpha$  et la tuberculose» (juin 2006).
5. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.
6. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_detection\\_de\\_linterferon-gamma.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf).
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60(10):800-5.
8. FDA meeting March 2003: Update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis. part II: CHF, Infection and other safety issues.
9. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis receptor therapy. The three-years prospective French research axed on tolerance of biotherapy registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
10. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, *et al.* Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
11. Hamdi H, Mariette X, Godot V, *et al.* Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Research Ther* 2006;8:R114.
12. Saliu O, Sofer C, Stein DS, *et al.* Tumor necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486-92.
13. Furst DE, Wallis R, Broder M, *et al.* Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Sem Arthritis Rheum* 2006;36:159-67.
14. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo, *et al.* Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-9.
15. Askling J, Foreo CM, Brandt L, *et al.* Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
16. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde, *et al.* Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
17. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, *et al.* Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-32.
18. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1035-6.

19. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, *et al.* Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:907-13.
20. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, *et al.* Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol* 2008;35:776-81.



## Que faire en cas d'infection virale aiguë ou chronique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le début du traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

#### Interrogatoire

- Interroger le patient sur ses antécédents d'infections herpétiques récidivantes, de varicelle ou zona, de VHA, B, et C, d'infection par le VIH (comportements sexuels à risque, sérologie antérieure).
- Informer le patient du risque accru d'infection virale : en particulier, le prévenir des modes de contamination des virus transmissibles, comme les virus des hépatites, le virus de la grippe, du VIH, de l'herpès et de la nécessité de consulter en cas de symptômes cliniques.

#### Biologie

- Faire de principe des sérologies VHC, VHB (Antigène anti-HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et VIH en informant le patient et en obtenant son accord avant de débuter le traitement par anti-TNF $\alpha$ .

#### Vaccinations

- Envisager une stratégie de prévention vaccinale adaptée à l'individu : par exemple vaccination anti-grippale, anti-hépatite B en cas de facteurs de risque.
- Les vaccins vivants sont, selon le principe de précaution, contre-indiqués après instauration du traitement, il est donc recommandé de les réaliser avant mise sous biothérapie (voir fiche « Vaccination »).
- En cas de voyage en zone tropicale, le vaccin anti-amarille est contre-indiqué. Un certificat de contre-indication devra être fait. La vaccination avant biothérapie peut être effectuée en l'absence de méthotrexate et de corticothérapie > 10 mg/jour. Un traitement par méthotrexate est une contre-indication théorique à cette vaccination mais des cas individuels peuvent être discutés avec le centre de vaccinologie.

#### En cas d'infection virale :

- En cas d'infection virale aiguë découverte avant le traitement, et quel que soit le virus, il est préférable de différer le traitement anti-TNF $\alpha$  après la guérison de cette infection.

- En cas d'infection virale chronique, le traitement anti-TNF $\alpha$  doit être discuté en fonction du virus, de son statut réplcatif et des lésions tissulaires viro-induites.
  - Les anti-TNF $\alpha$  sont globalement classiquement contre-indiqués en cas d'infection par le VIH ou par un virus hépatotrope (VHB et VHC). Néanmoins, dans un tel cas, l'avis d'un infectiologue est souhaitable pour adapter au mieux la prise en charge.
  - Concernant le VIH, il n'existe que peu de données sur l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez les patients infectés par le VIH traités par anti-rétroviraux. Les données paraissent rassurantes, mais le risque d'infections opportunistes est possiblement augmenté dans ce cas. Néanmoins, dans les cas de rhumatismes inflammatoires très réfractaires et invalidants, il peut être licite de discuter cette éventualité avec les infectiologues prenant en charge le patient, et le patient lui-même.
  - Concernant le VHC, les anti-TNF $\alpha$  peuvent être utilisés avec prudence en cas d'infection non ou faiblement réplcative, après avis d'un hépatologue, et sous surveillance de la virémie à 1, 3, 6 mois et 1 an et en cas d'augmentation des transaminases. Sous les trois premiers anti-TNF $\alpha$  adalimumab, étanercept, infliximab, aucune variation des transaminases et de la charge virale VHC n'a été rapportée à ce jour.
  - Concernant les cas d'infection active ou persistante par le VHB (présence d'antigène HbS positif), le recours aux anti-TNF $\alpha$  justifie un bilan complémentaire dans la perspective d'un traitement antiviral actif associé. Il peut être envisagé de façon exceptionnelle, sous couvert d'un traitement antiviral adapté conduit par un hépatologue/infectiologue, chez un patient informé. Ce traitement antiviral devra être débuté idéalement au moins 2 semaines avant la mise sous biothérapie, et maintenu durant celle-ci et jusqu'à 6 ou 12 mois après son arrêt. Le risque de développement de résistance sous traitement justifie un suivi régulier. Le risque de réactivation d'une hépatite B est fonction du nombre de perfusions et des traitements associés. En cas de primo-infection ou d'infection aiguë, le traitement devra être arrêté. En cas d'antigène HbS négatif et d'anticorps HbC positif, des réactivations sont décrites et devront être recherchées en cas d'anomalies biologiques hépatiques.
- Les anti-TNF $\alpha$  doivent être utilisés avec prudence en cas d'infection génitale virale chronique ou récurrente (*human papillomavirus* (HPV) du col utérin, herpès génital). Un herpès génital banal n'est pas une contre-indication formelle, mais des infections récidivantes sévères doivent inciter à la prudence. Pour l'HPV, des réactivations et exacerbations ont été rapportées sous étanercept et infliximab. Le screening systématique n'est pas conseillé, mais un suivi gynécologique régulier classique est nécessaire. En cas de pathologie HPV, le traitement devra être réalisé avant la mise sous anti-TNF $\alpha$ .
- Il n'a été rapporté à ce jour, sous anti-TNF $\alpha$ , qu'un seul cas de viroses observées spécifiquement chez les immunodéprimés (virus JC, papovavirus ...) : un patient

américain de Caroline du Nord souffrant d'une PR et traité par méthotrexate et infliximab et ayant développé une LEMP (Kumar et al., publication online sur le site Arthritis Rheum). Ces auteurs ont analysé quelques rares cas dans la PR sous d'autres immunosuppresseurs le rituximab, le léflunomide, le méthotrexate par voie orale (5 observations sous méthotrexate) de cette infection virale dramatique qui survient au cours d'infections à VIH et d'hémopathies.

- Il n'a pas été rapporté de cas d'infection sévère à l'EBV ou au parvovirus B19 chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . Un travail a montré l'absence de modification de la charge virale EBV dans les cellules mononucléées circulantes de patients atteints de PR et traités par anti-TNF $\alpha$  (2). En conséquence, il n'y a pas de recommandation particulière.

### Quels sont les signes d'appel d'une infection virale sous traitement anti-TNF $\alpha$ ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , de nombreux signes « classiques » peuvent faire évoquer une virose aiguë ou chronique :

- fièvre,
- amaigrissement,
- syndrome pseudogrippal avec arthralgies et myalgies,
- signes cutanés,
- signes oculaires,
- signes digestifs,
- signes gynécologiques,
- signes neurologiques
- cytolysse hépatique,
- cytopénie.

### Conduite à tenir en cas d'infection virale sous anti-TNF $\alpha$ ?

#### Infection par un virus hépatotrope

- La découverte d'une infection par un virus hépatotrope responsable d'une atteinte hépatique justifie :
  - l'évaluation de la réplication virale,
  - l'évaluation objective des lésions hépatiques (biopsie hépatique sur avis d'un spécialiste),
  - l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  en cas d'infection répliquative associée à une atteinte hépatique,
  - un traitement antiviral spécifique en accord avec le spécialiste.

#### Infection virale banale

- La découverte d'une infection virale sévère avec une atteinte oculaire (herpès, zona), neurologique (virus zona/varicelle, herpès) ou une autre atteinte viscérale justifie :
  - l'évaluation de la sévérité de cette virose,
  - l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ ,
  - un traitement antiviral, si nécessaire.

- La découverte d'une infection virale banale de type gastro-entérite ou syndrome grippal justifie :
  - l'évaluation de la sévérité de cette virose,
  - l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  en cas de symptômes sévères, en particulier chez le sujet âgé,
  - un traitement symptomatique adapté.

### Infections virales aiguës récentes

- La survenue d'une infection virale ou aiguë (chikungunya, dengue, ...) justifie :
  - l'évaluation de la sévérité de cette virose, notamment du risque hémorragique pour la dengue,
  - l'arrêt des anti-TNF à la phase aiguë en l'absence de données,
  - la reprise du traitement peut se discuter en cas de forme chronique avec des signes articulaires persistants après un chikungunya.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de virose répliquative responsable de lésions viscérales (hépatite B ou C sévère, VIH).

La reprise du traitement peut être discutée en cas d'infection virale chronique stabilisée par un traitement antiviral à condition qu'il n'y ait pas de lésions tissulaires importantes.

Le traitement peut être repris après la guérison, spontanée ou après traitement, de l'infection aiguë ou chronique.

### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances face au risque d'infection virale aiguë ou chronique

Dans l'état actuel des connaissances, les données sont tirées de cas cliniques, de petites séries rétrospectives ou de quelques études prospectives.

#### 1. Infection par le virus de l'hépatite B

Il s'agit de l'infection virale chronique la plus fréquente, touchant plus de 350 millions de patients dans le monde (3). Le taux de TNF $\alpha$  est élevé chez les patients infectés de façon chronique par le VHB, ce qui traduit la réponse anti-virale. Les modèles animaux ont montré que la capacité de développer une réponse immune spécifique et d'éliminer le virus était réduite par la neutralisation du TNF $\alpha$ . Dans cette situation, la réactivation de l'infection par VHB peut être liée directement à la réduction du TNF $\alpha$ , ou indirectement par les effets du TNF $\alpha$  sur l'activation cellulaire T et la production d'interféron- $\gamma$  (4).

L'utilisation d'agents anti-TNF $\alpha$  chez des patients infectés par le VHB a été rapportée dans plus de 60 observations de la littérature (5-14), dans différentes indications (PR, SA, maladie de Crohn) et avec les différents agents disponibles, infliximab, étanercept, adalimumab. L'évolution de la maladie virale sous agents anti-TNF $\alpha$  est variable, de l'absence d'évolution, à la réactivation de l'hépatite (augmentation de la charge virale, élévation des transaminases) jusqu'à l'évolution fatale. La majorité des cas de réactivation surviennent chez des patients

antigène HBs positif, sans traitement antiviral associé, l'aggravation survenant après un délai variable (d'une injection à plusieurs mois de traitement par anti-TNF $\alpha$ ). Ainsi, sur 27 cas publiés dans la littérature, une réactivation de l'hépatite B sous agent anti-TNF est notée chez 14% des patients traités par lamivudine, contre 73% des patients sans traitement antiviral (12).

Mais il a été rapporté des cas identiques (antigène HBs positif, sans traitement antiviral) sans réactivation de l'hépatite B après 12 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  (6). À l'inverse, une réactivation de l'hépatite a été signalée sous agent anti-TNF $\alpha$  chez des patients antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc et -HBs positifs, suggérant une exacerbation d'une infection occulte par le VHB (15). Dans cette situation, Charpin et al (16) a étudié, chez 21 patients antigène HBs négatif, anticorps HBc positifs, les titres d'anticorps et la charge virale VHB, avant et après en moyenne 27 mois de traitement par anti-TNF $\alpha$ . Aucun cas de réactivation (séroconversion antigène HBs, ou apparition d'une réplication virale mesurée par la quantité d'ADN du VHB) n'a été observé, cependant, les taux d'anticorps anti-HBs ont diminué de plus de 30% chez 6 patients.

Ces tableaux de réactivation ont été décrits avec chacun des trois premiers agents anti-TNF $\alpha$ , suggérant un effet de classe de ces thérapeutiques, semblant toutefois plus fréquent avec les anticorps anti-TNF $\alpha$ . En cas de réactivation de l'hépatite B, l'adjonction d'un traitement antiviral (ténofovir $^{+++}$ , lamivudine, entécavir, adéfovir) permet le plus souvent une diminution de la charge virale (11). Le traitement préemptif par antiviral administré avant la mise sous agent anti-TNF $\alpha$  permet de prévenir une telle réactivation. La possibilité d'apparition d'une résistance au traitement antiviral doit être rappelée en cas d'utilisation prolongée (en particulier pour la lamivudine) et justifie le suivi biologique étroit de ces patients tout au long du traitement et plusieurs mois après son interruption éventuelle et surtout de discuter le choix du traitement antiviral avec un spécialiste.

La relative fréquence de cette situation permet d'envisager des recommandations cohérentes.

Des recommandations pratiques ont été proposées pour les porteurs d'une hépatite chronique B mis sous traitement immunosuppresseur (17-19) (Fig 1). Le bilan pré-thérapeutique évalue la présence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBc. Chez les patients antigène HBs positif, l'évaluation de la charge virale est nécessaire. Des taux d'ADN VHB supérieurs à 2000 UI/ml justifient un traitement curatif plutôt qu'une prophylaxie. Ces patients sont à haut risque de réactivation à l'arrêt de la prophylaxie. Les patients antigène HBs négatif ont un risque plus faible de réactivation, la présence d'anticorps anti-HBc dans cette situation, peut traduire une infection occulte et justifie un traitement prophylactique.

## 2. Infection par le virus de l'hépatite C

Il s'agit également d'une virose fréquente (200 millions de personnes infectées dans le monde (4). Les taux de TNF $\alpha$  sont élevés chez les patients infectés par le VHC, ce qui traduit la réponse anti-virale, et sont corrélés au taux des transaminases. Les données de la

littérature (plus d'une centaine d'observations) n'apportent pas d'argument en faveur d'une réactivation de l'hépatite C sous l'effet des traitements anti-TNF $\alpha$  (étanercept, infliximab) (1, 6, 20-23). En particulier, une étude italienne a évalué 31 patients atteints de PR, infectés par le VHC et traités par agent anti-TNF $\alpha$  (21). Après un suivi moyen de 20 mois, trois patients ont eu une élévation des taux d'ARN du VHC, et un patient a arrêté le traitement du fait d'une élévation persistante des transaminases. Il a été montré que l'adjonction d'étanercept à la ribavirine et à l'interféron pégylé améliore la réponse thérapeutique spécifique du VHC chez des patients ayant une hépatite C isolée.

Cependant, il est à noter que le traitement anti-TNF $\alpha$  est susceptible de favoriser l'apparition d'une cryoglobulinémie, sans influence sur la virémie, chez ces patients (23), et la sécurité à long terme d'un traitement par agents anti-TNF $\alpha$  chez un patient porteur du VHC n'est pas établie. La surveillance des transaminases et de la charge virale VHC est requise sous traitement.

### 3. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Cette éventualité, plus rare, représente une contre-indication relative aux traitements anti-TNF $\alpha$  et aux biothérapies en général. Cependant, les progrès des thérapies anti-rétrovirales actuelles et l'amélioration de l'espérance de vie des patients VIH peuvent faire discuter une biothérapie pour contrôler les atteintes articulaires invalidantes. Une surexpression du TNF $\alpha$  est mise en évidence à tous les stades de l'infection VIH (24), le TNF stimule la réplication du VIH et favorise la déplétion en lymphocytes T CD4 et CD8. Quelques observations ponctuelles de la littérature paraissent relativement rassurantes, n'objectivant pas de réactivation de l'infection virale, tant en termes de taux de lymphocytes T CD4 que de charge virale (24, 25). L'équipe de Wallis (26) a montré que l'adjonction d'étanercept au traitement de l'infection tuberculeuse associée au VIH chez 16 patients avait tendance à améliorer la réponse thérapeutique antituberculeuse, sans effet sur la réplication virale. Peu d'études ont été réalisées, mais rapportent sous infliximab ou étanercept, l'absence d'effets secondaires notables, de modification au long cours du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale VIH et l'absence d'interactions rapportées avec les anti-rétroviraux. Il convient cependant de rappeler le risque d'infections opportunistes sur ce terrain particulier.

### 4. Infection par l'Herpès virus

Cette famille comporte des virus ubiquitaires dans la population générale (*Herpes simplex*, varicelle – zona, CMV, EBV), avec des formes de l'adulte et de l'enfant. Le TNF $\alpha$  module la réplication et la dissémination des herpes virus.

**HSV.** Des cas de réactivation d'Herpes simplex sous anti-TNF $\alpha$  sont habituels en pratique courante et réagissent habituellement au traitement antiviral par voie générale (ne pas utiliser la voie locale car dose infrathérapeutique et risque d'émergence de résistance) pour les localisations cutanéomuqueuses. Des cas de dissémination herpétique ont été rapportés (27).

**Varicelle – zona.** Le TNF $\alpha$  inhibe la réplication et l'expression antigénique du **Virus varicelle - zona (ZVZ)**. De rares cas de varicelle disséminée ont été publiés (28, 29). Les complications potentielles d'une telle infection soulèvent la question d'un dépistage et d'une vaccination éventuelle (en rappelant qu'il s'agit d'un vaccin vivant contre la varicelle) préalablement à l'introduction d'un traitement anti-TNF $\alpha$  chez les sujets non immunisés. La réactivation du virus sous forme de zona est plus fréquente, et non surprenante sous traitement immunomodulateur. Un travail rétrospectif monocentrique (30) a trouvé 9 cas de réactivation sur 300 patients exposés à un anti-TNF $\alpha$  pour un rhumatisme inflammatoire chronique. L'exposition moyenne était de 27 mois au moment du zona, l'agent anti-TNF $\alpha$  était l'infliximab (n=4), l'adalimumab (n=2) et l'étaNERCEPT (n=3), dont deux fois après 12 et 36 mois d'infliximab).

La corticothérapie et le méthotrexate sont des facteurs favorisants retrouvés dans la majorité de ces cas de survenue de zona, avec une évolution favorable sous traitement anti-viral (valaciclovir 7 à 14 jours) et suspension transitoire de l'anti-TNF $\alpha$ . Le traitement anti-viral doit être administré précocement, au plus tard avant la 72<sup>ème</sup> heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées. Les données du registre allemand de biothérapies RABBIT, ont mis en évidence 86 épisodes de zona chez 82 patients parmi 5040 traités par agent anti-TNF $\alpha$  ou traitements de fond conventionnels (31). L'incidence pour 1000 patients-année est de 11,1 pour les anticorps monoclonaux, 8,9 pour l'étaNERCEPT et 5,6 pour les traitements de fond conventionnels. Après ajustement sur l'âge, la sévérité de la PR, et l'utilisation de glucocorticoïdes, il est trouvé un risque significativement plus élevé pour les anticorps monoclonaux HR 1,82 [IC95% 1,03-3,15], que pour l'étaNERCEPT HR 1,36 [IC95% 0,73-2,55] (31).

**Epstein Barr Virus (EBV).** Ce virus occupe une place particulière. En effet, il est incriminé dans la pathogénie de la PR d'une part, et est associé au développement de certains lymphomes d'autre part, risque augmenté chez les patients PR sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à la population générale. Différentes études sur plus de 100 patients exposés aux agents anti-TNF $\alpha$  pour une pathologie rhumatologique n'ont pas détecté de variation significative de la charge virale EBV après 3 à 18 mois (32, 33) et jusqu'à 5 ans (2).

**CytomégaloVirus (CMV).** Des cas ponctuels d'infection à CMV chez des patients traités par agents anti-TNF $\alpha$  ont été signalés. Les études prospectives n'ont pas mis en évidence de réactivation de l'infection à CMV (mesurée par PCR) sous l'effet d'un traitement par infliximab (1).

## 5. Divers.

Des cas d'infection à *Papillomavirus* (3), adénovirus, virus parainfluenza ont été rapportés sous traitement anti-TNF $\alpha$ , de même qu'un cas d'infection par le virus West Nile (34) et un cas d'infection par le virus H1N1 (35).

Dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires chroniques, il convient en outre de prendre en compte l'impact des autres traitements associés, en particulier la corticothérapie générale et les traitements de fond, susceptibles d'interférer avec la réplication virale.

La corticothérapie générale (36) est susceptible d'augmenter la réplication du VHB et l'expression de ses gènes d'une part, mais aussi de réduire d'autre part, par son effet immunosuppresseur, la cytolysé hépatique à médiation immune et la clairance virale. À la phase aiguë de l'infection, les immunosuppresseurs augmentent l'incidence de l'évolution chronique de l'hépatite. En phase chronique, l'arrêt des immunosuppresseurs s'accompagne d'une poussée clinique due à un rebond de la cytolysé hépatique à médiation immune, avec majoration de la charge virale. Ceci s'applique également au méthotrexate.

Il se dégage de l'analyse des données disponibles un profil moins inquiétant que ce que l'on pouvait prévoir, des biothérapies vis-à-vis des infections virales. Cela étant, la prudence reste de mise. Il existe un risque réel de réactivation des infections VHB et VZV sous biothérapies. Une infection par le VIH expose au risque accru d'infections opportunistes sous biothérapies. Il importe, à ce jour, de ne pas banaliser une telle infection prévalente. Dans la pratique, il importe de respecter les recommandations en vigueur.

Une infection latente par le virus de l'hépatite B ou du VIH représente une contre-indication théorique à l'initiation d'une biothérapie. En cas de sérologie positive, une évaluation précise, multidisciplinaire, de la balance bénéfice-risque de l'instauration d'une biothérapie est de mise, avec analyse des alternatives thérapeutiques possibles pour la maladie rhumatologique.

Dans tous les cas, la décision sera prise en accord avec l'hépatologue ou l'infectiologue selon la situation, avec éventuelle discussion d'un traitement antiviral préemptif (débuté avant l'introduction de la biothérapie), une surveillance continue de la charge virale durant le traitement et 3 à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, le risque de réactivation virale perdurant plusieurs mois au décours de l'arrêt de la biothérapie.

En cas de survenue d'infection virale sous traitement par biothérapie, celle-ci sera suspendue. L'infection virale sera traitée, la reprise éventuelle de la biothérapie sera discutée, après guérison de l'infection, en fonction du type d'infection virale, des lésions induites et de sa sévérité.

### Conclusion

- Il est raisonnable de maintenir une attitude prudente en cas d'antécédent d'infection virale chronique, car il existe un risque réel de réactivation des infections par VHB et VZV sous biothérapie et d'infection opportuniste en cas d'infection par le VIH.
- Cependant, il est possible d'envisager un traitement antiviral préemptif avec surveillance continue de la charge virale dans certains cas, lorsque la balance bénéfice/risque a été jugée suffisante après évaluation multidisciplinaire.

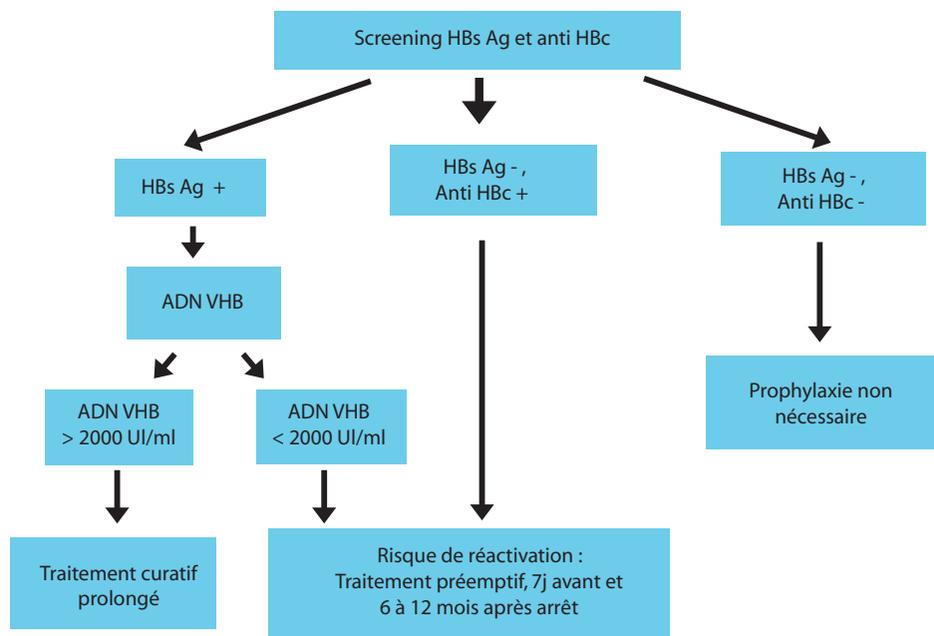
### Références

1. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, *et al.* Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:896-902.
2. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, *et al.* Long-term treatment with methotrexate of tumor necrosis factor a inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:762-7.

3. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, *et al.* Chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:20-34.
4. Stoop JN, Woltman AM, Biesta PJ, *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response. *Hepatology* 2007;46:699-705.
5. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, *et al.* Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
6. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without anti viral prophylaxis. *J Rheumatol* 2008;35:421-4.
7. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208-17.
8. Chung SJ, Kim JAK, Park MC, *et al.* Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HbsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-20.
9. Li S, Kaur PP, Chan V, *et al.* Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:787-91.
10. Robinson H, Walker-Bone K. Anti-NF- $\alpha$  therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology* 2009;48:448-50.
11. Wendling D, Di Martino V, Prati C, *et al.* Spondyloarthritis and chronic B hepatitis. Effect of anti TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2009;76:308-11.
12. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, *et al.* Use of tumor necrosis alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients. Reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009;36:1188-94.
13. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, *et al.* Long-term safety of anti TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1352-5.
14. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, *et al.* Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010;37:346-50.
15. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, *et al.* Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBs-Ag negative and anti HBs-positive patient. *Liver Int* 2008;28:718-20.
16. Charpin C, Guis S, Colson P, *et al.* Safety of TNF blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past-hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthrit Res Ther* 2009;11:R179.
17. 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.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
19. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36.
20. Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, *et al.* Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2008;8:104-6.
21. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, *et al.* Safety of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944-9.
22. Roux CH, Brocq O, Breuil V, *et al.* Safety of anti-TNF $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006;45:1294-7.
23. Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L, *et al.* Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:290-3.
24. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, *et al.* The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710-2.
25. Sellam J, Bouvard B, Masson C, *et al.* Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:197-200.
26. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, *et al.* A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:257-64.
27. Van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, *et al.* Disseminated tuberculosis,

- pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003;29:2327-9.
28. Balato N, Gaudiello F, Balato A, *et al.* Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:709-10.
  29. Vonkeman H, Ten Napel C, Rasker H, *et al.* Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004;31:2517-8.
  30. Wendling D, Streit G, Toussirot E, *et al.* Herpes zoster during anti-NF- $\alpha$  treated chronic arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:540-3.
  31. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, *et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-NF- $\alpha$  agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
  32. Mc Keown E, Pope JE, Leaf S. Epstein-Barr virus (EBV) prevalence and the risk of reactivation in patients with inflammatory arthritis using anti-TNF agents and in those who are biologic naive. *Open Rheumatology Journal* 2009;3:30-4.
  33. Miceli-Richard C, Gestermann N, Amiel C, *et al.* Effect of methotrexate and anti TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathies. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R77.
  34. Chan-Tack KM, Forrest G. West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis after infliximab treatment. *J Rheumatol* 2006;33:191-2.
  35. Kling MC, Larian AA, Scodi-Bello I, *et al.* Fatal influenza A(H1N1) respiratory tract infection in a patient having psoriasis treated with infliximab. *Arch Dermatol* 2010;146:651-4.
  36. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14-20.
  37. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with infliximab. *Arthritis Rheum* 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]

**Figure 1 - Algorithme de prévention de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients mis sous traitement immuno-suppresseur. D'après Barclay S et al. (17).**





## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'intolérance systémique et de réactions cutanées

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Plusieurs manifestations d'intolérance systémique et de nombreuses réactions cutanées peuvent être observées lors du traitement par anti-TNF $\alpha$  (1).**

### Réactions systémiques

Ces réactions sont observées essentiellement lors du traitement par infliximab, mais sont en théorie, possibles avec les autres anti-TNF $\alpha$ . En pratique, les réactions systémiques, et notamment leurs manifestations cutanées, sont exceptionnelles sous étanercept et adalimumab.

Une prémédication systématique n'est pas recommandée en l'absence d'antécédent de réaction d'hypersensibilité.

### Réactions immédiates

#### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les réactions immédiates surviennent pendant ou au décours immédiat de la perfusion, dans les 2 heures qui suivent.

Elles sont observées chez 3 à 6% des patients traités par infliximab. Elles sont essentiellement observées au début du traitement lors des 3 à 4 premières perfusions, mais peuvent aussi survenir plus tardivement.

Leur apparition a été corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab.

Des symptômes de gravité variable peuvent être observés :

- fièvre, frissons, nausées, vomissements, céphalées,
- prurit, exanthème allant d'un érythème discret avec sensation de cuisson à un tableau « d'homme rouge », flushs, urticaire.
- douleur thoracique, palpitation, dyspnée, poussée tensionnelle,
- réactions graves à type d'hypotension ou d'état de choc, pouvant engager le pronostic vital.

Les réactions sévères sont rares, observées chez moins de 1% des patients.

Des stratégies d'induction de tolérance ont permis chez certains patients ayant développé une forme sévère de reprendre le traitement.

**La majorité de ces réactions correspondrait à un processus non immunologique plutôt qu'à une réelle réaction anaphylactique.**

## 2. Conduite à tenir en cas de réaction systémique immédiate

Les symptômes bénins cèdent le plus souvent au ralentissement du rythme de la perfusion ou à la suspension provisoire, de quelques minutes à 1 ou 2 heures, du traitement.

Les symptômes plus graves nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion.

Les mesures thérapeutiques varient selon la gravité des symptômes :

- anti-histaminiques dans les réactions bénignes ;
- corticothérapie, voire techniques de réanimation dans les formes les plus sévères.

## 3. Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Les réactions systémiques immédiate bénignes autorisent dans la majorité des cas la poursuite du traitement. Leur récurrence n'est pas systématique.

En complément d'une réduction de la vitesse de perfusion, un traitement préventif par anti-histaminiques, corticoïdes ou paracétamol peut être utilisé lors des perfusions suivantes. Son efficacité prophylactique n'a pas cependant pas été démontrée.

Les arrêts de traitement pour ce type de réaction surviennent dans moins de 5% des cas.

Une réaction sévère (avec hypotension ou bronchospasme) contre-indique formellement la poursuite du traitement.

L'instauration ultérieure d'un autre traitement anti-TNF $\alpha$  (autre molécule) est possible, mais elle devra se faire sous surveillance médicale.

## Réactions retardées

### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Elles sont rares. Quand elles apparaissent, elles se manifestent 3 à 12 jours après la perfusion (2). Différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic :

- arthralgies, myalgies,
- fièvre,
- prurit,
- éruption cutanée (urticaire)
- oedème de la face ou des mains,
- céphalées,
- gêne douloureuse à la déglutition.

Elles ont été principalement rapportées lors du traitement de la maladie de Crohn par infliximab. La physiopathologie de ces réactions s'apparente à celle de la maladie sérique. Leur incidence serait comprise entre 1 et 2%. Leur apparition a été corrélée à la présence d'anticorps anti-infliximab, que l'on peut désormais doser (de même que ceux dirigés contre l'adalimumab). Ces réactions se manifestent volontiers lors de la reprise du traitement faisant suite à une période d'interruption.

## 2. Conduite à tenir en cas de réaction retardée

- Hospitaliser en urgence les formes sévères.
- Arrêter le traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- Doser les anticorps antinucléaires, les ANCA, le complément et la cryoglobulinémie.
- Faire des explorations infectieuses selon l'orientation clinique.
- Un traitement par corticoïdes peut s'avérer nécessaire dans les formes sévères.

## 3. Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Ces réactions allergiques retardées contre-indiquent dans la majorité des cas la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$  en raison de leur gravité potentielle.

L'utilisation ultérieure d'un autre anti-TNF $\alpha$  est possible, mais il doit être introduit avec prudence sous surveillance médicale (éventuellement hospitalisation).

### Réactions cutanées au point d'injection

Elles sont observées avec les traitements administrés par voie sous-cutanée (étanercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab). Elles surviennent chez moins de 10 à 20% des patients.

#### 1. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Il s'agit d'un érythème, parfois accompagné de douleurs, d'un prurit et d'une réaction inflammatoire locale. Ces réactions surviennent essentiellement en début de traitement, au cours des premières semaines et s'épuisent après quelques injections. Elles ont une durée médiane de quelques jours. Chez un petit nombre de patients des réactions se développent aux précédents sites d'injections à l'occasion des nouvelles injections.

#### 2. Conduite à tenir en cas de découverte de réactions cutanées au point d'injection

- Aucun examen complémentaire n'est utile.
- Un traitement anti-histaminique ou une corticothérapie locale sont parfois utilisés.
- Avant les injections suivantes, laisser le produit revenir à température ambiante 1 heure avant l'injection et l'injecter lentement (en 1 minute) sont des mesures qui peuvent permettre de limiter les réactions cutanées locales.
- Ces réactions ne nécessitent pas habituellement l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- Leur survenue sauf exception ne contre-indique pas la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

### Autres réactions cutanées au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$

De nombreuses manifestations cutanées ont été rapportées sous anti-TNF $\alpha$  (1, 3). On distingue arbitrairement les manifestations paradoxales qui correspondent à des dermatoses habituellement traitées ou améliorées par les anti-TNF $\alpha$ , des autres pathologies cutanées.

#### *Psoriasis et éruptions psoriasiformes*

Les principales manifestations paradoxales sont les éruptions psoriasiformes. Celles-ci sont abordées dans la fiche spécifiquement dédiée à ce type de réactions.

### **Eczémas**

Dans deux études prospectives totalisant 424 patients recevant un anti-TNF $\alpha$  pour une PR, 27 cas de dermatose eczématiforme ont été observés (4, 5). Les aspects cliniques sont variables : dyshidrose, eczéma nummulaire, lésions papuleuses, et prennent parfois un aspect non spécifique. Chez certains patients, la distribution des lésions est du type de celles observées dans la dermatite atopique. Le plus souvent ces réactions sont modérées, et peuvent être contrôlées par les dermocorticoïdes sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.

### **Réactions lichénoïdes**

Elles ont été décrites avec les trois premiers anti-TNF $\alpha$  et sont histologiquement caractérisées par un aspect de dermatite d'interface associant un infiltrat diffus du derme superficiel, une vacuolisation de la basale et des foyers de nécrose kératinocytaire. Cliniquement, elles peuvent prendre l'aspect d'exanthèmes papuleux et érythémateux, mais aussi psoriasique (voir fiche « Réactions paradoxales »).

### **Sarcoïdose**

L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans la sarcoïdose est incertaine (6). Plusieurs cas de sarcoïdose survenant chez des patients atteints de PR ou de SA traités essentiellement par étanercept mais aussi par infliximab ou adalimumab ont été rapportés (7). Chez ces patients, l'atteinte était essentiellement pulmonaire, mais parfois aussi cutanée ou parotidienne. La sarcoïdose survenait entre 2 et 60 mois après le début du traitement par anti-TNF $\alpha$ . L'enzyme de conversion de l'angiotensine était parfois élevée. L'histologie montrait des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse typique. Dans la plupart des cas, le seul arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  permettait la guérison de la sarcoïdose. Dans quelques cas, une corticothérapie était nécessaire.

### **Granulome annulaire**

Le granulome annulaire (GA) est caractérisé histologiquement par un centre nécrobiotique entouré d'un infiltrat cellulaire. Plusieurs cas de GA apparus sous anti-TNF $\alpha$  ont été rapportés, dont une série de neuf patients (8). Cette série ne comprenait que des femmes, toutes atteintes de PR de longue date, sans antécédent de GA et sans facteur prédisposant au GA (diabète, pathologie thyroïdienne). Le GA apparaissait en moyenne six mois après le début du traitement avec des extrêmes allant de 4 à 14 mois et se présentait, le plus souvent, sous une forme généralisée touchant les membres supérieurs. Sur les 9 cas, l'adalimumab était impliqué six fois, l'infliximab deux fois et l'étanercept une fois. La guérison du GA survenait chez les deux patientes chez lesquelles l'anti-TNF $\alpha$  était arrêté, les sept autres ont continué leur traitement en appliquant des dermocorticoïdes, avec un bon résultat (8).

### **Dermatite interstitielle granulomateuse**

La dermatite interstitielle granulomateuse (DIG) est caractérisée en histologie par un infiltrat inflammatoire diffus du derme, composé d'histiocytes et de polynucléaires neutrophiles se disposant de façon palissadique autour de zones de dégénérescence du collagène. Cinq cas de DIG apparus sous anti-TNF $\alpha$  ont été rapportés, chez des patients ayant une PR ou un

### **rhumatisme psoriasique (9, 10).**

Bien que la DIG soit un phénomène réactionnel qui peut s'observer dans la PR, l'apparition rapide des lésions après l'introduction du traitement était en faveur de son rôle inducteur. Les lésions étaient des macules annulaires asymptomatiques, des papules ou des plaques indurées, certaines avec un centre clair et une bordure discrètement surélevée, prédominant sur le tronc les épaules et les membres supérieurs. **Chez trois patients traités par infliximab ou adalimumab, le traitement a été arrêté et les lésions cutanées ont guéri (9). Les deux autres patients étaient traités par étanercept et ont poursuivi le traitement : dans un cas, la rémission était obtenue sous propionate de clobétasol ; dans l'autre cas, où l'étanercept ne pouvait pas être arrêté compte tenu de la sévérité de la PR, les lésions ont persisté (9, 10).**

### ***Nodules rhumatoïdes***

Les nodules rhumatoïdes sont présents chez environ 25% des patients atteints de PR. Une apparition accélérée de nodules rhumatoïdes a été rapportée chez les patients traités pour PR par anticorps anti-TNF $\alpha$ , en dépit d'une amélioration ou d'une rémission contemporaine de leur rhumatisme.

**Cela a été décrit sous étanercept (11), sous infliximab (12) et sous adalimumab. De plus, l'apparition de ces nodules cutanés est parfois associée à l'apparition de nodules pulmonaires (11).** Les nodules rhumatoïdes sont caractérisés par une zone centrale de nécrose, entourée d'une palissade de macrophages et de fibroblastes, ainsi que par un infiltrat périvasculaire constitué de lymphocytes T et de macrophages. Le développement de nouveaux nodules par anti-TNF $\alpha$  pourrait être lié à l'induction d'une vascularite.

### ***Vascularites cutanées***

(voir fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition... d'une vascularite ? »)

### ***Autres dermatoses***

De nombreuses autres affections de la peau et des phanères ont été rapportées chez des patients recevant des anti-TNF $\alpha$ , dont des cas de dermatoses bulleuses auto-immunes et des cas d'alopécies, voire de pelade. Ces situations restent rares.

## **Quelle conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées sous anti-TNF $\alpha$ ?**

- Préciser les antécédents dermatologiques du patient.
- Rechercher des signes associés : fièvre, arthralgies, prurit.
- Rechercher une prise médicamenteuse intercurrente.
- Préciser la chronologie d'apparition des signes cutanés par rapport aux prises médicamenteuses, ou par rapport à des événements infectieux intercurrents éventuels.
- Identification du type de lésions et confirmation du diagnostic par un dermatologue, avec la réalisation si nécessaire d'une biopsie cutanée avec étude en immunofluorescence.
- Selon l'aspect des lésions : dosage des anticorps anti-nucléaires, des ANCA, recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie.

- Traitement de l'affection cutanée. Dans le cas du psoriasis, traitement le plus souvent par des topiques locaux.
- L'étendue et la sévérité des lésions cutanées nécessitent dans certains cas l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$ .
- Dans le cas du psoriasis, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  ou le changement de molécule n'a pas toujours un effet sur les lésions (voir fiche « Réactions Paradoxaes »).

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

La reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  est possible dans la majorité des cas. Elle se discutera en fonction du diagnostic retenu et du rapport bénéfice-risque du traitement.

Des cas de récurrence du psoriasis après la reprise du même anti-TNF $\alpha$  ont été rapportés. La décision de reprise du même anti-TNF $\alpha$  doit être discutée au cas par cas en fonction de la sévérité des lésions cutanées.

#### Références

1. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, *et al.* Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504.
2. Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, *et al.* Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:186-91.
3. Viguié M, Richette P, Bachelez H, *et al.* Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha. *Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF-alpha therapy M. Ann Dermatol Vénérolog* 2010;137:64-71.
4. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, *et al.* Dermatological conditions during TNF alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R666-76.
5. Lee HH, Song IH, Friedrich M, *et al.* Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.
6. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, *et al.* Etanercept for refractory ocular sarcoidosis : results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062-7.
7. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, *et al.* Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A New "Class Effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:313-9.
8. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, *et al.* Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:567-70.
9. Deng A, Harvey V, Sina B, *et al.* Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006;142:198-202.
10. Hu S, Cohen D, Murphy G, *et al.* Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept. *Cutis* 2008;81:336-8.
11. Cunnane G, Warnock M, Fye KH, *et al.* Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:445-9.
12. Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:336-8.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition... d'un lymphome

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

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

Même si les syndromes lymphoprolifératifs apparaissent uniquement dans les « Précautions d'emploi » des RCP (Résumés des Caractéristiques Produits) qui mentionnent que le rôle des anti-TNF $\alpha$  dans le développement ou l'évolution de ces affections n'est pas connu, dans l'état actuel des connaissances, la prudence incite à ne pas entreprendre un tel traitement même en cas de lymphome ancien et considéré comme guéri.

Cette règle générale pourrait être modulée à l'échelon individuel en fonction du rapport bénéfice/risque chez un patient présentant un lymphome guéri très ancien et un rhumatisme très actif. Mais, même dans cette situation, il est clair que l'on préférera aujourd'hui chez un patient atteint de PR l'utilisation du rituximab plutôt que d'un anti-TNF $\alpha$ .

### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic :

- fièvre inexplicée,
- altération de l'état général, amaigrissement,
- adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie,
- infections récidivantes,
- sueurs,
- prurit,
- lésions cutanées : plaques érythématosquameuses fixes plus ou moins infiltrées, nodules, tumeurs.

Devant une suspicion de lymphome, le traitement doit être interrompu au moins transitoirement. Il sera repris ultérieurement si le diagnostic est éliminé.

### Conduite à tenir en cas de suspicion de lymphome sous anti-TNF $\alpha$

- Réaliser des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic et préciser l'extension.
- Arrêter, dès l'injection suivante, le traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- Arrêter le méthotrexate ou d'autres traitements immunosuppresseurs.
- Si le diagnostic de lymphome est confirmé, faire une déclaration à la pharmacovigilance.
- Si la situation le permet, et en pratique quand le lymphome présente des caractéristiques histologiques de lymphome de l'immuno-déprimé, il est possible de discuter avec l'hématologue la possibilité de différer le traitement du lymphome. En effet, certains cas de lymphome ont régressé après arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  comme cela a été décrit sous méthotrexate. Mais ces situations sont tout à fait exceptionnelles.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

La confirmation du diagnostic de lymphome sous anti-TNF $\alpha$  est une contre-indication à la reprise ultérieure d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de lymphome sous anti-TNF $\alpha$

#### Lymphome et Polyarthrite Rhumatoïde

Le risque de lymphome, que ce soit celui de lymphome non hodgkinien ou de lymphome hodgkinien, est accru dans la PR. Les études les plus récentes menées sur des grands échantillons de population montrent un SIR (Standard Incidence Ratio) pour le lymphome non hodgkinien dans la PR autour de 2,0 et de maladie de Hodgkin autour de 3 (1). Le SIR est le rapport entre le nombre d'événements observés divisé par le nombre d'événements attendus dans une population de même structure d'âge et de sexe. Un SIR égal à 1 signifie un risque similaire dans les deux populations et un SIR > 1 signifie un risque accru. Baecklund et al ont montré que le cumul de l'activité de la PR sur des années était le principal facteur de risque de lymphome avec un SIR à 1,0 pour les patients avec PR avec un « faible cumul d'activité inflammatoire » versus un SIR à 7,7 pour les patients avec PR avec un cumul d'activité inflammatoire moyenne et 71,3 pour les patients avec PR à « fort cumul d'activité inflammatoire » (2). De même, Wolfe a mis en évidence une relation entre vitesse de sédimentation élevée et risque de lymphome (3).

De fait, toute interprétation du risque de lymphome dans la PR après traitement doit prendre en compte l'activité inflammatoire de la maladie depuis son apparition, c'est-à-dire sur des années.

#### Lymphome et PR traitée par anti-TNF $\alpha$

##### 1- Les données de pharmacovigilance et les méta-analyses

- Plusieurs cas de lymphomes apparus sous anti-TNF $\alpha$  ont été publiés (4, 5). La Food and Drug Administration (FDA) a ainsi rapporté 26 cas de lymphomes après traitement par étanercept et infliximab à partir de données post-marketing sans pouvoir démontrer un lien évident entre les traitements et le risque de lymphome (6). La FDA a aussi publié en 2003 les SIR des lymphomes observés au cours des essais cliniques contrôlés menés avec chacun des 3 premiers anti-TNF $\alpha$  qui étaient de 2,31 [IC95% 0,85-5,03] pour l'étanercept, 5,52 [IC 95% 2,60-10,00] pour l'adalimumab et de 6,35 [IC95% 1,70-16,30] pour l'infliximab (7). Les données post-commercialisation de l'infliximab et de l'étanercept dénombrèrent un taux de lymphome de 0,017 pour l'infliximab et de 0,03/100 patients-année à la même époque. Depuis, les données post-marketing de l'adalimumab ont été publiées avec des taux similaires (8).
- Une méta-analyse récente de 9 essais randomisés contrôlés comparant les anticorps monoclonaux (infliximab ou adalimumab) au placebo chez 5155 PR a identifié un sur-risque d'affection néoplasique avec un OR à 3,3 [IC95% 1,2-9,1] (9). Il y avait 29

cancers pour 3192 PR traitées par anticorps monoclonal versus 3 cancers pour 1428 PR du groupe placebo, avec un sur-risque observé pour les fortes doses définies par les auteurs comme étant  $\geq 6$  mg/kg/8 semaines pour l'infliximab et  $\geq 40$  mg/2 semaines pour l'adalimumab. Quatre de ces cancers étaient des lymphomes tous survenus dans le bras anti-TNF $\alpha$ . De plus, 6 cas de lymphomes non colligés dans la méta-analyse étaient notés sous anti-TNF $\alpha$  dans la phase d'extension de ces essais contrôlés (9). Mais le faible nombre de cas de lymphomes ne permettait pas de mettre en évidence une différence significative entre anti-TNF $\alpha$  et placebo. Cette méta-analyse n'a pris en compte que des études de courte durée (54 semaines au maximum). L'apparition précoce de tumeurs suggère plus un rôle révélateur ou facilitateur qu'un rôle inducteur des anticorps monoclonaux. Dans une méta-analyse équivalente, comparant le récepteur soluble (étanercept) au placebo, le sur-risque de cancer existait aussi mais de façon non significative : OR 1,8 [IC95% 0,8-4,3] (10). Dans cette méta-analyse, il y avait 2 lymphomes sous étanercept et aucun sous placebo.

## 2- Les données de registres, cohortes et observatoires

- La première étude épidémiologique a suivi une cohorte de près de 18500 PR (données de la National Data Bank for Rheumatic Diseases) (11). Elle a montré que le risque de lymphome des PR sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à la population générale était multiplié par 3 (SIR 2,9 [IC95% 1,7-4,9]) alors qu'il était multiplié par 1,7 [IC95% 0,9-3,2] (non statistiquement significatif) chez les patients avec PR traitées par méthotrexate. Il est impossible de dire si ce léger sur-risque est lié à l'anti-TNF $\alpha$  ou au caractère plus sévère des patients PR qui ont été traitées par anti-TNF $\alpha$ , en l'absence de comparaison directe entre les deux groupes de traitement. Les lymphomes survenus sous anti-TNF $\alpha$  étaient le plus souvent des lymphomes non hodgkiniens B, diffus à grandes cellules. Ces données ont été récemment actualisées avec 95 cas de lymphomes observés dans une cohorte de 19591 patients avec PR sous anti-TNF $\alpha$  (12). Dans cette cohorte, qui est la plus grande de la littérature, le risque de lymphome n'est pas plus important chez les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  que chez les patients avec PR non traités par anti-TNF $\alpha$  : RR 1,0 [IC95% 0,6-1,8], SIR 1,8 [IC95% 1,5-2,2].
- Le registre national suédois regroupe 3 cohortes de PR, l'une prévalente comprenant des patients avec PR hospitalisés de 1990 à 2003 (n=53067), l'autre incidente avec des PR diagnostiquées entre 1995 et 2003 (n=3703), et la dernière comportant les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, étanercept et infliximab) de 1999 à 2003 (registre ARTIS, n=6604) (13, 17), représentant à elles trois plus de 70% des PR suédoises. Ces 3 cohortes ont été comparées à la population générale en se référant au registre suédois des cancers afin d'avoir une évaluation du risque d'hémopathie sous anti-TNF $\alpha$ . Cette étude confirme le risque accru de leucémies et de lymphomes au cours de la PR par rapport à la population générale. Dans la cohorte des 6604 patients avec PR exposés aux anti-TNF $\alpha$ , 26 cas de lymphomes ont été déclarés (17). Les SIR [IC95%] pour les lymphomes dans les 3 cohortes PR

prévalentes, PR incidentes et PR exposées aux anti-TNF $\alpha$  étaient respectivement 1,9 [1,7-2,1], 2,0 [1,0-3,5] et 2,7 [1,8-4,1]. Il n'y a pas dans ce registre de sur-risque en cas d'exposition aux anti-TNF $\alpha$  si les populations sont ajustées pour le sexe, l'âge et la durée de la maladie. L'augmentation marginale observée sous anti-TNF $\alpha$  (risque relatif par rapport aux PR sans anti-TNF $\alpha$  1,35 [IC95% 0,8-2,1] est à interpréter en prenant en compte le fait que les patients traités par anti-TNF $\alpha$  ont une activité inflammatoire importante.

Il est à noter qu'une première analyse d'un sous-registre de ARTIS, le South Swedish Arthritis Treatment Group (SSATG) (qui couvre 90% des patients traités par infliximab ou étanercept dans une population de 1,3 million de suédois inclus du 1/02/1999 au 31/12/2002) montrait un risque de lymphome plus important chez les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  par rapport à une population contrôle de patients avec PR sans anti-TNF $\alpha$  (RR relatif 4,9 [0,9-26,2]) (1). En fait, cette analyse ne reposait que sur 5 cas de lymphome et n'a pas été confirmée par l'analyse de la totalité du registre ARTIS reposant sur 26 cas de lymphome, ce qui montre bien qu'il faut se garder de faire des analyses trop précoces sans avoir une puissance suffisante.

- Un registre nord-américain de 7306 patients avec PR traités par méthotrexate et 1152 patients avec PR traités par biothérapie incluant anti-TNF $\alpha$  et inhibiteurs de l'IL1 a montré en comparant les patients traités par méthotrexate et ceux traités par biothérapie, un HR ajusté à 1,37 [IC95% 0,71-2,65] (non significatif) pour les hémopathies et syndromes lymphoprolifératifs (14).
- L'observatoire national français RATIO a colligé tous les lymphomes apparus sous anti-TNF $\alpha$  à partir de 490 services hospitaliers et l'ensemble des centres de pharmacovigilance (15). Sur une période de 3 ans, 38 lymphomes (31 non-hodgkiniens et 7 Hodgkin ou Hodgkin like) ont été déclarés (27 PR, 3 SA, 4 rhumatismes psoriasiques, 2 maladies de Crohn, 1 syndrome de Gougerot-Sjögren primitif), c'est-à-dire la plus grande cohorte de lymphomes sous anti-TNF $\alpha$  dans la littérature. Trois lymphomes avaient les caractéristiques des lymphomes des immunodéprimés : une prolifération lymphoïde EBV positive et 2 Hodgkin like EBV+ dont l'un chez un patient ayant une SA et jamais traité par méthotrexate. Par rapport à la population générale française, le SIR est à une valeur attendue dans une population de PR sévère : SIR 2,4 [IC95% 1,7-3,2]. Dans cette étude, il existait une différence de risque entre anticorps monoclonaux (SIR=3,7 [IC95% 2,6-5,3]) et le récepteur soluble (SIR=0,9 [IC95% 0,4-1,8]). Ce premier observatoire prospectif national suggère donc que globalement, les anti-TNF $\alpha$  ne semblent pas augmenter l'incidence des lymphomes dans une population de PR. Cependant, certains lymphomes atypiques peuvent survenir et le risque pourrait être plus élevé chez les patients traités par anticorps monoclonaux (15). Seule la méthodologie originale de RATIO avait une puissance suffisante pour comparer les différents agents anti-TNF $\alpha$  entre eux. Mais la possible différence de risque entre anticorps monoclonaux et récepteur soluble devra être confirmée par le suivi au long cours des autres registres. C'est notamment l'objectif principal du registre anglais de la BSR dont les premiers résultats sur les lymphomes devraient être connus en 2011.

Il est actuellement difficile de conclure formellement quant au risque de lymphome dans la population des patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$ , sachant que l'incidence des lymphomes est supérieure dans la PR par rapport à la population générale (16).

Même si ces récentes observations sont relativement rassurantes, elles ne permettent pas d'affirmer définitivement qu'il n'y a pas de sur-risque après une exposition plus longue. Le suivi des cohortes et observatoires devrait cependant nous permettre de répondre à la question dans un futur relativement proche. Comme le risque de lymphome n'est pas augmenté dans la SA, contrairement à la PR par rapport à la population générale (17), le suivi de cohortes de SA sous anti-TNF $\alpha$  permettra plus facilement de conclure sur ce risque.

#### Cas particulier

Entre 1998 et début 2006, 27000 patients de 18 à 30 ans et 10000 patients de moins de 18 ans atteints de la maladie de Crohn, ont été traités par infliximab aux Etats-Unis. Une dizaine de cas de lymphome T hépatosplénique, la plupart d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients, dont quatre enfants. Tous étaient traités de façon concomitante avec Imurel® ou Purinethol®. L'AFSSAPS, lors d'un communiqué de presse le 15 mars 2005, a rappelé que l'infliximab n'avait alors pas d'AMM chez les patients de moins de 18 ans en France et en Europe, et que l'état actuel des données sur le risque devait être pris en compte par les prescripteurs ayant choisi cette option thérapeutique chez les jeunes adultes atteints de maladie de Crohn (18).

En juillet 2008, une autre alerte de l'AFSSAPS, en accord avec l'EMA signale 3 cas de lymphome T hépatosplénique (LHSLT), forme de lymphome non hodgkinien rare, agressive et de mauvais pronostic chez 2 adultes jeunes traités par adalimumab + Imurel® ou Purinethol® pour une maladie de Crohn et chez 1 patient traité par adalimumab pour une PR avec syndrome de Felty (19). Les premières manifestations cliniques des LHSLT sont typiquement une hépatosplénomégalie et des signes caractéristiques de lymphome (fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids), sans adénopathies. La numération formule sanguine (NFS) révèle une anémie, une thrombopénie et la présence de cellules lymphomateuses circulantes.

## Références

1. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
2. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, *et al.* Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
3. Wolfe F. Inflammatory activity, but not methotrexate or prednisolone use predicts non-Hodgkin's lymphoma in rheumatoid arthritis. A 25-year study of 1767 RA patients. *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):188.
4. Kavanaugh A, Keystone EC. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 31):203-8.
5. Schiff MH, Gelhorn AJ, Chartash E, *et al.* Malignancies in rheumatoid arthritis (RA) clinical trials with adalimumab. *Arthritis Rheum* 2003;48:S700.
6. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, *et al.* Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
7. FDA meeting March 2003: Update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis (consultable à l'adresse : <http://www.rheumatology.org/publications/hotline>).
8. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, *et al.* Safety analyses of adalimumab (Humira) in global clinical trials and US post-marketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.
9. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85. Erratum in *JAMA* 2006;295:2482.
10. Bongartz T, Warren FC, Mines D, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177-83.
11. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-TNF therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51
12. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19562 patients during 89.710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433-9.
13. Askling J, Fored M, Baecklund E, *et al.* Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis. Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
14. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
15. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, *et al.* Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.
16. Mariette X. Lymphoma, rheumatoid arthritis, and TNFalpha antagonists. *Joint Bone Spine* 2010;77:195-7.
17. Askling J, Baecklund E, Granath F, *et al.* Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
18. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/060604.htm>
19. Direct Healthcare Professional Communication on reports of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with HUMIRA®(adalimumab), Dear Doctor Letter, Abbott, 16 July 2008.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une néoplasie solide?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de néoplasie solide ?

#### 1. Que signalent les RCP ?

Le RCP des 5 anti-TNF $\alpha$  n'évoque pas les antécédents de cancer solide dans les contre-indications. Il est indiqué qu'il est possible que les traitements anti-TNF $\alpha$  altèrent les défenses immunitaires des patients à l'encontre des infections et des tumeurs malignes, et que leur rôle dans l'apparition ou l'évolution de tumeurs malignes est inconnu. Dans la rubrique «effets indésirables», est présenté un bilan des cas de néoplasies solides observées en fonction de l'exposition des patients traités et il est dit que ces taux sont similaires à ceux attendus dans la population étudiée, sauf pour les carcinomes cutanés. Il est signalé que des précautions doivent être prises quand un anti-TNF $\alpha$  est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou si l'on veut poursuivre un anti-TNF $\alpha$  chez un patient qui a développé une tumeur maligne.

#### 2. En synthèse, quel est actuellement le niveau de risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ ?

La question d'un possible sur-risque de cancer sous anti-TNF $\alpha$  n'est toujours pas résolue. Ceci est dû au fait que 2 méta-analyses des essais de phase 3 des anti-TNF $\alpha$  dans la PR, malgré des critiques méthodologiques, laissent un doute quant à une augmentation de risque de cancers sous anti-TNF $\alpha$  (cf infra). **Cependant, tous les résultats actuels sont concordants et ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancers en dehors d'une augmentation du risque de carcinome cutané et un doute sur une augmentation du risque de mélanome (1).** Le risque chez l'enfant et les adolescents n'est pas connu, mais des tumeurs malignes ont aussi été décrites dans ces populations.

#### 3. Quel est le risque néoplasique dans des populations ayant des antécédents de cancer solide ?

Pour évaluer plus précisément le risque de cancer solide, des études de cohortes ont évalué le risque de récurrence d'un cancer sous anti-TNF $\alpha$  chez des patients à risque qui ont déjà eu un cancer avant les anti-TNF $\alpha$ .

- La National Data Bank (NDB) for Rheumatic Diseases n'a pas permis d'identifier de risque de récurrence de cancer chez les patients ayant des antécédents de néoplasie solide et traités par anti-TNF $\alpha$  : HR 0,33 [IC95% 0,14-0,77] (2). Cela est vrai aussi en cas d'antécédents de cancers mammaires. La diminution du risque suggérée par cette étude n'est en fait que le reflet d'un biais évident consistant en le fait que les patients avec un cancer ayant un fort risque de récurrence ont été exclus et donc non traités par anti-TNF $\alpha$ , ce qui montre que même ce type d'étude aura du mal à répondre à cette question.

- Le registre de la BSR, a inclus de 2001 à 2007 13971 PR dont 293 patients avec un antécédent de cancer (80% de cancers solides, 8% de lymphomes et 9% de mélanomes) comparés aux PR sans antécédent de cancer. Parmi ces 293 patients avec PR, 177 ont été traités par anti-TNF $\alpha$  comparés à 117 patients avec PR actives traitées par des traitements classiques. L'incidence de nouveaux cancers (au total de 20) est de 25,3/1000 patients-année sous anti-TNF $\alpha$  versus 38,3/1000 patients-année sous traitement classique, soit un risque (ajusté pour le sexe et l'âge) faible SIR 0,58 [IC95% 0,23-1,43]. Cependant, dans le groupe traité par anti-TNF $\alpha$ , 3 (18%) des 17 patients avec un antécédent de mélanome ont rechuté, alors qu'aucun mélanome des 10 patients sous traitement classique n'est réapparu (3).
- Le registre allemand RABBIT a inclus, de 2001 à 2006, 5279 patients avec PR traités ou non par anti-TNF $\alpha$  dont 5120 ont été analysés (4). Au total, 122 patients avaient un antécédent de cancer dont 58 ont été traités par anti-TNF $\alpha$ , 9 par anakinra et 55 par traitement classique. Parmi ces 122 patients, 15 cancers (cancers cutanés exclus) ont rechuté soit un risque de récurrence de 45,5/1000 patients-année sous anti-TNF $\alpha$  (n=9 dont 4 cancers du sein), 32,3/1000 patients-année sous anakinra (n=1) et 31,4/1000 patients-année sous traitement classique (n=5).

#### 4. Quelles sont les recommandations des sociétés savantes et des institutions ?

Différentes recommandations émanant de sociétés savantes et de structures institutionnelles ont été publiées :

- La FDA (Update on safety issues concerning TNF inhibitors Hotline 30 mai 2006) et les recommandations 2008 de l'ACR n'émettent pas de recommandations particulières pour les cancers solides, mais signalent simplement le risque de carcinome cutané (5).
- Le consensus annuel de l'EULAR (2009) signale qu'il n'y a pas de risque documenté de cancer solide corrélé à la durée de traitement pendant les 5 premières années de traitement (niveau de preuve B). En conséquence, il n'y a pas de recommandations d'utilisation précises, mais il est demandé une vigilance surtout en cas d'antécédent de cancer sans autre précision (6).
- Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en 2002 avait contre-indiqué les anti-TNF $\alpha$  en cas d'antécédent de cancer ou d'état précancéreux sauf en cas de carcinome basocellulaire ou de cancers traités de plus de 10 ans (sans récurrence). Dans les recommandations de 2007, le NICE ne donne aucune nouvelle précision renvoyant aux RCP des produits (7). Il est prévu que ces recommandations soient revues en 2010.
- La BSR, dans ses recommandations de 2005, a demandé une prudence en cas de lésions pré-néoplasiques (oesophagite de Barrett, dysplasie cervicale, polypes coliques, ...) ou d'antécédents de cancer avec une analyse du bénéfice/risque néoplasique

individuel. Ils estiment qu'il n'y a pas de contre-indication aux anti-TNF $\alpha$  s'il n'y a pas de récurrence de cancer dans les 10 ans qui suivent sa découverte (8). En 2010, les dernières recommandations de la BSR ont été assouplies, précisant que les anti-TNF $\alpha$  devraient être utilisés prudemment en cas d'antécédent de cancer et que l'effet d'un anti-TNF $\alpha$  sur des lésions pré-néoplasiques n'était pas connu. Ces recommandations précisent l'absence de risque prouvé de tumeur solide et de lymphome par rapport à la population de PR, mais confirment le risque accru de cancers cutanés (9).

## 5. Les recommandations du CRI

La recommandation la plus consensuelle est d'appliquer les critères de non-inclusion des études cliniques de phase 2 et 3, c'est-à-dire de contre-indiquer les anti-TNF $\alpha$  en cas d'antécédent de néoplasie de moins de 5 ans, sauf s'il s'agit d'un carcinome cutané basocellulaire et spinocellulaire (non muqueux). Cependant, il est plus pertinent d'envisager une réflexion au «cas par cas», en s'appuyant sur les 4 cas situations suivantes.

- **En cas de cancer solide récent**, quelle que soit sa forme (carcinome cutané exclu), il est impérativement recommandé de ne pas débiter un traitement anti-TNF $\alpha$ .
- **Pour tout cancer présumé guéri depuis au moins 5 ans**, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être débuté mais toujours en concertation avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge la tumeur initiale. Cette décision thérapeutique doit être précédée d'une évaluation «au cas par cas» des caractéristiques de la tumeur initiale, des facteurs pronostiques (personnels et familiaux) et du risque de récurrence et/ou de dissémination. Une prudence particulière s'impose pour tout cancer à fort risque de micro-métastases (ex. : cancer du sein et mélanome).
- **Pour tout cancer**, apparemment quiescent et dont le traitement de la tumeur initiale n'a pas pu être complet ou *a fortiori* en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou métastatique, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  reste contre-indiquée. Si cette règle peut paraître logique dans l'état actuel des connaissances, il existe au moins une situation où la question peut se poser : un cancer de la prostate métastasé en rémission sous hormonothérapie. Peut-on envisager dans cette situation de discuter un traitement anti-TNF $\alpha$ , éventuellement de courte durée chez un patient ayant une PR très évolutive et résistante au traitement conventionnel ? Il n'y a pas de réponse formelle, mais il est souhaitable de s'abstenir dans la majorité des cas.
- La situation la plus compliquée est probablement celle où il existe de **très fortes chances de guérison** mais un délai insuffisant pour en être tout à fait certain. S'il s'agit d'un cancer très localisé, a priori sans envahissement ou dissémination, un traitement par anti-TNF $\alpha$  pourrait s'envisager en cas de tumeur dont l'exérèse complète assure une très forte chance de guérison. À titre d'exemple, une tumeur de Grawitz de petite taille, traitée par néphrectomie, pourrait autoriser un traitement par anti-TNF $\alpha$  en cas «d'urgence articulaire». D'autres situations comme un polype colique dégénéré ou un

cancer in situ (thyroïde, prostate,...) justifieraient un raisonnement identique à condition qu'il s'agisse d'une lésion unique sans notion de récurrence et sans facteur de risque personnel ou familial identifiable. S'il s'agit d'un cancer avec un risque important de récurrence ou de métastase, comme le cancer du sein ou le mélanome (même 10 ans après la tumeur initiale), il faut probablement être plus prudent.

### Que faire avant le traitement en cas de facteur de risque néoplasique ?

La situation dans laquelle il existe des facteurs de risque néoplasiques personnels et/ou familiaux est particulière. Une des situations les plus caricaturales est celle de la polyposose colique et des cancers mammaires ou ovariens familiaux, mais il existe d'autres situations comme les oesophagites de Barrett, les dysplasies cervicales (utérus). Une restriction d'utilisation s'impose sauf cas particulier, car il n'y a pas de données documentant l'effet des anti-TNF $\alpha$  dans ces situations.

### En pratique : quelle conduite à tenir avant de débuter le traitement ?

Chez tout patient justifiant un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il faut évaluer le risque personnel et familial de néoplasie et rechercher une anomalie élémentaire selon les facteurs de risque. Différents examens peuvent donc se discuter selon le contexte, en précisant qu'ils font partie pour la plupart d'un suivi régulier de sujets à risque néoplasique, en particulier pour les examens gynécologiques :

- examen sénologique et gynécologique (frottis cervical),
- mammographie (systématique après 50 ans),
- radiographie du thorax +/- scanner thoracique,
- recherche de sang dans les selles +/- coloscopie,
- examen cutané par un dermatologue en cas de risque de cancers cutanés,
- examen ORL en cas d'éthylotabagisme important.

Il n'y a donc pas de bilan systématique obligatoire, à faire, mais il faut s'assurer que le dépistage systématique recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué.

La décision d'un traitement anti-TNF $\alpha$  dans un contexte de risque et/ou d'antécédents de cancer solide est souvent difficile, nécessitant de bien analyser le rapport bénéfice/risque. Cette décision implique la participation de différents partenaires médicaux (médecin traitant, médecin spécialiste d'organe, oncologue) et l'information éclairée du patient et de son entourage familial.

### Les situations particulières

Quatre situations particulières méritent d'être développées : les carcinomes cutanés et le mélanome, la dysplasie cervicale utérine viro-induite (Human papillomavirus) et le cancer du sein :

## 1. Les carcinomes cutanés (basocellulaires et spinocellulaires)

Le risque de carcinome cutané a été suggéré par des observations de tumeurs rapidement évolutives sous immunosuppresseurs dont les anti-TNF $\alpha$  (10, 11).

Des données récentes ont montré que ces cancers cutanés (basocellulaire et spinocellulaire) sont plus fréquents dans la PR que dans la population générale (RR ajusté 1,19 ; p=0,042) (12). Les facteurs de risque sont l'âge, le sexe masculin, être caucasioïde et l'histoire préalable de cancer cutané mais surtout l'utilisation de prednisone (RR 1,28 ; p<0,014) et de la combinaison méthotrexate/anti-TNF (RR 1,97 ; p=0,001). Le risque avec les anti-TNF $\alpha$  (RR 1,24 ; p=0,89) ou le méthotrexate seul (RR 1,12 ; p=0,471) n'était pas significativement augmenté dans cette étude, mais il l'est dans le registre américain de la NDBRD avec un risque plus élevé de carcinome cutané sous anti-TNF $\alpha$  OR 1,5 [IC95% 1,2-1,8] (13), et dans un registre de 16829 vétérans américains atteints de PR dont 3096 traités par anti-TNF $\alpha$ . Dans ce registre, le risque de cancer cutané (hors mélanome) est plus élevé sous anti-TNF $\alpha$  que sous traitement classique HR ajusté 1,34 [IC95% 1,15-1,58], mais aussi sous corticoïdes (HR ajusté 1,15 [IC95% 1,02-1,20]). Il s'agit d'un risque significatif, mais dans une population particulière, probablement très photo-exposée (14).

Néanmoins, dans certains registres, ce risque n'est pas confirmé comme dans le registre suédois ARTIS mais peut-être en raison de la sous-déclaration de ces événements considérés comme connus et bénins (15, 16). Ce risque pourrait être accru dans certaines circonstances :

- En cas de PUVAthérapie préalable, une étude a démontré que le risque était majoré à partir d'une dose cumulée de 2500 joules. Ce risque, qui existe surtout chez les sujets atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique (traités par PUVAthérapie), est majoré en cas de traitement préalable par ciclosporine (après un an de traitement) (17). Ainsi, une recommandation de la BSR datant d'avril 2005 dans le rhumatisme psoriasique suggère une grande prudence en cas de PUVAthérapie > 1000 joules surtout en cas d'antécédent de traitement par ciclosporine de plus de 1 an (18).
- Dans les syndromes caractérisés par un défaut de réparation de l'ADN (*Xeroderma pigmentosum* et autres syndromes), il existe des lésions cutanées précancéreuses avec un fort risque de dégénérescence. Il est vraisemblable que l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  et probablement d'autres traitements (corticoïdes, traitement de fond) doive se faire avec prudence.

## 2. Le mélanome

Les données de pharmacovigilance et les registres n'avaient pas identifié de risque plus important de mélanome sous anti-TNF $\alpha$ , mais le caractère très métastasant (même de très nombreuses années après la tumeur initiale) a suggéré une prudence particulière quand la guérison n'est pas certaine. Cette guérison n'est acquise que pour des mélanomes très superficiels ayant bénéficié d'un traitement carcinologique correct en accord avec les recommandations.

Récemment, l'analyse du risque de tumeur cutanée selon la durée d'exposition dans le registre suédois ARTIS a suggéré un sur-risque de mélanomes RR 1,7 [IC95% 1,0-2,9] (18). Ces données méritent d'être confirmées car le risque de mélanome semble aussi être un peu plus élevé dans l'étude de la NDBRD OR 2,3 [IC95% 0,9-5,4; p=0,07] (13).

### 3. Les dysplasies cervicales utérines viro-induites par Human papillomavirus (HPV)

Il s'agit d'une situation fréquente pour laquelle il n'y a pas de réponse documentée car on ne connaît pas l'effet du TNF $\alpha$  et des anti-TNF $\alpha$  sur la carcinogenèse liée à cette infection virale. En pratique, on peut proposer une attitude raisonnable :

- En cas d'infection à HPV sans signe de dysplasie pré-néoplasique, le traitement par anti-TNF $\alpha$  peut être poursuivi avec une surveillance régulière du frottis
- En cas de lésion dysplasique pré-néoplasique, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  et un traitement de ces lésions sont justifiés. La reprise des anti-TNF $\alpha$  peut être discutée.

### 4. Le cancer du sein

Compte tenu de la fréquence du cancer du sein chez les patientes atteintes de PR, la question d'un traitement anti-TNF $\alpha$  peut se poser de façon non exceptionnelle. Il est recommandé en cas de PR sévère et active rebelle aux traitements conventionnels de discuter l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en fonction du rapport bénéfice/risque.

Ce rapport dépend des caractéristiques du cancer mammaire et d'éventuels facteurs de risque de récurrence. Ainsi, en accord avec le cancérologue de la patiente, un anti-TNF $\alpha$  peut se discuter si la PR le justifie à condition qu'il n'y ait pas de signe d'évolutivité ou de risque majeur de récurrence après un délai optimal de 5 ans après le traitement de la tumeur initiale.

#### Quelle est la surveillance carcinologique d'un patient traité par anti-TNF $\alpha$ ?

Il n'y a pas de protocole de surveillance type, mais des recommandations simples :

- Il faut vérifier, comme avant le début du traitement, que la surveillance « standard » est assurée en fonction de l'âge et des facteurs de risque individuels. Une surveillance toute particulière doit être proposée en cas de lésion pré-néoplasique connue.
- Il faut assurer une surveillance au moins annuelle de la peau en collaboration avec un dermatologue car il existe vraisemblablement un risque accru de carcinome cutané.

#### Quels sont les signes d'appel d'un cancer solide sous traitement anti-TNF $\alpha$ ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une

néoplasie solide :

- asthénie,
- amaigrissement,
- fièvre,
- signes d'appel locaux (selon l'organe).

La découverte d'un cancer dans les semaines ou mois qui suivent l'instauration d'une biothérapie doit faire discuter une polyarthrite paranéoplasique qui n'aurait pas été diagnostiquée initialement.

### Conduite à tenir en cas de découverte d'un cancer sous anti-TNF $\alpha$

La découverte d'un cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  justifie :

- l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ ,
- le réajustement du traitement de fond de la PR en discutant éventuellement l'arrêt des immunomodulateurs associés (méthotrexate, léflunomide...) au moins pendant la période de traitement du cancer,
- une stratégie anti-cancéreuse adaptée,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ après un cancer ?

La reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée en théorie au moins pour les 5 ans qui vont suivre le traitement radical de ce cancer mais 2 cas de figure méritent discussion.

- En cas de tumeur localisée, sans argument en faveur d'une dissémination locale ou métastatique, le traitement anti-TNF $\alpha$  pourrait être repris en cas de nécessité avant ce délai de 5 ans sans récurrence. Ce délai pourrait être raccourci s'il s'agit d'une affection rhumatismale sévère et évolutive, ne répondant pas aux autres traitements classiques, à condition que la tumeur initiale ait été considérée comme complètement guérie. Néanmoins, une prudence particulière s'impose en cas de cancer à fort pouvoir métastatique (ex. : cancer mammaire, mélanome).
- En cas de tumeur avec des arguments, même indirects, pour une dissémination locale ou métastatique, la reprise de l'anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée, *a fortiori* pour des cancers à fort pouvoir métastatique comme le cancer du sein et le mélanome.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de néoplasie sous anti-TNF $\alpha$

### 1. Le rôle controversé du TNF $\alpha$ dans la cancérogenèse

Le rôle du TNF $\alpha$  dans la cancérogenèse est depuis longtemps un sujet très controversé, donnant lieu à de nombreuses publications expérimentales qui semblent rapporter des résultats divergents. En fait, la situation semble s'éclaircir progressivement (19-22). Elle peut se résumer en 3 points :

1) Le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) tire son nom d'une expérimentation animale au cours de laquelle il a été démontré que le sérum de souris stimulées par des endotoxines bactériennes était capable d'induire une nécrose hémorragique d'un sarcome induit par le méthylcholanthrène. Dans ce modèle, le facteur en cause, appelé TNF $\alpha$ , semblait agir par un mécanisme vasculaire (expliquant la nécrose tumorale) et non par un mécanisme immunitaire. Cependant, le TNF $\alpha$  est aussi une cytokine utile à la prolifération et la fonction de différentes cellules de l'immunité (NK, LB, LT, macrophages et cellules dendritiques) et participe directement à la cytotoxicité anti-tumorale (23). Dans un modèle de cancer métastasé murin chimio-induit, le rôle de l'immunité lymphocytaire a été bien démontré (24).

2) Le rôle anti-tumoral du TNF $\alpha$  a été confirmé depuis mais seulement quand il est injecté à forte dose. Cet effet anti-tumoral est attribué à l'induction d'une apoptose des cellules tumorales (portant des récepteurs au TNF $\alpha$ ) ou par l'induction d'une cytotoxicité anti-tumorale par différents mécanismes immunitaires. Globalement, cet effet anti-tumoral pourrait dépendre non seulement de l'activation du récepteur du TNF $\alpha$  de type 1 (qui induit une apoptose) mais aussi de celle du récepteur de type 2 (25, 26). Ainsi, l'activation du TNF R2 macrophagique préférentielle par le TNF $\alpha$  membranaire induit la production de NO qui va avoir un effet anti-tumoral en bloquant l'angiogenèse (26). Cependant, il a été démontré que de nombreuses cellules malignes étaient résistantes à cette immunité anti-tumorale, ce qui suggère que le TNF $\alpha$  à forte dose puisse aussi agir par un mécanisme vasculaire en induisant une toxicité endothéliale qui va détruire les vaisseaux tumoraux néoformés. Cette toxicité endothéliale peut également s'accompagner d'une thrombose intratumorale induite par le TNF $\alpha$ . Ainsi, dans certains modèles, des cellules tumorales murines transfectées avec le TNF $\alpha$  disparaissent alors que dans d'autres modèles, le TNF $\alpha$  seul est insuffisant pour avoir un effet anti-tumorigène (27, 28).

En pratique, chez l'homme (études de phases 1 et 2), le TNF $\alpha$  seul (à des doses tolérables) est insuffisant pour exercer une action anti-tumorale. C'est pour cela que le TNF $\alpha$  n'est utilisé qu'en association avec une chimiothérapie ou en administration locorégionale.

- La procédure d'administration locorégionale (membres supérieurs et inférieurs, foie) du TNF $\alpha$  a été utilisée dans les mélanomes métastasés, les sarcomes des tissus mous et dans certaines tumeurs rares. Les résultats sont intéressants avec parfois d'excellentes réponses, ce qui a incité l'EMA à valider l'utilisation du TNF $\alpha$  en perfusion locorégionale dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres.

- Différentes associations de chimiothérapies à des doses tolérables de TNF $\alpha$  ont été évaluées. En association avec des drogues cytotoxiques, le TNF $\alpha$  pourrait agir de façon synergique en permettant l'accumulation de la drogue dans la tumeur par une action vaso-active (29). Le TNF $\alpha$  pourrait aussi agir en synergie avec d'autres molécules anti-tumorales comme avec le bortezomide (Velcade<sup>®</sup>) en agissant sur l'expression des sous-unités du protéasome (30). De nouvelles molécules originales combinant des anticorps monoclonaux se fixant sur les vaisseaux et le TNF $\alpha$  associé à une drogue cytotoxique comme le melphalan sont aussi en cours d'évaluation (31).

3) *A contrario*, le TNF $\alpha$  peut aussi être protumorigène quand il est produit à "dose physiologique". L'apparition de certaines tumeurs (sein, rein ...) et de lymphomes est corrélée à un polymorphisme du TNF $\alpha$  qui, dans la plupart des cas, se caractérise par une production accrue de TNF $\alpha$  (32). Ainsi, le TNF $\alpha$  produit par de nombreuses tumeurs et leur micro-environnement (macrophages, cellules stromales) peut induire l'apparition et/ou la croissance tumorale par différents mécanismes. Le TNF $\alpha$  agit comme facteur protumoral paracrin et/ou autocrin car les cellules tumorales expriment les récepteurs (TNF R1 et/ou TNF R2) du TNF $\alpha$ . Ainsi, à titre d'exemple, des cellules de carcinome rénal expriment préférentiellement le TNF R2 et non le TNF R1, ce qui rend ces cellules insensibles à l'apoptose (qui dépend du TNF R1) (33).

L'effet protumoral du TNF $\alpha$  s'explique par différents mécanismes (23) :

- Le TNF $\alpha$  agit en induisant la synthèse de produits de l'oxydation (ROS) qui vont favoriser l'apparition de lésions oxydatives de l'ADN. Ces lésions peuvent rendre les cellules néoplasiques plus invasives (34).
- Le TNF $\alpha$  réduit l'apoptose des cellules tumorales et active leur prolifération en agissant sur différentes voies de signalisation (NF-KB, MAPK, P-3 kinase) ce qui a pour effet l'induction de protéines anti-apoptotiques (BCI2, BCL-Bx) et de molécules de la prolifération (cyclin D1, Cox, amphiregulin, EGFR, ...).
- Le TNF $\alpha$  agit sur la progression tumorale en favorisant l'angiogenèse (via l'IL-8 et le VEGF), ce qui va permettre la dissémination métastatique (via CXCR4, MCP-1, ICAM-1 et l'IL-8). Le TNF $\alpha$  favorise aussi le caractère invasif des cellules néoplasiques par l'induction de protéases (MMP) et d'intégrines (2,1) et de l'EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition). Ce phénomène, crucial dans la progression tumorale et l'inflammation chronique se caractérise par une rupture des jonctions intercellulaires et des modifications cellulaires apico-basolatérales qui favorisent la migration cellulaire. Ce phénomène EMT se caractérise par une répression de l'expression de la E-cadherin qui dépend de différents facteurs de transcription de la famille Snail/Slug, Twist-ZEB1, SIP1 exprimés par la tumeur. Il a été démontré récemment que le TNF $\alpha$  est le facteur principal de stabilisation de Snail (35).
- Le TNF $\alpha$  pourrait aussi agir (de façon autocrine et/ou paracrine) sur la cellule tumorale en induisant la synthèse d'un ganglioside tumoral, le GM2 par l'activation de la

GM2 synthétase. Cette GM2 tumorale va bloquer la réponse lymphocytaire anti-tumorale en induisant l'apoptose de ces lymphocytes (36).

- Ainsi, le TNF $\alpha$  peut favoriser la transformation, la prolifération, l'immunoprotection et la progression néoplasique (37). Cette cytokine produite par la tumeur et son environnement cellulaire est le médiateur-clef avec l'IL-6 de l'inflammation chronique qui fait le lit de la cancérogenèse (23, 38)

## 2. Les effets du TNF $\alpha$ et des anti-TNF $\alpha$ dans des modèles de cancers et chez l'homme

### ● L'effet protumoral du TNF $\alpha$ dans les modèles expérimentaux et chez l'homme

- Les souris délétées en TNF $\alpha$  sont résistantes à l'induction de tumeurs cutanées, ce qui est une observation contradictoire car l'expérience clinique chez l'homme a montré un sur-risque de carcinome cutané sous anti-TNF $\alpha$ . Cependant, il y a probablement différents modèles de carcinogenèse cutanée avec des mécanismes moléculaires différents.
- Le rôle complexe du TNF $\alpha$  dans la carcinogenèse est aussi illustré par l'étude de l'asbestose chez l'homme. Il a été démontré que les macrophages, qui phagocytent de l'amiante, s'activent et produisent différentes cytokines dont le TNF $\alpha$ . C'est ce dernier qui va stimuler (via NF-KB) la prolifération des cellules mésothéliales en les rendant insensibles à l'apoptose et la cytotoxicité. Ainsi, le TNF $\alpha$  dans ce modèle est un inducteur de la tumeur mésothéliale de l'asbestose (40). Un polymorphisme de promoteur du TNF $\alpha$  (-238(rs361525) et -308 (rs 1800629) prédispose à l'asbestose et aux complications tumorales (41). Ce rôle pro-tumoral du TNF $\alpha$  a aussi été évoqué pour d'autres tumeurs solides comme le cancer de l'ovaire, du colon et du pancréas (42).
- Cet effet pro-tumoral a été bien analysé dans une situation particulière qui est celle des adénocarcinomes coliques au cours des colites inflammatoires. Dans un modèle murin de carcinogène induit par l'azoxymethane-dextran sodium sulfate, un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  réduit le risque de néoplasie (43). Il a été démontré que chez l'homme, le TNF $\alpha$ , sécrété en excès par les cellules épithéliales digestives « agressées » par différentes stimulations (notamment microbiennes), favorise localement l'activation de cellules immunitaires de la muqueuse. Ces cellules de l'immunité produisent alors des facteurs de croissance (comme l'IL-6) qui vont entraîner la prolifération tumorale des cellules épithéliales. Ce modèle confirme bien le rôle pro-carcinogène d'une réaction inflammatoire chronique « localisée » qui se caractérise par la synthèse de cytokines inflammatoires comme le TNF $\alpha$  et l'IL-6 (44).

### ● L'effet anti-tumoral des anti-TNF $\alpha$ chez l'homme

L'un des exemples les plus intéressants est la démonstration *in vivo* de l'effet anti-tumoral et anti-métastatique d'un anti-TNF $\alpha$  dans un modèle de greffe d'adénocarcinome pancréatique humain à des souris tolérantes (SCID) (45). Dans un modèle *in vitro* d'adénocarcinome prostatique humain androgène indépendant, il a été démontré que la psoralidine inhibe la survie des cellules tumorales médiées par le TNF $\alpha$  (46).

Les anti-TNF $\alpha$  ont été utilisés chez l'homme dans le myélome, le mélanome et les cancers métastasés (19, 22, 47, 48) (souvent en association avec de l'IL-2) ou parfois dans des situations particulières comme celle d'une histiocytose maligne (49). Néanmoins, pour l'instant, l'effet anti-tumoral des anti-TNF $\alpha$  n'est pas formellement démontré mais des études cliniques sont encore en cours. Dans une étude ouverte préliminaire, 19 et 18 patients atteints de cancer du rein réfractaire ont été traités respectivement par 5 mg/kg et 10 mg/kg d'infliximab avec une réponse clinique partielle dans près de la moitié des cas (50). Dans une étude expérimentale, il a été démontré que l'inhibition des macrophages producteurs de TNF $\alpha$  présents dans le stroma tumoral augmente la radiosensibilité de ces tumeurs (51). Différentes autres stratégies anti-tumorales expérimentales visant à bloquer le TNF $\alpha$  utilisé par la tumeur pour survivre ont été développées (52, 53).

Malgré ces résultats, il faut rester prudent comme le suggère un modèle de tumeur colique chez le rat. La greffe d'une tumeur colique normalement contrôlée par le système immunitaire du rat va entraîner l'apparition d'une tumeur progressive si le rat est traité par un Ac monoclonal anti-TNF $\alpha$ . Ce travail *in vivo* suggère donc le rôle du TNF $\alpha$  dans la défense anti-tumorale qui va agir par la stimulation des cellules dendritiques sans exercer d'effet vasculaire ou cytotoxique direct (28). Ce modèle est intéressant mais c'est le seul modèle expérimental *in vivo* (murin) suggérant l'effet pro-tumoral des anti-TNF $\alpha$ .

### 3. Les données cliniques d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ dans les maladies inflammatoires

Dans l'état actuel des connaissances, en dehors d'un risque plus élevé de carcinome cutané (basocellulaire et spinocellulaire), il n'y a pas de sur-risque identifié de néoplasie «solide» sous anti-TNF $\alpha$ . Les données concernant le risque de mélanome sont controversées pour l'instant. Ces données sont issues essentiellement des études consacrées à la PR et à la maladie de Crohn.

#### 3.1 Les données des méta-analyses

Une première méta-analyse des essais randomisés dans la PR effectués par la FDA a signalé un taux d'affections malignes (tumeurs solides et lymphomes) de 0,65 pour 100 patients années sous infliximab versus 0,13/100 patients années chez les contrôles et un taux de 0,7/100 patients années sous adalimumab versus 0,4/100 patients années chez les contrôles (55). Les données concernant l'étanercept (méta-analyse des essais randomisés) ont été présentées par la FDA en risque relatif RR : 0,86 [IC95% 0,56-1,31].

Ces méta-analyses faites par la FDA avec des méthodes différentes ne permettent pas actuellement de comparaison pertinente entre les anti-TNF $\alpha$ .

### ● Les méta-analyses des anticorps monoclonaux infliximab et adalimumab dans la PR

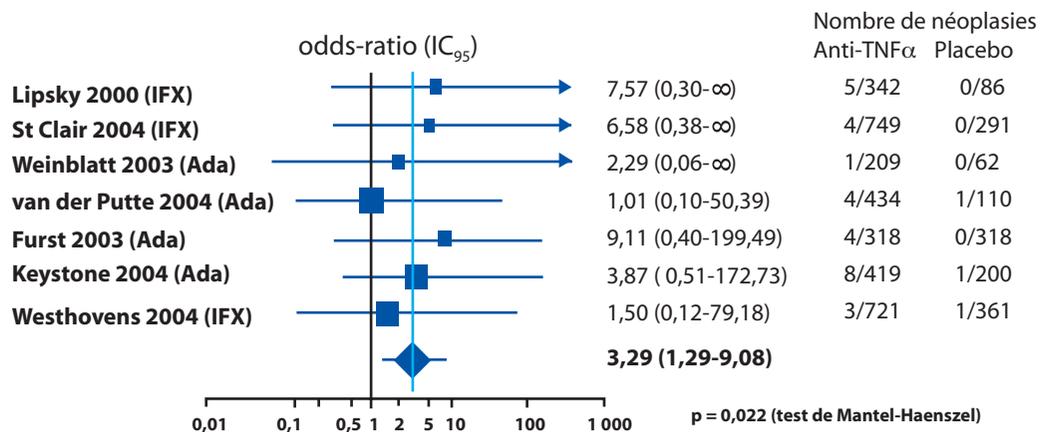
Dans une méta-analyse récente de 9 études randomisées contrôlées (contre placebo) ayant inclus 3943 patients PR traités par infliximab ou adalimumab et 1512 patients PR traités par placebo, il a été identifié un sur-risque d'affection néoplasique sous anticorps monoclonal (OR 3,3 [IC95% 1,2-9,1]) (56).

Ces résultats correspondent après l'analyse des données à 29 cancers dont 4 lymphomes et 11 carcinomes cutanés (pour 3192 patients) dans le groupe anti-TNF $\alpha$  et 3 cancers dont aucun lymphome (pour 1428 patients) dans le groupe placebo. Ces cancers sont donc essentiellement des lymphomes et des carcinomes cutanés (près de 50% des cas). Ce sur-risque est plus important pour des fortes doses définies pour l'infliximab  $\geq 6$  mg/kg toutes les 8 semaines et pour l'adalimumab  $\geq 40$  mg toutes les 2 semaines. En revanche, pour des doses standards, l'augmentation du risque par rapport au placebo n'est pas statistiquement significative [OR 2,3 ; IC95% 0,6-8,4].

Cette méta-analyse n'ayant inclus que des études de phases 2 et 3 de courtes durées (12 à 54 semaines) suggère qu'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  puisse révéler une tumeur latente. Cette étude n'évalue pas les risques liés à une exposition plus prolongée. Mais la principale critique de cette étude est une analyse en patients et non en patients années. Or le taux de cancers dans les bras placebo était très diminué par rapport à une population de même âge du fait du screening initial, et le suivi était plus long dans les bras anti-TNF $\alpha$  que dans les bras placebo.

### Figure 1 : Effet des anticorps monoclonaux sur l'apparition d'au moins une pathologie maligne chez les patients présentant une PR (56)

Deux études (57, 58) n'ont pas été présentées car il n'y avait aucune néoplasie.



Si cette méta-analyse avait pris en compte l'étude START (non publiée lors de l'analyse) incluant 782 PR (infliximab 3 à 10 mg/kg) et l'étude PREMIER, incluant 799 patients avec PR (adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines) en utilisant une méthode d'analyse comparable, le risque global d'affections malignes aurait été encore statistiquement significatif mais moins important de OR 2,4 [IC95% 1,2-4,8] (55).

### ● Les méta-analyses de l'adalimumab dans les maladies inflammatoires

Une méta-analyse des données individuelles sous adalimumab issues de 36 essais randomisés (jusqu'en 2007), a permis d'évaluer le risque de cancers pour plus de 25000 patients-année d'exposition (59). Le risque global de cancer (lymphome inclus) n'est pas significatif (SIR 0,83 [IC95% 0,72-0,96]) toutes pathologies confondues, sans différence entre les groupes de patients (PR, rhumatisme psoriasique, SA, maladie de Crohn, psoriasis).

Il existe un risque accru de carcinome basocellulaire (SIR 1,24 [IC95% 1,01-1,51]) et spinocellulaire (SIR 1,97 [IC95% 1,34-2,01]) dans la PR, mais aussi un sur-risque de cancer spinocellulaire dans le psoriasis et dans la maladie de Crohn.

### ● Les méta-analyses de l'éta-nercept dans la PR

- Une méta-analyse des données individuelles issues de 9 essais randomisés de patients atteints de PR traités par éta-nercept a été publiée. Cette méta-analyse a inclus 9 essais comprenant 3316 patients dont 2244 traités par éta-nercept (soit 2484 patients-année) et 1072 issus des groupes comparateurs (soit 1051 patients-année) (60). Ainsi, 26 cancers (10,46/1000 patients-année) dans les groupes éta-nercept et 7 (6,66/1000 patients-année) dans les groupes contrôles ont été déclarés. L'analyse statistique permet d'observer un HR de 1,84 (0,79-4,28) soit un risque augmenté mais de façon non significative. Pour différentes raisons méthodologiques, et notamment une analyse en patients-année et non en patients, cette méta-analyse ne peut pas être strictement comparée à celle déjà publiée concernant les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (60).
- Une autre méta-analyse de données de l'ensemble des études cliniques et de leur extension comportant 2055 patients dont 10495 patients-année avec une analyse de PR récentes et avérées, parfois exposées de façon prolongée a été réalisée. Il n'y a pas de risque significatif de cancer SIR 1,00 [IC95% 0,8-1,23] sans détail concernant les différentes formes de cancer (61).

### ● Les autres méta-analyses dans les rhumatismes inflammatoires

Une méta-analyse de 36 études contrôlées (de plus de 12 semaines) de PR, spondylarthrites et rhumatismes psoriasiques traités par éta-nercept, adalimumab ou infliximab a permis de décrire 81 cancers parmi 12000 patients. Ces cancers regroupent 60 (0,75%) tumeurs (dont 13 cancers cutanés) survenues sous anti-TNF $\alpha$  (n=8015 patients) versus 21 (0,52%) (dont 5 cancers cutanés) sous placebo (n=3991) (p=0,15). Parmi ces cancers, 26% sont survenus lors des 12 premières semaines de traitement et tous sauf 1 ont été observés dans les études PR (62).

### ● Les méta-analyses dans la maladie de Crohn

Une méta-analyse des études randomisées avec l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab, l'oncept et le CDP 571 a inclus 3955 patients avec une maladie de Crohn fistulisée ou non. Il n'y a pas de sur-risque comparé aux groupes de Crohn sans anti-TNF $\alpha$  (63).

### 3.2 Les données des registres et des cohortes (64-71)

Actuellement, contrairement à la méta-analyse de 2006, aucun registre n'a identifié de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à des populations de PR appariées ou à la population générale, sauf pour les cancers cutanés dans certains registres. L'absence de sur-risque de cancer dans un registre comparant des PR avec ou sans anti-TNF $\alpha$  pourrait être liée à des différences entre les deux populations concernant l'âge, l'activité et la sévérité de la PR, mais surtout les antécédents et les comorbidités. En pratique, des ajustements de populations permettraient de corriger certaines différences, mais pas les comorbidités et les antécédents qui influencent le prescripteur dans le choix du traitement. Aussi, même si toutes les données sont concordantes, il faut être conscient de ces limites.

- Dans le registre national suédois (ARTIS), il n'a pas été décrit de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  (Tableau 1) (65-67).

**Tableau 1 : Registre national suédois ARTIS : évaluation des risques de néoplasie solide au cours de PR traitées ou non par anti-TNF $\alpha$  (66, 67)**

Site	PR prévalentes n=53067		PR incidentes n=3703		PR exposées aux anti-TNF $\alpha$ n=4160	
	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)
Tout cancer solide (140-199)	3 379	1,05 (1,01-1,08)	138	1,1 (0,9-1,3)	67	0,9 (0,7-1,2)
Oropharynx (140-148)	54	1,02 (0,76-1,33)	1	0,5 (0,0-2,7)	0	0,0 (0,0-3,0)
Oesophage (150)	36	1,32 (0,93-1,83)	3	2,8 (0,6-8,2)	0	0,0 (0,0-7,0)
Estomac (151)	102	1,10 (0,89-1,33)	2	0,7 (0,08-2,5)	0	0,0 (0,0-2,7)
Intestin grêle (152)	20	1,22 (0,75-1,89)	1	1,7 (0,04-9,4)	0	0,0 (0,0-11)
Colorectal (153-154)	342	0,74 (0,66-0,82)	18	1,1 (0,7-1,8)	10	1,2 (0,6-2,3)
Hépatobiliaire (155-156)	103	1,15 (0,94-1,40)	5	1,9 (0,6-4,3)	1	0,7 (0,0-4,1)
Pancréas (157)	79	0,93 (0,74-1,16)	3	1,1 (0,2-3,2)	0	0,0 (0,0-2,4)
Larynx (161)	13	1,19 (0,63-2,04)	0	0,0 (0,0-7,5)	1	4,0 (0,1-22)
Poumon (162)	330	1,48 (1,33-1,65)	23	2,4 (1,5-3,6)	10	1,8 (0,9-3,3)
Sein (170)	471	0,83 (0,76-0,91)	13	0,6 (0,3-1,0)	8	0,4 (0,2-0,9)
Col de l'utérus (171)	33	1,03 (0,71-1,45)	1	0,8 (0,02-4,3)	1	1,0 (0,0-5,8)
Utérus (172)	84	0,60 (0,48-0,75)	1	0,2 (0,01-1,1)	2	0,6 (0,0-2,1)
Prostate (177)	390	0,98 (0,89-1,09)	32	1,6 (1,1-2,3)	8	1,0 (0,4-2,0)
Testicules (178)	1	0,60 (0,02-3,37)	1	7,9 (0,2-44)	0	0,0 (0,0-34)
Rein (180)	118	1,46 (1,21-1,75)	2	0,7 (0,08-2,5)	1	0,6 (0,0-3,5)
Vessie (181)	179	1,14 (0,98-1,32)	8	1,3 (0,6-2,6)	1	0,4 (0,02,0)
Mélanome (190)	120	1,19 (0,99-1,42)	4	0,9 (0,2-2,2)	1	0,3 (0,0-1,8)
Peau (mélanome exclu) (191)	374	1,66 (1,50-1,84)	5	0,7 (0,2-1,6)	11	3,6 (1,8-6,5)
Cerveau (193)	78	1,12 (0,89-1,40)	0	0,00 (0,0-1,2)	4	1,8 (0,5-4,6)
Tissu mou (197)	28	1,42 (0,95-2,06)	0	0,00 (0,0-5,1)	0	0,0 (0,0-9,2)

\* Les cancers apparaissant dans les 365 jours suivant l'inclusion dans la cohorte ont été exclus.

\*\* SIR : Standard Incidence Ratio.

Ce registre, qui comprend près de 70% des PR suédoises, a permis de comparer 3 cohortes de PR à la population générale : l'une prévalente comprenant des patients avec PR hospitalisés de 1990 à 2003 (n=53067), l'autre des patients avec PR incidentes diagnostiquées entre 1995 et 2003 (n=3703) et la dernière (registre ARTIS) des patients avec PR exposés aux anti-TNF $\alpha$  étanercept, infliximab et adalimumab de 1999 à 2003 (n=4160).

Ils ont analysé le risque de cancer solide dans ces populations de PR :

- Dans la cohorte de PR prévalente, 3379 cancers solides ont été observés, ce qui correspond à un sur-risque de cancers tabac dépendant (+ 20 à 50%) et surtout de cancers cutanés (mélanome exclu) (+ 70%) mais à un risque moindre de cancer du sein (- 20%) et du côlon (- 25%) ;
- Dans la cohorte incidente, 138 cancers ont été observés avec des risques comparables à la cohorte prévalente mais sans réduction du risque du cancer du côlon ;
- Dans la cohorte exposée aux anti-TNF $\alpha$ , les 67 cancers décrits sont comparables à ceux des 2 autres cohortes, ne démontrant pas de risque induit par les anti-TNF $\alpha$ .

Dans ce registre national suédois ARTIS comportant 67846 PR incluses de 1995 à 2006 dont 6604 traitées par un premier anti-TNF $\alpha$ , le taux de cancer a été évalué en fonction du type du premier anti-TNF $\alpha$  administré et de la durée d'exposition aux anti-TNF $\alpha$  (15) :

- Le risque de cancer solide chez les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  (n=6604, 240 cancers) est comparable à celui des patients avec PR naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (n=67742) - RR 1,00 [IC95% 0,86-1,19].

Ce risque ne varie pas selon la durée de l'exposition (<1 an, 1-2 ans, > 2 ans) qui a été au maximum de 8 ans dans ce registre, ni en fonction de l'anti-TNF $\alpha$  utilisé même si statistiquement le risque sous adalimumab la 1<sup>ère</sup> année semble plus important

**Tableau 2 : PR et risque de cancer en fonction de la durée et du type d'anti-TNF $\alpha$  prescrit (15)**

Risque relatif de cancer dans la PR en fonction de la durée et du type d'anti-TNF prescrit

	Etanercept 1 <sup>er</sup> anti-TNF (n=2216)	Infliximab 1 <sup>er</sup> anti-TNF (n=3249)	Adalimumab 1 <sup>er</sup> anti-TNF (n=899)	p	1 <sup>er</sup> anti-TNF tous patients (n=6364)
RR global	0,78 (0,61-1,00)	1,09 (0,91-1,30)	1,32 (0,87-1,98)	0,034	1,00 (0,86-1,15)
< 1 an	0,43 (0,22-0,84)	1,23 (0,85-1,77)	1,91 (1,11-3,31)	0,0027	1,03 (0,78-1,36)
≥ 1-2 ans	0,80 (0,46-1,40)	0,83 (0,53-1,28)	0,84 (0,37-1,92)	0,99	0,82 (0,59-1,13)
≥ 2 ans	0,92 (0,68-1,24)	1,13 (0,91-1,41)	1,08 (0,43-2,67)	0,53	1,05 (0,88-1,25)

- Il n'y a pas de sur-risque de cancer cutané (carcinome cutané) par rapport à la population de PR naïve d'anti-TNF $\alpha$  RR 1,2 [IC95% 0,8-2] quelle que soit la durée d'exposition (<1 an, 1-3 ans et > 4 ans), mais les événements sont rares avec seulement 17 carcinomes cutanés déclarés.

L'absence de sur-risque de carcinome cutané dans cette étude s'explique par le groupe comparateur qui sont des PR traitées par des immunosuppresseurs classiques, mais peut-être aussi à une sous-déclaration de ces cancers présumés sans risque vital. **En revanche, dans ce travail, il y a un sur-risque de mélanome RR 1,7 [IC95% 1,0-2,9] (16).**

**Tableau 3 : Le risque de cancer cutané : résultat du registre suédois ARTIS (1998-2006) (16)**

Etude de risque relatif du cancer sous anti-TNF après ajustement selon l'exposition aux anti-TNF (< 1 an -> 4 ans) comparés à la cohorte de PR naïves d'anti-TNF

Cancer	RR (IC 95%) n	RR (< 1 ans) n	RR (1-3 ans) n	RR (> 4 ans) n
Tous cancers	1,0 (0,9-1,2) n=240	1,1 (0,8-1,4) n=56	1,0 (0,8-1,2) n=123	1,0 (0,8-1,3) n=61
Mélanome	1,7 (1,0-2,9) n=15	0,5 (0,1-3,6) n=1	2,5 (1,4-4,8) n=11	1,1 (0,3-2,5) n=3
Cancers cutanée non mélanomes	1,2 (0,8-2,0) n=17	2,1 (0,8-5,1) n=5	1,2 (0,6-2,3) n=8	0,9 (0,3-2,4) n=4

- **Dans le registre de la BSR** qui a recruté de 2001 à 2004 8450 patients PR traités par anti-TNF $\alpha$  et 1199 patients PR sans anti-TNF $\alpha$ , il n'a pas été observé de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  (68).

- **Le registre espagnol BIOBADASER** n'a pas identifié de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ .

Ce registre qui a inclus de 2001 à 2007 4529 patients avec PR (soit 11758 patients-année) traitées par anti-TNF $\alpha$  a comparé le risque de cancer à une cohorte « historique » (EMECAR) de 789 patients avec PR (soit 2243 patients-année) suivies de 1999 à 2005. Il n'a pas été identifié de sur-risque sous anti-TNF $\alpha$  avec 70 cancers (lymphomes et tous cancers inclus) dans BIOBADASER contre 29 dans EMECAR, soit respectivement une incidence de 60 pour 10000 patients-année [IC95% 47-75] sous anti-TNF $\alpha$  et de 129 pour 10000 patients-année [IC95% 90-186] dans le groupe contrôle. Le risque ajusté à l'âge, au sexe, à la durée et à l'activité de la PR est donc de 0,92 [IC95% 0,41-2,04], ce qui pourrait être lié à la sélection de patients avec un risque réduit de cancers avant mise sous anti-TNF $\alpha$  (69). Dans ce registre, le risque de cancer pourrait être supérieur dans les 6 premiers mois (69).

- **Le registre allemand RABBIT n'a pas objectivé de sur-risque de cancer solide**

Ce registre a inclus de 2001 à 2006 5279 patients PR traités ou non par anti-TNF $\alpha$  dont 5120 ont été analysés (3) :

- Chez les 4998 patients sans antécédent de cancer (dont 3202 sous anti-TNF $\alpha$  : étanercept n=1220, adalimumab n=1398, infliximab n=584), 74 ont développé un premier cancer (dont 6 lymphomes), ce qui correspond à une incidence de 6,0/1000 patients-année. Parmi ces 74 cancers, 44 sont survenus sous anti-TNF $\alpha$ , mais une étude-cas contrôle avec des PR sans cancer ne montre pas de risque accru lié à l'exposition aux anti-TNF $\alpha$ .

- **Le registre italien LOHREN (Lombardy Rheumatology Network) n'a pas montré de sur-risque de cancer solide**

Ce registre a inclus 1114 patients PR traités par anti-TNF $\alpha$  dont 1064 ont été suivies pendant 23,22 mois (+/- 11,78) (soit 2068 patients-année) en moyenne dont 519 (49%) sous infliximab, 303 (28,5%) sous adalimumab et 242 (23%) sous étanercept. Le risque de cancer est apparu comparable à celui de la population générale du Varese and Milan Cancer Report, sauf pour les lymphomes (risque x5). Il y a eu 18 cancers incidents (1,7%) dont 4 lymphomes (mais sans comptabiliser les cancers cutanés) soit 8,7 cancers /1000 patients-année (70).

- **La cohorte nord-américaine (USA) de la NDBRD** a montré que le risque global de cancer solide n'est pas plus élevé que dans la population générale. La cohorte de la NDB qui a inclus de 1998 à 2005 13001 patients-année PR a étudié le risque de cancer en le comparant à celui de la population générale grâce au registre national des cancers américains (US National Cancer Institute SEER - Surveillance, Epidemiology and End-Results).

Ce risque a été ajusté en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, du tabac, de la sévérité de la PR et de l'utilisation de corticoïdes. Parmi ces patients, plus de 40% (n=5257 soit 49000 patients-année) ont été exposés à un traitement biologique dont l'infliximab (33,1% ; n=4277), l'étanercept (23,3% ; n=3011), l'adalimumab (5,9% ; n=763), et l'anakinra (2,5% ; n=319). Le suivi était au moins d'un an. Le risque global de cancer par rapport à la population générale n'est pas apparu augmenté (SIR 1,0 [IC95% 1,0-1,1]), mais il existe dans la PR (quel que soit le traitement) un risque plus élevé de lymphomes (SIR 1,7 [IC95% 1,3-2,2]) de mélanomes (SIR 1,7 [IC95% 1,3-2,3]) et de cancers du poumon (SIR 1,2 [IC95% 1,0-1,4]) par rapport à la population générale.

Le risque de carcinome cutané n'a pas été évalué car il n'est pas précisé dans la population générale de cette étude. L'exposition à un traitement biologique (anti-TNF $\alpha$ ) augmente le risque de carcinome cutané (OR 1,5 [IC95% 1,2-1,8]) et peut-être de mélanome (OR 2,3 [IC95% 0,9-5,4 ; p=0,07]) par rapport aux patients PR non traités par anti-TNF $\alpha$ . Au total, le nombre de cancers cutanés observés a été de 623 et celui de mélanomes de 32. Aucune autre association avec un autre cancer solide n'a été observée (13).

- **L'étude de 3 cohortes nord-américaines (USA, Canada) de PR, ( $\geq$  65 ans) ayant inclus 7306 patients PR traitées par méthotrexate et 1152 patients PR traitées par**

biothérapie (étanercept, adalimumab, infliximab, anakinra) n'a pas montré de sur-risque de tumeur solide et de lymphome sous anti-TNF $\alpha$  (71). Il a été observé respectivement 11 affections hématologiques malignes (dont 4 lymphomes) et 46 tumeurs solides dans le groupe biothérapie (2941 patients-année) et 88 affections hématologiques malignes (dont 54 lymphomes) et 588 tumeurs solides dans le groupe méthotrexate (30300 patients années). En revanche, dans cette population de PR, le risque de lymphome, de myélome, de mélanome, de cancer du poumon et de cancer des voies urinaires et de la vésicule est significativement supérieur à la population générale. Au total, le risque sous biothérapie après ajustement est donc de 1,37 [IC95% 0,71-2,60] pour les affections hématologiques malignes et de 0,91 [IC95% 0,65-1,26] pour les tumeurs solides (71).

- **Les registres et cohortes consacrés à la maladie de Crohn**

- Dans un registre rétrospectif de la Mayo Clinic ayant inclus 500 malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale traités par infliximab, 9 patients ont développé un cancer dont trois éventuellement liés à l'infliximab (72).
- Dans un registre italien de 404 patients ayant une maladie de Crohn et traités par infliximab, il n'a pas été observé plus de tumeurs malignes que dans un groupe apparié sans infliximab (2,2% versus 1,7%) (73)
- Dans une cohorte danoise de 651 malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale sous infliximab de 1999 à 2005, il a été identifié 4 cancers pour 5,9 attendus (74).
- Dans une cohorte belge de 734 malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale sous infliximab (médiane : 6 perfusions) suivie en médiane pendant 58 mois (médiane), il n'y a pas eu plus de cancers que dans un groupe contrôle d'entéropathies inflammatoires sans infliximab. Dans le groupe infliximab, 15 cancers (dont 8 carcinomes cutanés) ont été observés (75).

- **Les registres TREAT**, incluant 6273 patients souffrant de la maladie de Crohn et traités par infliximab (5 mg/kg) n'a pas montré de risque accru d'affections malignes, comparées à des patients atteints de la maladie de Crohn et traités par d'autres immunomodulateurs après un suivi médian de 4,3 ans soit 24575 patients-année, soit un RR de 0,76 [IC95% 0,54-1,07] (76).

### 3.3 Deux situations à risque particulière

- **Le risque de cancer solide dans la granulomatose de Wegener**

Dans une étude randomisée ayant inclus 180 cas de granulomatoses de Wegener, les

patients ont bénéficié, après une phase d'induction classique (corticoïdes et méthotrexate ou cyclophosphamide), d'un traitement «d'entretien» par étanercept ou placebo (77). Sur une période d'un an de traitement, il a été observé 6 cancers solides dans le groupe étanercept (2 cancers du côlon, 1 cholangiocarcinome, 1 cancer du rein, 1 cancer du sein et 1 liposarcome) alors qu'il n'y a eu aucun cancer dans le groupe placebo. Cet excès de cancers est difficile à expliquer, mais la granulomatose de Wegener est une situation très particulière et les 6 patients qui ont développé un cancer étaient tous traités par l'agent alkylant cyclophosphamide associé à l'étanercept. De plus, les patients du groupe étanercept étaient significativement plus âgés (61 ans en moyenne) que les patients du groupe placebo (50 ans en moyenne) et avaient une maladie qui avait débuté significativement plus tard (59 ans) que le groupe placebo (45 ans) (78). Dans cette étude, les sujets qui ont développé un cancer étaient plus âgés que ceux qui étaient indemnes. Cette expérience doit rendre attentif à la possibilité d'un risque carcinogène de l'association d'immunosuppresseur puissant (cyclophosphamide) et des anti-TNF $\alpha$ , mais elle ne peut pas être extrapolée, ni utilisée comme modèle pour décrire le risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ .

- **Le risque de cancer en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive**

Dans cette situation à haut risque de cancer du poumon (souvent en raison du tabagisme), il existe potentiellement un risque accru de néoplasie pulmonaire comme cela a été décrit dans une étude présentée à l'American Thoracic Society. Dans cette étude contrôlée randomisée, il a été observé après 44 semaines, 9 cancers dans le groupe traité par infliximab à la dose de 3 ou 5 mg/kg (n=177) et 1 cancer dans le groupe placebo (n=77), ce qui n'est pas statistiquement différent. Parmi les 9 cancers (dont 5 dans le groupe à 3 mg/kg), on a observé 4 cancers du poumon, 2 cancers laryngés, 1 cancer du rein, 1 cancer du sein et 1 lymphome hodgkinien (79).

Dans une étude exploratoire, des patients atteints d'asthme sévère ont été traités par golimumab par voie sous-cutanée (avec une dose de charge de 200mg, puis 100mg ou 50mg ou un placebo toutes les 4 semaines) pendant un an. Dans cette étude, 8 tumeurs malignes (dont 2 carcinomes cutanés et 1 lymphome) ont été décrites dans le groupe golimumab (n=235) et aucune dans le groupe placebo (n=74). La signification de ce résultat est inconnue (80).

### En conclusion

**Une méta-analyse publiée en 2006 avait suggéré une possible augmentation du risque de cancers sous anticorps monoclonaux. Cependant, en 2010, après près de 10 ans d'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez des centaines de milliers de patients traités dans les différents registres à travers le monde, il n'a pas été retrouvé de sur-risque documenté de cancer solide, en dehors des carcinomes cutanés, et peut-être, des mélanomes.**

Le risque de cancer solide (hors cancer cutané) pendant les 5 ans de traitement anti-TNF $\alpha$  est comparable à celui d'une PR sans anti-TNF $\alpha$ . Cependant ces données de suivi ont certaines faiblesses incontournables :

- Les effectifs et la durée de traitement dans les études randomisées sont trop faibles pour espérer observer un sur-risque de cancer ;
- Dans les registres et les cohortes, l'absence de groupe contrôle (randomisé) peut favoriser des biais de sélection qui font que les PR mises sous anti-TNF $\alpha$  sont plus sélectionnées, avec l'exclusion de patients à risque ;
- Le faible nombre de cancers, même dans de très grandes cohortes, réduit la portée des conclusions rassurantes ;
- La durée du traitement qui est souvent inférieure à 5 ans ne permet pas de prédire quel sera le risque pour un traitement continu encore plus prolongé.

Au total, la cohérence des résultats est rassurante, même s'il n'est pas possible d'affirmer que ce risque de cancer n'existe pas dans des populations moins bien sélectionnées et surtout pour des traitements prolongés (par exemple au delà de 10 ans).

Dans notre pratique, nous devons respecter une rigueur nécessaire à une meilleure prise en charge de nos patients. Cependant, l'information que nous donnons, notamment lors de l'initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , peut être plus rassurante qu'elle ne l'était au début de l'expérience des anti-TNF $\alpha$ .

## Références

1. Lees CW, Ironside J, Wallace WA, *et al.* Resolution of non-small-cell lung cancer after withdrawal of anti-TNF therapy. *N Engl J Med* 2008;359:320-1
2. Hawkins-Holt M, Hochberg MC, Cohen SB, *et al.* Therapy with biologic agents is not associated with an increased risk of cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):339.
3. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, *et al.* Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Care Research* 2010;62:755-63.
4. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, *et al.* Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
6. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i2-i29.
7. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Nice Technology Appraisal guidance 130 (october 2007). Available from [www.nice.org.UK/TAK130](http://www.nice.org.UK/TAK130)
8. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63.
9. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, *et al.* BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology* 2010 (in press).

10. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, *et al.* No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005;141:861-4.
11. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:953-6..
12. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130-5.
13. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
14. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, *et al.* Non-melanoma and melanoma skin cancer risk in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl):S516. (Abst 1379).
15. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, *et al.* Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009;60:3180-9.
16. Askling J on behalf of the ARTIS Study Group. Anti-TNF therapy and risk of skin cancer, data from the Swedish ARTIS Registry 1998-2006. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):423. (Abst. FRI 0201).
17. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methotrexate (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
18. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, *et al.* Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:390-7.
19. Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:314-20.
20. Lucas R, Kresse M, Latta M, *et al.* Tumor necrosis factor: how to make a killer molecule tumor-specific? *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:381-92.
21. Mocellin S, Rossi CR, Pilati P, *et al.* Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:35-53.
22. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003;4:565-73.
23. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:361-71.
24. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, *et al.* Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450:903-7.
25. Zhao X, Mohaupt M, Jiang J, *et al.* Tumor necrosis factor receptor 2-mediated tumor suppression is nitric oxide dependent and involves angiostasis. *Cancer Res* 2007;67:4443-50.
26. Daniel D, Wilson NS. Tumor necrosis factor:renaissance as a cancer therapeutic? *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:124-31.
27. Lejeune FJ, Liénard D, Matter M, *et al.* Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immun* 2006;6:6.
28. Larmonier N, Cathelin D, Larmonier C, *et al.* The inhibition of TNF-alpha anti-tumoral properties by blocking antibodies promotes tumor growth in a rat model. *Exp Cell Res* 2007;313:2345-55.
29. Seynhaeve AL, Eggermont AM, Ten Hagen TL. TNF and manipulation of the tumor cell-stromal interface: "ways to make chemotherapy effective". *Front Biosci* 2008;13:3034-45.
30. Nowis D, McConnell EJ, Dierlam L, *et al.* TNF potentiates anticancer activity of bortezomib (Velcade) through reduced expression of proteasome subunits and dysregulation of unfolded protein response. *Int J Cancer* 2007;121:431-41.
31. Mortara L, Balza E, Sassi F, *et al.* Therapy-induced antitumor vaccination by targeting tumor necrosis factor alpha to tumor vessels in combination with melphalan. *Eur J Immunol* 2007;37:3381-92.
32. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, *et al.* Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma:a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 2006;7:27-38.
33. Al-Lamki RS, Sadler TJ, Wang J, *et al.* Tumor necrosis factor receptor expression and signaling in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2010;177:1-11.

34. Yan B, Wang H, Rabbani ZN, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha is a potent endogenous mutagen that promotes cellular transformation. *Cancer Res* 2006;66:11565-70.
35. Wu Y, Zhou BP. TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. *Brit J Cancer* 2010;102:639-644.
36. Raval G, Biswas S, Rayman P, *et al.* TNF-alpha induction of GM2 expression on renal cell carcinomas promotes T cell dysfunction. *J Immunol* 2007;178:6642-52.
37. Williams GM. Antitumor necrosis factor-alpha therapy and potential cancer inhibition. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:169-77.
38. Mantovani A. Cancer : inflaming metastasis. *Nature* 2009;457:36-37.
39. Scott KA, Moore RJ, Arnott CH, *et al.* An anti-tumor necrosis factor-alpha antibody inhibits the development of experimental skin tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2:445-51.
40. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, *et al.* TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10397-402.
41. Helmig S, Alahmadi N, Schneider J. Tumour necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in asbestos-induced diseases. *Biomarkers* 2010;15:400-409.
42. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, *et al.* The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:585-92.
43. Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, *et al.* Signaling pathway via TNF-alpha/NF-kappaB in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G850-G859.
44. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, *et al.* Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest* 2008;118:560-70.
45. Egberts JH, Cloosters V, Noack A, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2008;68:1443-50.
46. Srinivasan S, Kumar R, Koduru S, *et al.* Inhibiting TNF-mediated signalling : a novel therapeutic paradigm for androgen independent prostate cancer. *Apoptosis* 2010;15:153-161.
47. Waterston AM, Gumbrell L, Bratt T, *et al.* Phase I study of TNF alpha autovaccine in patients with metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:848-57.
48. Garber K. First results for agents targeting cancer-related inflammation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1110-2.
49. Henter JL, Karlén J, Claming U, *et al.* Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001;345:1577-8.
50. Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, *et al.* Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J Clin Oncol* 2007;25:4542-9.
51. Meng Y, Beckett MA, Liang H, *et al.* Blockade of tumor necrosis TNF- $\alpha$  signalling in tumor-associated macrophages as a radiosensitizing strategy. *Cancer Res* 2010;70:1534-42.
52. Senzer N, Mani S, Rosemurgy A, *et al.* TNF erade biologic, an adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human TNF alpha gene : a phase 1 Study in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:592-601.
53. Krippner-Heidenreich A, Grunwald T, Zimmermann G, *et al.* Single-chain TNF, a TNF derivative with enhanced stability and antitumoral activity. *J Immunol* 2008;180:8176-83.
54. FDA meeting March 2003 : update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis. Part II : CHF, infection and other safety issues.
55. Costenbader KH, Glass R, Cui J, *et al.* Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA* 2006;296:2201-4.
56. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85. Erratum in: *JAMA*. 2006;295:2482.
57. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, *et al.* Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-1177.

58. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, *et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
59. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, *et al.* Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1863-9.
60. Bongartz T, Warren FC, Mines D, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177-83.
61. Klareskog L, Cohen SB, Kalden JR, *et al.* Safety and efficacy of up to 10 continuous years of etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe. *EULAR* 2009; Abs. FRI 0206.
62. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, *et al.* Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum* 2009;61:801-12.
63. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, *et al.* Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease : meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653.
64. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, *et al.* Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:246-52.
65. Askling J, Brandt L, Bertilsson L, *et al.* A national database for co-morbidity in RA to evaluate drug safety. Solid cancers in RA and following anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):85.
66. Askling J, Fored M, Brandt L, *et al.* Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and following treatment with tnf-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
67. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
68. Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DP; BSR Biologics Register. The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology* 2008;47:1441-3.
69. Abasolo L, Carmona L, Gomez-Reino JS. BIOBADASER study group. Is the exposure to TNF antagonist a risk for cancer in rheumatoid arthritis ? *Arthritis Rheum* 2008;61(Suppl) Abst 1266.
70. Pallavicini F, Caporali R, Sarzi-Puttini P, *et al.* Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development : Analysis of the LORHEN registry. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:175-180.
71. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
72. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
73. Biancone L, Orlando A, Kohn A, *et al.* Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55:228-33.
74. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, *et al.* Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 199-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1212-1217.
75. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, *et al.* Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease : a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-508.
76. Lichtenstein GR, Feagan B, Cohen R, *et al.* Safety of infliximab and other Crohn's diseases therapies : treatment registry data with 24 575 Patients-Years follow-up. *Am J Gastroenterol* 2008;103:S436.
77. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
78. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, *et al.* Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
79. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, *et al.* The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
80. Résumé des Caractéristiques du Produit Golimumab.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie auto-immune (lupus induit, démyélinisation...) ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### *Lupus induits*

#### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de signes d'auto-immunité ?

- La simple présence d'anticorps anti-nucléaires lors du bilan initial ne constitue pas une limite à l'emploi d'un anti-TNF $\alpha$  : il n'a pas été montré que les patients ayant de tels auto-anticorps répondaient moins bien aux anti-TNF $\alpha$  ou développaient plus d'effets secondaires.
- Devant des manifestations cliniques d'une pathologie auto-immune associée à la PR (syndrome de chevauchement avec un lupus, connectivite mixte...), il n'y a pas non plus de contre-indication à employer un anti-TNF $\alpha$ , mais dans l'état actuel des connaissances, il y a peu d'expérience permettant d'affirmer l'absence de risque d'exacerbation de la connectivite. De tels patients doivent faire l'objet d'une vigilance particulière.
- Il paraît légitime de rechercher la présence d'anticorps anti-nucléaires avant la mise en route du traitement par anti-TNF $\alpha$  pour avoir un titre de référence. Certains auteurs proposent une surveillance annuelle du titre de ces auto-anticorps, mais il n'y a aucun élément scientifique permettant de justifier ce contrôle systématique.

#### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes cliniques et biologiques peuvent faire évoquer des manifestations lupiques :

- signes généraux : asthénie, fièvre,
- érythème cutané surtout sur les zones exposées, rash malaire, éruption discoïde,
- ulcération buccale,
- engelures,
- thrombose,
- pleurésie, péricardite,
- recrudescence de manifestations lupiques pré-existantes,
- cytopénie,
- recrudescence de douleurs articulaires ou de myalgies.

Il n'y a en principe pas d'atteinte rénale au cours des lupus induits par les anti-TNF $\alpha$ .

**Conduite à tenir en cas de découverte d'une auto-immunisation sous anti-TNF $\alpha$  ?**

- En l'absence de signe clinique d'appel, aucun bilan ne s'impose, compte-tenu de l'absence de conséquence pratique de l'apparition d'auto-anticorps sous traitement anti-TNF $\alpha$ .
- Le simple développement d'auto-anticorps n'impose pas l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , quel que soit leur taux.
- L'apparition de manifestations potentiellement lupiques (érythème en zone exposée, engelures, rash malaire, éruption discoïde...) peut survenir avec un délai moyen de traitement de 16 mois (4).
  - Elle impose la réalisation d'un bilan auto-immun. Ce bilan comporte la recherche d'anticorps anti-nucléaires, et, en cas de positivité, la recherche d'anticorps anti-ADN et d'anticorps contre les antigènes nucléaires solubles. D'autres anticorps peuvent être recherchés, selon la nature des manifestations cliniques (par exemple : anticorps anti-phospholipides, anticardiolipine en cas de thrombose).
  - L'attitude quant à l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  varie selon les auteurs, et bien entendu selon la nature des manifestations. L'apparition de simples lésions cutanées lupiques nécessite un avis spécialisé avant d'autoriser la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$ .  
Les manifestations cutanées mineures, tels les lupus engelures, peuvent céder malgré la poursuite du traitement.
  - Une amélioration des manifestations cliniques est habituellement observée en moins de 3 mois après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (4). La grande majorité des patients traités par un autre anti-TNF $\alpha$  n'ont pas vu réapparaître de manifestations lupiques (4).
- En cas d'aggravation clinique d'un syndrome de chevauchement (PR + lupus), il est recommandé d'arrêter les anti-TNF $\alpha$ .

**État des connaissances concernant le risque de phénomènes d'auto-immunisation sous anti-TNF $\alpha$** 

- Des phénomènes d'auto-immunité sont fréquemment observés sous anti-TNF $\alpha$ . Ces phénomènes se limitent habituellement à l'apparition d'auto-anticorps, essentiellement des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN natif, de type IgM le plus souvent (contrairement au lupus systémique où il s'agit d'anticorps de type IgG) (5, 6).
  - Les auto-anticorps induits apparaissent tôt, dès 4 à 10 semaines de traitement (6). Leur titre fluctue au cours du temps, et ils disparaissent en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement.

- De tels phénomènes ont été observés avec tous les anti-TNF $\alpha$ , avec une fréquence variable : de 20 à 50% des patients traités développent des anticorps anti-nucléaires, et 15 à 20% des anticorps anti-ADN (7). Le taux de ces anticorps peut être très élevé.
- Ces manifestations dysimmunitaires biologiques peuvent s'observer quelle que soit la pathologie motivant le traitement (PR, SA, maladie de Crohn, rhumatisme psoriasique, psoriasis). Elles sont plus fréquentes sous infliximab que sous étanercept, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab (4, 7-9).
- Le plus souvent, ces phénomènes d'auto-immunité n'ont aucune traduction clinique. Cependant, de rares lupus induits ont été décrits (4, 6, 10-12). Leur incidence a été évaluée à 0,18% dans un échantillon de 11000 patients recevant de l'infliximab ou de l'étanercept pour un rhumatisme inflammatoire, sans différence entre les deux molécules (1). Dans les différentes séries publiées, moins de 50% des patients valident plus de 4 des critères de classification du lupus de l'ACR (2, 3) mais le critère 11 (présence d'anticorps antinucléaires) n'est pas applicable quand on évoque un lupus induit. Toutes les formes cliniques habituelles de la maladie sont rapportées : lupus systémique, subaigu et discoïde. Les manifestations cutanées prédominent : rash malaire, photosensibilité, urticaire, purpura, alopecie, lésions érythémato-squameuses discoïdes, Les atteintes neurologiques et rénales semblent très rares (3). La régression en quelques semaines à l'arrêt du traitement est habituelle. D'autres pathologies dysimmunitaires ont été plus rarement rapportées : pathologies démyélinisantes, neuropathies périphériques auto-immunes, vascularites, uvéites, diabète auto-immun, hépatites auto-immunes, cytopénies auto-immunes... (12-15).
- Le développement d'anticorps antinucléaires et anti-DNA-natifs sous anti-TNF $\alpha$  pourrait être associé et même prédictif d'une perte de réponse au traitement. Dans la PR, les patients qui développent des anticorps anti-nucléaires sous infliximab ont un score DAS28 plus élevé à la semaine 52 que ceux qui n'en développent pas (16). Dans le psoriasis, la proportion de patients ayant des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-DNA-natif est d'autant plus élevée qu'ils sont en échec d'un deux ou trois anti-TNF $\alpha$ . Chez ces patients, les anticorps se développent avant que le traitement soit cliniquement en échec et leur développement n'est pas lié à la durée du traitement (17).

## Démyélinisation

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

L'usage des anti-TNF $\alpha$  est formellement contre-indiqué en cas de sclérose en plaques (SEP) avérée et évolutive. En cas de PR grave, s'il coexiste une SEP demeurant inactive, l'utilisation d'un anti-TNF $\alpha$  doit être discutée avec le neurologue (analyse de la balance «bénéfices-risques»).

Il est donc nécessaire de rechercher à l'interrogatoire l'existence de symptômes neurologiques (anciens ou récents) pouvant faire évoquer une sclérose en plaques (SEP) «latente» et ne pas hésiter à demander un avis auprès d'un neurologue.

En cas d'antécédent familial de sclérose en plaques, il est recommandé d'informer le patient et d'être attentif à l'apparition de signes neurologiques.

En revanche, il n'est pas recommandé de faire un IRM du système nerveux central en l'absence de signe clinique. En effet, la mise en évidence de microlésions banales de la substance blanche, d'interprétation délicate, compliquera l'interprétation et la décision thérapeutique.

### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents symptômes neurologiques peuvent évoquer une démyélinisation :

- paresthésies,
- troubles visuels,
- troubles des fonctions supérieures, confusion,
- troubles vésico-sphinctériens,
- troubles de l'équilibre, troubles de la marche,
- apraxie,
- paralysie faciale.

L'apparition de tels symptômes ne doit pas faire négliger les autres possibilités diagnostiques :

- polyneuropathie médicamenteuse ou polyradiculonévrite,
- vascularite rhumatoïde.

### Conduite à tenir en cas de découverte d'une pathologie démyélinisante sous anti-TNF $\alpha$ ?

La découverte ou la suspicion d'une pathologie démyélinisante justifie de :

- réaliser des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic : IRM cérébrale et médullaire, ponction lombaire, potentiels évoqués moteurs, visuels et sensitifs...,
- arrêter immédiatement le traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Quelques patients traités par anti-TNF $\alpha$  pour PR ont présenté sous traitement (18-20) :

- l'exacerbation/l'aggravation d'une SEP pré-existante,
- l'apparition *de novo* d'un tableau clinique compatible avec le diagnostic de SEP,
- divers symptômes neurologiques pouvant faire évoquer un processus démyélinisant, dont une névrite optique.

Chez la majorité de ces patients, une résolution partielle ou complète des symptômes a été observée à l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Quelques essais ont évalué l'infliximab et le lenercept, autre anti-TNF $\alpha$  non commercialisé, en traitement de la SEP : ces molécules se sont révélées inefficaces ou ont été à l'origine d'une aggravation de la maladie (21-23).

### Etat des connaissances concernant le risque

En cas de SEP, la reprise d'un anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée. Cependant, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être discuté s'il est considéré comme indispensable pour le traitement d'une maladie active et sévère, à condition que la SEP soit en rémission. Dans ce cas, l'avis d'un neurologue est indispensable.

### Références

1. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, *et al.* Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545-51.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(4):242-51.
3. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, *et al.* Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38:507-18.
4. Wetter D, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84:979-84.
5. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, *et al.* Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383-90.
6. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, *et al.* Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015-23.
7. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, *et al.* Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-80.
8. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, *et al.* Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22:56-61.
9. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, *et al.* Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2192-201.
10. Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1165-6;author reply 1166.
11. Cairns AP, Duncan MK, Hinder AE, *et al.* New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1031-2.
12. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, *et al.* Autoimmune diseases induced by biological agents : a double-edged sword ? *Autoimmun Rev* 2010;9:188-93.
13. Richez C, Dumoulin C, Schaevebeke T. Infliximab induced chilblain lupus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:760-1.
14. Richez C, Blanco P, Dumoulin C, *et al.* Lupus erythematosus manifestations exacerbated by etanercept therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:273.
15. Richez C, Blanco P, Lagueny A, *et al.* Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-blockers. *Neurology* 2005;64:1468-70.
16. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, *et al.* Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:403-7.
17. Pink AE, Fonia A, Allen MH, *et al.* Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162:780-5.

18. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor · antagonism? *Arthritis Rheum* 2001;44:977-83.
19. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, *et al.* Demyelination occurring during Anti-Tumor Necrosis Factor · Therapy for inflammatory Arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-69.
20. FDA meeting March 2003: Update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis. Part II: CHF, Infection and other safety issues.
21. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *BioDrugs* 2002;16:183-200.
22. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, *et al.* Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531-4.
23. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Tnf neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de **pathologie pulmonaire** de type broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), dilatation des bronches (DDB) ou pathologie pulmonaire interstitielle ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La **BPCO** est définie par une bronchite chronique et un trouble ventilatoire obstructif (rapport VEMS/CV < 70%). Cette définition est donc fonctionnelle et peut être classée en 4 degrés de sévérité croissante en fonction des EFR, selon la classification GOLD (Tableau 1)

**Tableau 1** : Classification GOLD de la BPCO

Stade I	légère	VEMS $\geq$ 80%
Stade II	modérée	50% $\leq$ VEMS < 80%
Stade III	sévère	30% $\leq$ VEMS < 50%
Stade IV	très sévère	VEMS < 30% ou VEMS $\leq$ 50% + insuffisance respiratoire chronique (PaO <sub>2</sub> < 60mmHg) ou VEMS $\leq$ 50% + insuffisance cardiaque droite clinique

Dans le contexte d'une PR, elle peut être présente en l'absence de tabagisme.

La **bronchiolite oblitérante** et la **DDB** sont également décrites dans la PR et ne rentrent pas dans la définition de la BPCO.

Les **atteintes interstitielles pulmonaires** au cours de la PR ont les caractéristiques cliniques, radiologiques et fonctionnelles des maladies infiltratives diffuses pulmonaires idiopathiques (classification ATS/ERS) (1).

### 1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de pathologie pulmonaire (BPCO ou atteinte interstitielle) ?

#### *Quelles recommandations ?*

Chez un patient souffrant de **BPCO** ou de **DDB**, il est possible d'initier un traitement anti-TNF $\alpha$ , en ayant à l'esprit le risque accru de surinfection pulmonaire.

En cas de **pathologie interstitielle**, il est souhaitable de ne pas initier de traitement anti-TNF $\alpha$  s'il existe d'autres options thérapeutiques, en raison du risque de décompensation de la fonction pulmonaire.

Dans le cas contraire, une surveillance de la fonction pulmonaire sous anti-TNF $\alpha$  est nécessaire chez ces patients :

- En cas d'atteinte interstitielle, des EFR et une radiographie du thorax tous les 6 mois sont recommandées.
- S'il existe une modification des EFR et/ou de la symptomatologie respiratoire, le scanner permettra d'orienter la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique.

Chez tous les patients, avant la mise en route du traitement par anti-TNF $\alpha$ , il est conseillé de rechercher systématiquement des signes cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire.

En cas de signes cliniques :

- de réaliser des EFR en cas de signes cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire
- de réaliser une tomodensitométrie (TDM) thoracique en cas signes cliniques ou para-cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire interstitielle
- d'adresser le patient à un pneumologue pour avis, avant de débiter le traitement par anti-TNF $\alpha$  en cas d'anomalie sur les EFR ou sur le scanner thoracique.

## 2. Quels sont les signes d'appel à surveiller sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , les différents symptômes pulmonaires à surveiller, sont :

- dyspnée d'effort,
- dyspnée de repos,
- toux sèche ou productive,
- râles crépitants « velcro » des bases,
- sibilants dans les deux champs pulmonaires,
- hippocratisme digital
- fièvre

## 3. Conduite à tenir en cas de découverte d'une BPCO ou d'une pathologie interstitielle pulmonaire sous anti-TNF $\alpha$

La découverte d'une BPCO justifie :

- d'insister sur le sevrage tabagique, et d'orienter si besoin vers une consultation spécialisée
- d'éradiquer les foyers infectieux (ORL, dentaire)
- d'adresser le patient à un pneumologue.

La découverte d'une atteinte interstitielle pulmonaire justifie :

- d'arrêter l'anti-TNF $\alpha$  si le patient est symptomatique, dans l'attente des explorations complémentaires.
- de référer le patient à un pneumologue.

## 4. Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ après découverte ou décompensation d'une BPCO ou d'une pathologie interstitielle pulmonaire ?

En cas de BPCO, le traitement anti-TNF $\alpha$  peut être repris à distance de l'exacerbation de BPCO. Si la cause de l'exacerbation est infectieuse, les anti-TNF $\alpha$  sont repris selon les mêmes modalités définies pour les recommandations habituelles (voir fiche « Conduite à

tenir en cas d'infection »).

En cas d'apparition ou d'aggravation d'une atteinte interstitielle pulmonaire, il est recommandé de ne pas reprendre le traitement anti-TNF $\alpha$ . Dans une telle optique, le rituximab est probablement la meilleure alternative thérapeutique en l'état actuel des connaissances.

## 5. État des connaissances concernant le risque

### Epidémiologie de la BPCO, DDB, pathologie pulmonaire interstitielle dans la PR

On met en évidence des anomalies pulmonaires chez environ 1 personne sur 2 au cours de la PR ; en l'absence de tout symptôme pulmonaire, ces anomalies ne sont mises en évidence qu'une fois sur trois (2).

Ces atteintes pulmonaires sont en cause dans 10 à 20 % des décès liées à la PR, les classant au deuxième rang des causes de décès après les maladies cardiovasculaires.

#### *BPCO*

Jusqu'à 30% des patients atteints de PR pourraient avoir un syndrome obstructif et l'atteinte des voies aériennes basses pourrait être la manifestation de la PR la plus fréquente. Les atteintes des voies distales sont plus précoces que dans la population générale (2). La consommation de tabac (qui est associée à l'apparition des anticorps anti-CCP) pourrait constituer un cofacteur potentialisateur de trouble ventilatoire obstructif.

#### *DDB*

Il existe une association entre PR et DDB (3). La prévalence des dilatations des bronches (DDB) est estimée entre 0 et 10% voire 30% dans une série basée sur la TDM mais elle est le plus souvent asymptomatique (2). Hayakawa et al ont mis en évidence une hyperplasie lymphoïde des parois bronchiques et bronchiolaires avec desquamation épithéliale et exsudats fibrineux dans les lumières bronchiques sur les prélèvements histologiques des patients (autopsie, biopsie pulmonaire) (4). Ces lésions altèrent les défenses épithéliales et pourraient être le premier facteur lié à l'hôte. Le deuxième facteur, infectieux, serait, lui, favorisé par l'immuno-dépression de la PR, des corticostéroïdes et des autres traitements de fond. Ceci impliquerait un rôle néfaste que les anti-TNF $\alpha$  pourraient jouer chez ces malades (DDB/PR) (5).

#### *Bronchiolites*

- folliculaire caractérisée par la prolifération de follicules lymphoïdes autour des bronchioles associée à une infiltration de l'épithélium bronchiolaire par des lymphocytes.
- plus rarement oblitérante constrictive de pronostic plus sévère et nécessitant un diagnostic rapide afin de proposer un traitement adapté. Elle est la conséquence d'un processus inflammatoire et fibrosant entraînant une réduction du calibre bronchiolaire.

### *Pathologie interstitielle*

L'atteinte pulmonaire interstitielle est généralement une atteinte viscérale de mauvais pronostic au cours des connectivites (6).

La prévalence des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) dans la PR est variable selon les critères utilisés dans les études, ce d'autant que la TDM haute résolution et les EFR mettent en évidence des atteintes infra-cliniques. Elles vont de 14% à 58% si l'on considère les anomalies infra-cliniques isolées de certaines explorations (EFR ou scanner) (7, 8). Les études autopsiques font état d'une prévalence de 35% de PID et de 10-15% de décès imputables à une insuffisance respiratoire terminale (9).

Les PID se déclarent le plus souvent en même temps ou peu avant ou peu après l'atteinte articulaire : le plus souvent dans l'année de découverte de la PR et de façon constante dans les 5 ans suivant ou précédant l'atteinte articulaire. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des manifestations articulaires et de la PID. Au cours de la PR, l'évolution est imprévisible vers la régression, la stabilisation ou l'aggravation par poussées ou d'un seul tenant. La pneumopathie interstitielle est une cause significative de mortalité avec 6 à 7% des décès dans les PR précoces (10).

Il est difficile d'individualiser des facteurs aggravants (5). L'évolution sous traitement de l'atteinte pulmonaire n'est pas parallèle à celle de l'atteinte articulaire.

Les connaissances sur la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire sont limitées compte tenu de l'absence de biopsies pulmonaires dans la plupart des études. Récemment, la présence de protéines citrullinées a été retrouvée dans des échantillons de poumon de patients atteints de PR avec une pneumopathie interstitielle. L'atteinte interstitielle serait favorisée par l'organisation d'un tissu lymphoïde bronchiolaire (11).

### Association TNF $\alpha$ et pathologies pulmonaires

Le rôle du TNF $\alpha$  semble limité dans les atteintes pulmonaires associées à la PR.

Dans la BPCO, les polymorphismes du tumor necrosis factor (TNF $\alpha$  G-308A et TNF $\beta$  A252G) ne sont pas associés au déclin de la fonction respiratoire (12).

#### • **Pathologies pulmonaires et anti-TNF $\alpha$ dans la PR**

La tolérance pulmonaire des anti-TNF $\alpha$  est encore imparfaitement établie et les événements sévères les plus courants au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$  restent les infections (14).

Il n'y a pas d'amélioration de la fonction respiratoire sous anti-TNF $\alpha$  (13) contrairement à ce qui a été décrit dans l'asthme. Un des premiers cas décrit dans la littérature d'atteinte interstitielle pulmonaire sous anti-TNF $\alpha$  (15) a été controversé compte tenu de la présence d'autres facteurs de confusion. Cependant, une revue récente dénombre plus de 40 cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) non infectieuse ou s'aggravant au cours d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  pour PR (16). Leurs observations et les données de la littérature suggèrent d'éviter le recours aux anti-TNF $\alpha$  chez les patients présentant une PID au cours de la PR.

De nombreux points restent à éclaircir : l'imputabilité du méthotrexate lors des exacerbations décrites, la possibilité d'amélioration clinique des bronchiolites oblitérantes sous étanercept (17, 18), les facteurs de risques prédisposant les exacerbations sous anti-TNF $\alpha$ , l'apparition de granulomatose sous anti-TNF $\alpha$ ...

**- En conclusion,**

**Pour la BPCO** : pas de contre-indication, les précautions concernent essentiellement les risques infectieux.

**Pour la pathologie interstitielle** : les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas recommandés en raison du risque de décompensation de la fonction pulmonaire.

**Références**

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society: International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
2. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRC T findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658-65.
3. Puéchal X, Fajac I, Bienvenu T, *et al.* Increased frequency of cystic fibrosis deltaF508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999;13:1281-7.
4. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, *et al.* Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1531-6.
5. Lioté H. Complications respiratoires des nouveaux traitements de la maladie rhumatoïde. *Rev Mal Respir* 2004;21:1107-15.
6. Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, *et al.* Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis; comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over five years. *J Rheumatol* 2006;33:1250-4.
7. Triggiani M, Granata F, Gianattasio G, *et al.* Lung involvement in rheumatoid arthritis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:171-9.
8. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, *et al.* Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004;232:81-91.
9. Tansey D, Wells AU, Colby TV, *et al.* Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-96.
10. Young A, Koduri G, Batley M, *et al.* Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatol (Oxford)* 2007;46:350-7.
11. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, *et al.* Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:3183-94.
12. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, *et al.* Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-73.
13. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, *et al.* The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
14. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody therapy. *Am J Med* 2006;119:639-46.
15. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest* 2002;122:1858-60.
16. Shuller A, Cordurier M, Lega JC, *et al.* Interstitial lung disease and anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis : Two different patterns? *Rev Mal Resp* 2010;27:232-7.
17. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, *et al.* Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005;99:511-4.
18. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, *et al.* Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 2009;33:1053-61.



## Que faire en cas d'apparition de réactions paradoxales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une réaction paradoxale est définie comme étant l'apparition sous anti-TNF $\alpha$  d'une pathologie normalement traitée ou améliorée par les anti-TNF $\alpha$ .

Les anti-TNF $\alpha$  ont l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement des pathologies suivantes : PR, SA, psoriasis en plaques de l'enfant (pour l'étanercept) et de l'adulte, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'enfant et de l'adulte (pour les anticorps monoclonaux), arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique.

### Manifestations cutanées

L'incidence de l'apparition de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes chez les patients porteurs d'une PR traités par anti-TNF $\alpha$  a été évaluée dans deux registres :

- Le registre britannique BSRBR l'évalue à 1,04 [IC95% 0,67-1,54] pour 1000 patients-année traités. L'incidence est plus élevée sous adalimumab par rapport à l'étanercept (IRR 4,6 [IC95% 1,7-12,1]) et par rapport à l'infliximab (IRR 3,5 [IC95% 1,3-9,3]) (1).

- Le registre espagnol BIOBADASER retrouve une incidence un peu plus élevée de l'ordre de 3,0 pour 1000 patients-année traités (2).

Les lésions apparaissent le plus souvent au cours du premier trimestre après initiation du traitement.

Les lésions apparaissent quelques jours à 48 mois après l'introduction de la molécule, mais le plus souvent au premier trimestre après l'initiation du traitement. Des cas ont été rapportés après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ . Il s'agit le plus souvent de femmes (70%) atteintes de PR dans 50% des cas, spondylarthropathies dans 22% ou de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (16% des cas) (3).

### 1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de psoriasis ?

Trois anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab et étanercept) ont l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Aucune étude ne compare l'efficacité et la tolérance de ces trois traitements dans le psoriasis.

Chez un patient porteur de psoriasis, ces trois anti-TNF $\alpha$  peuvent donc être utilisés sans qu'il n'y ait d'argument scientifique pour préférer l'un d'entre eux.

## 2. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les éruptions psoriasiformes induites par les anti-TNF $\alpha$  reproduisent les différentes formes cliniques de psoriasis avec en particulier :

- une prédominance des atteintes pustuleuses palmo-plantaires ( $\geq$  50% des cas)
- psoriasis en plaques (environ 50%) avec parfois localisations atypiques (périnée, plis inguinaux)
- psoriasis en gouttes (environ 10%)
- lésions multiples coexistant chez un même patient (15%)
- une rareté des atteintes unguéales.

Les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différente de celui de leur pathologie habituelle.

## 3. Conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées

### Identification du type de lésions

- Préciser les antécédents dermatologiques du patient
- Préciser la chronologie d'installation des lésions par rapport à l'instauration du traitement par anti-TNF $\alpha$  et des autres prises médicamenteuses
- Décrire le type de lésions, leur localisation, leur aspect
- Décrire les signes associés : prurit, fièvre, arthralgie
- Rechercher un contact infectieux éventuel
- En cas de lésions cutanées atypiques : avis dermatologique +/- biopsie
- Selon l'aspect des lésions, dosage des ANCA, recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie.

### Si confirmation d'éruption psoriasiforme

- Evaluation de la sévérité de l'atteinte cutanée (étendue des lésions, impact sur la qualité de vie).
- Evaluation de la sévérité de la pathologie initialement traitée par anti-TNF $\alpha$ .

### Prise en charge thérapeutique

La grande majorité des patients développant ce type de dermatose peut poursuivre un traitement par anti-TNF $\alpha$ , soit avec la molécule initialement prescrite soit avec une autre.

- En cas d'atteinte légère à modérée : traitement local (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D) ou général (photothérapie, acitrétine, méthotrexate)
- En cas d'atteinte sévère :
  - En cas d'alternative aux anti-TNF $\alpha$ , changement d'immunosuppresseur
  - En cas d'absence d'alternative aux anti-TNF $\alpha$  : remplacement d'un anticorps monoclonal par un récepteur soluble en première intention, par un autre anticorps monoclonal en seconde intention, ou adjonction d'un traitement par voie générale (photothérapie, méthotrexate).

#### 4. État des connaissances concernant le risque d'apparition de psoriasis sous traitement anti-TNF $\alpha$

Une revue de la littérature récente reprend l'ensemble des données de la littérature concernant les réactions paradoxales cutanées sous anti-TNF $\alpha$  (4).

Une revue de 200 cas a été publiée par Collamer et al (5). Parmi ceux-ci, 43% des patients étaient traités pour une PR, 26% pour spondylarthrite et 20% pour une maladie de Crohn. Les trois anti-TNF $\alpha$  adalimumab, étanercept, infliximab sont impliqués.

Le délai moyen d'apparition des lésions était de 10,5 mois (6).

Cliniquement, il s'agit d'une pustulose palmo plantaire dans 56% des cas et d'un psoriasis vulgaire dans 50% des cas. Des localisations atypiques étaient retrouvées.

Les lésions disparaissaient spontanément dans 26% des cas et persistaient malgré l'arrêt des traitements dans 5% des cas, 66% pouvaient poursuivre le traitement.

Parmi les patients pour lesquels un changement de traitement vers un autre anti-TNF $\alpha$  est réalisé, 52% n'ont pas eu de récurrence des lésions (6).

L'histologie des lésions de psoriasis induites par les anti-TNF $\alpha$  est superposable à celle du psoriasis commun : hyperplasie kératinocytaire, parakératose, infiltrat lymphocytaire dermique, capillaires du derme dilatés, pustulose intradermique.

L'aspect immuno-histochimique des lésions induites par le TNF est également similaire à celui du psoriasis commun, avec en particulier la présence de lymphocytes T CD8+ dans l'épiderme.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent sans que l'on connaisse vraiment à l'heure actuelle le mécanisme de cette réaction.

Une des hypothèses est la modification de la balance INF $\alpha$ /TNF $\alpha$  chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . L'INF $\alpha$  est une cytokine produite par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) qui vont recruter et activer par le biais de co-récepteurs (notamment CXCR3) des lymphocytes T favorisant la genèse des lésions cutanées. Le TNF $\alpha$  possède normalement un rôle inhibiteur sur les pDC. La levée de l'inhibition entraîne une sur activation des pDC, d'où une augmentation du taux d'INF $\alpha$ . Ceci ne serait valable que chez des sujets prédisposés génétiquement (7).

#### Manifestations digestives

L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF $\alpha$  a été décrite uniquement dans les spondylarthropathies et les arthrites juvéniles idiopathiques.

Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients années traités dans la SA (8) et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients années dans les arthrites juvéniles idiopathiques (9).

Actuellement, seuls les anticorps monoclonaux sont efficaces et ont une AMM dans les MICI, l'infliximab dans la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Ulcéro Hémorragique (RCUH), l'adalimumab dans la MC.

### 1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de MICI ?

- Chez un patient candidat aux anti-TNF $\alpha$  pour un rhumatisme inflammatoire, il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI.
- Chez un patient asymptomatique, il n'y a pas de rationnel scientifique pour réaliser une endoscopie à titre systématique.
- En cas de suspicion de maladie digestive associée, il est nécessaire de la confirmer par endoscopie et biopsie.
- En cas d'atteinte confirmée et d'indication d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI et son activité.
- En cas de MICI active, il semble licite de préférer un anticorps monoclonal, adalimumab ou infliximab en fonction de l'indication et de l'AMM.
- En cas de MICI bien contrôlée, les trois anti-TNF $\alpha$  étanercept, adalimumab et infliximab peuvent être proposés, mais l'étanercept n'aura pas d'efficacité sur celle-ci.

### 2. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les signes suivants doivent faire rechercher une pathologie digestive :

- Fièvre
- Douleurs abdominales
- Syndrome pseudo-occlusif
- Diarrhée glairo-sanglante
- Fistule ou abcès anal
- Ulcérations buccales.

### 3. Conduite à tenir en cas d'apparition de signes digestifs

#### Interrogatoire :

- Historique des prises médicamenteuses
- Chronologie de l'atteinte digestive
- Signes associés : fièvre, altération de l'état général, frisson.

#### Examen clinique

- Eliminer une autre cause de pathologie digestive
- Evaluer la gravité
- Recherche de complications.

#### Examens complémentaires

- Coproculture +/- sérologies si doute sur une origine infectieuse
- Avis gastro-entérologique + endoscopie + biopsie.

#### Prise en charge thérapeutique

- Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes.
- Des cas d'exacerbation ou d'apparition de MICI ont été rapportés chez des patients porteurs d'une spondylarthrite ou d'une arthrite juvénile idiopathique essentiellement

sous étanercept.

- Nous pouvons proposer les mesures suivantes :
  - Réévaluation de l'indication de l'étanercept, s'il s'agit du traitement en cours
  - Discussion d'introduction d'un traitement de fond efficace sur les MICI (Imurel ou salazopyrine)
  - Traitement médical +/- chirurgical de la poussée de MICI
  - Bascule de traitement de l'étanercept vers un anticorps monoclonal.

#### 4. État des connaissances concernant le risque d'apparition de MICI sous traitement anti-TNF $\alpha$

Il est décrit dans la littérature l'exacerbation ou l'apparition de MICI chez des patients traités pour une SA ou une arthrite juvénile idiopathique par étanercept.

Aucune donnée n'est disponible sur l'apparition de MICI sous anti-TNF $\alpha$  traités pour une PR ou un psoriasis.

Plusieurs études rapportent des cas de MICI *de novo* dans les spondylarthrites ou les arthrites juvéniles idiopathiques.

La revue de la littérature de Braun et al (8) reprend les données de 9 études, incluant 1130 patients traités par les trois anti-TNF $\alpha$  pour une spondylarthropathie.

Parmi ceux-ci, 6% ont un antécédent de MICI, quel que soit l'anti-TNF $\alpha$  évalué.

Sous étanercept, les auteurs relèvent 14 cas de MICI dont 9 récurrences (4 MC, 5 RCUH) et 5 *de novo* (4 MC, 1 RCUH). L'incidence est de 2,2 nouveaux cas pour 100 patients-année traités [IC95% 1,2-3,8].

Sous infliximab, 1 cas d'exacerbation de MC est décrit, soit une incidence de 0,2 pour 100 patients-année traités [IC95% 0-0,9].

Sous adalimumab, 4 cas sont décrits, 3 récurrences (1 MC et 2 RCUH) soit 2,3 cas pour 100 patients-année traités [IC95% 0,5-6,6].

Sous placebo sont rapportés 1 RCUH et 1 MC soit 1,3 cas pour 100 patients-année traités.

Le délai moyen d'apparition des symptômes est de 242 jours avec des extrêmes allant de 57 à 545 jours.

Le devenir des patients était précisé uniquement pour 14 patients traités par étanercept. Sur les 8 patients porteurs d'une MC, 5 sont sortis de l'étude parmi lesquels 3 ont été traités avec succès par infliximab, 1 a terminé les 12 mois de l'étude et 2 ont poursuivi l'étude après adjonction de salazopyrine.

Sur les 6 patients porteurs d'une RCUH, la moitié a poursuivi l'étude avec une adjonction d'un DMARD puis ont arrêté l'étanercept ultérieurement, l'autre moitié est sortie de l'étude et a été traitée par azathioprine et corticoïdes.

Parmi les patients aux antécédents de MICI, le risque de résurgence est supérieur sous étanercept et adalimumab par rapport à l'infliximab avec un OR respectivement de 18 [IC95% 2,1-154,4] et de 4,2 [IC95% 0,4-44,2].

Un travail de collecte rétrospective des MICI apparues sous anti-TNF $\alpha$  a été réalisé par le CRI en 2010 (Toussirot et al, in press).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent sans que l'on connaisse vraiment à l'heure actuelle le mécanisme de cette réaction.

Une signature IFN a été observée au sein des lésions dans ce type de réaction (10) et une des hypothèses est la modification de la balance INF $\alpha$  /TNF $\alpha$  chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . L'INF $\alpha$  est une cytokine produite par les cellules dendritiques plasmocytoides (pDC) qui vont recruter et activer par le biais de co-récepteurs (notamment CXCR3) des lymphocytes T favorisant la genèse des lésions cutanées. Le TNF $\alpha$  possède normalement un rôle inhibiteur sur les pDC. La levée de l'inhibition entraîne une sur-activation des pDC, d'où une augmentation du taux d'INF $\alpha$ . Ceci ne serait valable que chez des sujets prédisposés génétiquement (7).

Une autre hypothèse proposée à partir d'un modèle murin fait intervenir l'exacerbation de la fonction des Lymphocytes Th17 et la réduction de l'expansion des lymphocytes Treg (11).

## Références

1. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, *et al.* Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
2. Pérez-Zafrilla B, *et al.* Is psoriasis a complication of anti-TNF treatment? *Arthritis Rheumatism* 2008;58(Suppl):S781
3. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, *et al.* Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
4. Viguier M, Richette P, Bachelez H, *et al.* Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2010;137:64-71.
5. Collamer AN, Battafarano DF, *et al.* Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
6. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:100-8.
7. Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, *et al.* Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis: a cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol* 2008;14:353-6.
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, *et al.* Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
9. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, *et al.* Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
10. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, *et al.* Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 2009;161:1081-8.
11. Ma HL, Napierata L, Stedman N, *et al.* Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum.* 2010;62:430-40.



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une vascularite ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

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

En cas d'antécédent de vascularite rhumatoïde, un traitement par anti-TNF $\alpha$  n'est pas contre-indiqué.

Les données actuelles sont contradictoires. Les anti-TNF $\alpha$  ont été impliqués dans l'apparition de certaines vascularites et le traitement des vascularites de la PR peut parfois comporter aussi des anti-TNF $\alpha$  (1, 2).

### Quels sont les signes d'appel d'une vascularite sous traitement anti-TNF $\alpha$ ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une vascularite :

- l'éruption cutanée évocatrice de vascularite est quasi constante : il s'agit habituellement d'un purpura vasculaire ;
- les autres signes systémiques sont beaucoup plus rarement associés (3),
- l'altération de l'état général est souvent discrète ou absente.

Le délai de survenue de ces symptômes après introduction de l'anti-TNF $\alpha$  est très variable, en moyenne 4 mois (9 jours à 2 ans).

### Conduite à tenir en cas de découverte d'une vascularite sous anti-TNF $\alpha$ ?

- Le bilan initial aura pour objectif de :
  - confirmer la vascularite,
  - apprécier l'extension de la vascularite qui conditionnera les indications thérapeutiques,
  - rechercher une cause de vascularite autre que les anti-TNF $\alpha$ ,
  - rechercher les liens de causalité éventuelle (imputabilité).
- L'interrogatoire recherchera la chronologie d'apparition des signes cutanés par rapport aux prises médicamenteuses (délais, évolution à l'arrêt du médicament, à la réintroduction éventuelle), une éventuelle infection pouvant induire une vascularite, une cause médicamenteuse autre que l'anti-TNF $\alpha$ .
- L'examen clinique recherchera une atteinte extra-cutanée : arthrites, myalgies, neuropathie périphérique, sclérite, atteinte pleurale ou péricardique voire du système nerveux central.
- Les examens complémentaires à demander sont :
  - créatininémie, protéinurie des 24 heures, ECBU,

- C3, C4, CH50 : on observe une baisse du C4 dans plus de 50% des cas,
- ANCA : ils sont présents dans plus de 35% des cas,
- AAN : ils sont présents dans plus de 35% des cas (ce qui est également vrai en l'absence de vascularite),
- cryoglobulinémie,
- sérologies de l'hépatite B, C et, avec l'accord du patient, VIH,
- radiographie de thorax à la recherche de nodules, d'un syndrome interstitiel,
- biopsie cutanée :
  - vascularite leucocytoclastique : 80% des cas,
  - vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre : 20% des cas,
- les autres examens seront demandés en fonction des signes d'appel.

La découverte d'une vascularite justifie :

- **par précaution l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$  surtout s'il existe un argument chronologique en faveur du rôle de l'anti-TNF $\alpha$ ,**
- un traitement de la vascularite en fonction des signes de gravité et d'extension (atteinte cutanée ou systémique),
- en cas de vascularite leucocytoclastique cutanée pure, une amélioration importante ou la disparition des lésions est observée dans la majorité des cas après le simple arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (4),
- en cas de vascularite systémique, en plus de l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ , un traitement par corticoïdes sera entrepris avec éventuellement un immunosuppresseur en fonction des critères de sévérité ou de gravité,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

La reprise du même anti-TNF $\alpha$ , après cicatrisation d'une vascularite cutanée, entraîne dans la majorité des cas la réapparition des lésions cutanées (4). En revanche, un autre anti-TNF $\alpha$  peut être débuté après guérison totale de la vascularite mais en sachant qu'il existe un risque de déclencher une nouvelle poussée de vascularite (possibilité de développement croisé de vascularite entre les anti-TNF $\alpha$ ). Une prudence particulière s'impose.

#### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de vascularite sous anti-TNF $\alpha$

Les caractéristiques de 113 patients ayant développé une vascularite sous anti-TNF $\alpha$  ont été rapportées (5). Il s'agissait le plus souvent de femmes (81%), et le délai moyen d'apparition de la vascularite après initiation de l'anti-TNF $\alpha$  était de 38 semaines (9,5 mois

± 2,3). Il ne s'agissait que dans 9% des cas d'une poussée d'une vascularite déjà connue. L'atteinte cutanée était une caractéristique dominante, retrouvée chez 87% des patients, décrite comme un purpura (57% des patients), des lésions ulcérées (9%), des nodules localisés ou diffus (9%), une vascularite digitale (6%) ou un exanthème maculopapuleux (5%).

Dans une étude multicentrique française recensant l'ensemble des vascularites survenues sous anti-TNF $\alpha$ , des lésions cutanées étaient fréquemment retrouvées, chez 33 des 39 patients étudiés (85%) (6). Outre les lésions cliniques précédemment décrites, des lésions bulleuses, une érythrocytose, des engelures ou un livedo étaient mentionnés. Une atteinte viscérale était associée dans 24% des cas, le plus souvent neurologique ou rénale (5).

La pathologie initialement traitée par anti-TNF $\alpha$  était de façon prédominante une PR (84%). La maladie de Crohn, la SA, l'arthrite juvénile idiopathique et le rhumatisme psoriasique étaient moins fréquemment représentés (5). Les trois premiers anti-TNF $\alpha$  étaient impliqués, avec cependant une prédominance de l'éta nercept (52% des cas) et de l'infliximab (42%), par rapport à l'adalimumab (4%) (5).

Les anomalies immunologiques suivantes étaient retrouvées au cours de ces vascularites apparues sous anti-TNF $\alpha$  : anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN, anticorps anticytoplasme des polynucléaires, cryoglobulinémie, anticorps antiphospholipides, hypocomplémentémie, complexes immuns circulants et anticorps anti-SSA/Ro, anti-SSB/La (5). Des neutropénies, des hyperleucocytoses, des lymphopénies ou des thrombocytoses ont également été décrites. Des biopsies cutanées ont été effectuées chez 63 patients : une vascularite leucocytoclasique était le plus fréquemment retrouvée (63% des cas) ; une vascularite nécrosante ou une vascularite lymphocytaire étaient mises en évidence dans, respectivement, 17 et 6% des cas (5). L'apparition de la vascularite a conduit à l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  dans la majorité des cas. Des cas de purpura rhumatoïde, de vascularite urticariennes sont également rapportés sous anti-TNF $\alpha$ .

Le lien de causalité ou de responsabilité dans le déclenchement est toujours difficile à affirmer chez les patients atteints de PR qui peuvent aussi développer une authentique vascularite rhumatoïde, d'autant plus que ce sont les PR les plus graves qui à la fois ont le plus fort risque de vascularite et sont traitées par anti-TNF $\alpha$  (7). Par ailleurs, les anti-TNF $\alpha$  ont pu montrer une efficacité dans différents types de vascularite y compris rhumatoïdes (2, 8).

Un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été proposés (9) :

- le développement d'anticorps anti-nucléaires et anti-DNA natif,
- le dépôt de complexes TNF/anti-TNF dans les capillaires,
- le passage d'une réponse Th1 prédominante à une réponse Th2 dans la PR.

Aucune de ces hypothèses n'a été démontrée. Il n'est donc pas possible pour l'instant de déterminer les patients à risque de développer une vascularite ou une récurrence de vascularite sous anti-TNF $\alpha$ .

## Références

1. Den Broeder AA, van der Hoogen FH, van de Putte LB. Isolated digital vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis: good response to tumour necrosis factor- $\alpha$  blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:538-59.
2. Puéchal X, Micelli-Richard C, Mejjad O, *et al.* Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:880-4.
3. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tumor necrosis factor- blockade and the risk of vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1534-5.
4. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, *et al.* Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955-8.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
6. Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF-alpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73:710-3.
7. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, *et al.* Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S23-9.
8. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, *et al.* Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002;41:1126-32.
9. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, *et al.* Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287-91.



## Conduite à tenir en cas de... Associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'association d'un anti-TNF $\alpha$  à d'autres traitements couramment utilisés dans la PR ou les spondylarthropathies suscite de nombreuses questions concernant à la fois le maintien voire l'augmentation de l'efficacité du traitement anti-TNF $\alpha$  et d'éventuelles interactions médicamenteuses à l'origine de manifestations d'intolérance.

Les données issues des essais thérapeutiques ont abouti à la recommandation d'associer un anti-TNF $\alpha$  au méthotrexate dans la PR.

Dans des conditions pratiques, au moment où un traitement anti-TNF $\alpha$  est envisagé, d'autres situations peuvent être rencontrées telles que l'intolérance ou l'inefficacité préalables du méthotrexate chez un patient recevant un autre traitement de fond conventionnel. Les données publiées suggèrent que l'association d'un anti-TNF $\alpha$  à un traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate ne pose pas de problème de tolérance et permettent d'envisager une efficacité comparable.

D'autre part, en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond préalable, dont le méthotrexate la question de l'utilité du maintien de ce traitement reste posée lors de l'initiation d'un anti-TNF $\alpha$ . Si, pour le méthotrexate, l'étude ADORE (1) retrouve une efficacité comparable sous étanercept, que le méthotrexate soit poursuivi ou non, aucune étude clinique ne permet aujourd'hui de répondre à cette question pour les autres traitements de fond conventionnels. En cas d'initiation de l'étanercept, l'arrêt du traitement de fond préalablement reçu, quel qu'il soit, est envisageable notamment si ce dernier pose des problèmes de tolérance. Une monothérapie est également envisageable pour les anticorps monoclonaux complètement humains et le certolizumab.

### Anti-TNF en monothérapie ou en association au méthotrexate

En cas de réponse insuffisante à un traitement de fond préalable, dont le méthotrexate, la question de l'utilité du maintien de ce traitement reste posée lors de l'initiation d'un anti-TNF $\alpha$ .

#### Dans la PR

Les RCP de l'infliximab et du golimumab n'envisagent pas d'autre option que leur association avec le méthotrexate. Les RCP de l'adalimumab et du certolizumab

recommandent leur association au méthotrexate, ces anti-TNF $\alpha$  pouvant cependant être administrés en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. Le RCP de l'éтанercept précise qu'il peut être prescrit seul ou en association au méthotrexate, un ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires étant reconnu dans les deux cas.

L'association méthotrexate-infliximab permet d'augmenter l'efficacité de ce dernier, avec notamment un allongement de la durée d'action des perfusions (2). Les données d'un registre britannique incluant 2711 patients suivis au moins 6 mois (dont 1204 sous infliximab en monothérapie et 128 sous association infliximab + méthotrexate) suggèrent pourtant que l'efficacité de l'infliximab utilisé en monothérapie n'est pas différente de celle de l'infliximab associé au méthotrexate (3).

L'association méthotrexate-étanercept, dans une première étude randomisée et contrôlée menée auprès de 686 patients atteints de PR non préalablement traités (60% des cas) par le méthotrexate ou traités avec ce traitement plus de 6 mois avant l'inclusion, s'est avérée être significativement plus efficace que chacun de ces traitements reçus en monothérapie, tant en ce qui concerne l'efficacité clinique que la capacité à retarder la progression structurale (4). Les données du registre de la BSR retrouvent de leur côté une amélioration clinique significativement plus importante lorsque l'éтанercept est associé au méthotrexate (n=250) par rapport à son utilisation en monothérapie (n=763) (3). Dans l'étude ADORE, randomisée et contrôlée, menée auprès de 315 patients présentant une réponse insuffisante au méthotrexate en monothérapie chez qui l'éтанercept a été initié, l'efficacité et la tolérance de l'éтанercept ont été comparables, que le méthotrexate ait été ou non poursuivi (1).

L'association méthotrexate-adalimumab s'est avérée, dans la PR de moins de 3 ans d'évolution et en l'absence de traitement préalable par le méthotrexate, plus efficace que l'adalimumab en monothérapie ou le méthotrexate seul, tant sur le plan clinique que structural (5). Les résultats d'une étude observationnelle réalisée en Norvège, chez des patients ayant une PR plus ancienne, démontrent également la supériorité de l'association adalimumab-méthotrexate par rapport à l'adalimumab en monothérapie, sur des paramètres cliniques et de qualité de vie (6).

Les essais cliniques réalisés avec le certolizumab n'ont pas comparé l'efficacité de la monothérapie versus l'association méthotrexate-certolizumab. L'efficacité du certolizumab a été démontrée contre le placebo en monothérapie (Fast4ward) (7) ou en association au méthotrexate (RAPID) (8, 9) avec un profil de tolérance peu différent des autres anti-TNF $\alpha$ .

L'association méthotrexate-golimumab est plus efficace que le golimumab en monothérapie chez des patients naïfs de méthotrexate (10). Par ailleurs, le golimumab est le seul anti-TNF $\alpha$  dont l'efficacité a été évaluée dans un essai randomisé contrôlé versus placebo chez des patients atteints de PR en échec ou intolérance à un anti-TNF $\alpha$ . L'association méthotrexate/ golimumab 50mg ou 100mg (n=153 pour chaque dose testée) est plus efficace sur les critères de réponse ACR20 (11).

**Dans les spondylarthropathies**

Dans la SA, l'association du méthotrexate à l'infliximab n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (12). Les AMM de tous les anti-TNF $\alpha$  recommandent leur utilisation en monothérapie dans cette indication.

Dans le rhumatisme psoriasique, les anti-TNF $\alpha$  sont proposés en monothérapie. Cependant, l'association au méthotrexate peut être envisagée lorsque l'anti-TNF $\alpha$  n'est pas suffisamment efficace.

**Dans la maladie de Crohn**

Les anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) sont les seuls anti-TNF $\alpha$  ayant l'AMM dans cette indication. La poursuite du traitement de fond conventionnel (azathioprine ou méthotrexate) reste débattue. L'association au méthotrexate réduit l'apparition d'anticorps dirigés contre l'infliximab lorsque ce dernier est administré à la demande (44% versus 73% dans le groupe sans traitement de fond associé ;  $p < 0,001$ ), anticorps qui sont associés à une moindre réponse à l'infliximab (13). L'association au méthotrexate peut donc être envisagée en cas d'échappement à l'anticorps monoclonal administré à la demande car les possibilités thérapeutiques dans cette indication sont limitées.

Lorsque l'anti-TNF $\alpha$  est administré en continu, l'association avec un traitement de fond conventionnel ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire (voir chapitre « Association d'un anti-TNF $\alpha$  à un autre traitement de fond conventionnel »).

**Dans le psoriasis**

Les anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) sont proposés en monothérapie. Cependant, l'association au méthotrexate peut être envisagée lorsque l'anti-TNF $\alpha$  n'est pas suffisamment efficace.

**Données de pharmacocinétique****Dans la PR**

Il a été montré que l'association du méthotrexate à l'étanercept ne modifiait pas ses concentrations sériques (14). La pharmacocinétique de l'étanercept est identique dans la PR et la SA (15).

La pharmacocinétique de l'adalimumab est nettement modifiée en présence de méthotrexate avec une diminution de la clairance de la molécule atteignant 44% (16).

**Dans les spondylarthropathies et rhumatisme psoriasique**

La pharmacocinétique du golimumab a été étudiée à partir de 337 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Le méthotrexate n'était pas un facteur qui influençait la clairance de la molécule même si la concentration de golimumab était plus élevée chez les patients recevant du méthotrexate que ceux qui n'étaient traités que par golimumab (17).

**Dans la maladie de Crohn**

Comme pour le méthotrexate, l'association de l'infliximab à l'azathioprine réduit l'apparition des anticorps anti-infliximab (ATI) (13) (48% vs 73% dans le groupe infliximab à la demande).

### Dans le psoriasis

La pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$  a été peu étudiée dans cette indication.

### Anticorps anti-anti-TNF : les HACA et HAHA

Des anticorps humains anti-anticorps chimériques (HACA), qui sont dirigés contre la fraction murine de la molécule, apparaissent au cours du traitement par infliximab. Ces HACA appelés aussi anticorps anti-infliximab (ATI) sont susceptibles d'être d'une part, à l'origine d'une diminution progressive de l'efficacité du traitement au fil du temps, d'autre part d'être associés à la survenue de manifestations d'hypersensibilité. Ces phénomènes ont essentiellement été documentés lors du traitement de la maladie de Crohn par infliximab (18). L'association à un traitement par méthotrexate ou azathioprine diminue presque de moitié l'apparition de ces anticorps (13) lorsque l'infliximab est prescrit à la demande.

Des anticorps humains anti-anticorps humains (HAHA) ont été décrits chez des patients traités par des anticorps anti-TNF $\alpha$  complètement humains, comme l'adalimumab ou le golimumab. L'effet neutralisant de ces HAHA sur les anti-TNF $\alpha$  n'est pas encore bien connu. La clairance du golimumab est augmentée par la présence d'anticorps anti-golimumab chez des patients atteints de spondylarthropathies (17, 19). La maintenance thérapeutique des anticorps monoclonaux pourrait être limitée par ces anticorps.

## Association d'un anti-TNF $\alpha$ à un autre traitement de fond conventionnel

### Dans la PR

Ce type de situation pose la double question de l'efficacité du traitement anti-TNF $\alpha$  et de sa tolérance lorsqu'il est associé à un autre traitement de fond conventionnel que le méthotrexate. Cette situation survient en particulier en cas d'interruption préalable du méthotrexate pour intolérance ou lorsqu'il existe une contre-indication à sa prescription.

**L'infliximab** n'a pas été évalué en association à un traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate dans un essai contrôlé. Des études ouvertes suggèrent que l'association de l'infliximab au léflunomide ou à la ciclosporine A est efficace, sans majoration de la toxicité (20-23). Une étude rétrospective ayant inclus 225 patients, ne révèle pas de toxicité inattendue de l'infliximab en cas d'association au léflunomide ou à l'azathioprine (24). Les données du registre de la BSR, dans lequel 121 patients avec PR étaient traités par infliximab en association à un autre traitement de fond conventionnel que le méthotrexate (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, ciclosporine A, pénicillamine, sels d'or, minocycline) ne montrent pas d'intérêt à cette association par rapport à l'infliximab en monothérapie (3). Dans la maladie de Crohn, 22 cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des sujets avec un âge médian de 22 ans (12-40) traités par l'association azathioprine et infliximab (25). Cette complication même si elle est très rare justifie de bien évaluer le rapport bénéfice/ risque de cette association dans les rhumatismes inflammatoires et de privilégier si possible d'autres associations ou d'autres agents biologiques.

**L'adalimumab** a été, dans une étude menée dans des conditions de pratique quotidienne, associé au méthotrexate ou à un autre traitement de fond (léflunomide, sulfasalazine, antimalarique) sans qu'il n'ait été démontré de différence d'efficacité ou de tolérance (26).

**L'éтанercept**, dans une étude ouverte prospective menée chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement de fond conventionnel, a été associé à ce traitement de fond qui était poursuivi (sulfasalazine (n=50), l'hydroxychloroquine (n=50) ou des sels d'or IM (n=19)), avec une amélioration significative de l'efficacité et une bonne tolérance (27). Les données du registre de la BSR dans lequel 245 patients étaient traités par l'éтанercept en association à un autre traitement de fond conventionnel que le méthotrexate (léflunomide, azathioprine, sulfasalazine, hydroxychloroquine, ciclosporine A, pénicillamine, sels d'or, minocycline) retrouvent, avant ajustement, un taux de réponse EULAR et de rémission plus élevé que chez les patients traités par l'éтанercept en monothérapie, cette différence n'étant cependant plus significative après ajustement (3).

L'association anti-TNF $\alpha$  avec le leflunomide (n=260) ou avec un autre de fond (n=116) a été comparée au méthotrexate (n=842) à partir des patients inclus dans le registre suisse. Il n'a pas été observé de différences entre les 3 groupes aussi bien en termes d'efficacité (clinique et radiologique) que de tolérance (28). L'association leflunomide anti-TNF $\alpha$  a été comparée à l'association anti-TNF $\alpha$  méthotrexate dans une étude randomisée incluant 120 patients avec une efficacité et une tolérance non statistiquement différente à 6 mois (29).

### **Dans les spondylarthropathies**

Dans la SA, pas d'indication à associer un traitement de fond avec l'anti-TNF $\alpha$ . Dans le rhumatisme psoriasique n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond, la réponse thérapeutique n'est pas différente si l'anti-TNF $\alpha$  est administré concomitamment ou non à un traitement de fond conventionnel (30-33).

### **Dans la maladie de Crohn**

La poursuite ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur associé à l'infliximab ont été étudiés dans une étude ouverte randomisée et contrôlée chez des 80 patients atteints de la maladie de Crohn. L'infliximab était initié à 5 mg/kg associé au traitement de fond pendant au moins 6 mois avant que les patients soient randomisés en deux groupes : l'un poursuivant le traitement immunosuppresseur et l'autre l'arrêtant. Le critère de jugement était la proportion de patients pour laquelle les perfusions d'infliximab ont dû être rapprochées ou arrêtées.

À 2 ans, les pourcentages de patients répondant à ce critère étaient comparables dans les deux groupes (65% groupe arrêt, 55% groupe poursuite traitement de fond). Par contre, la CRP était plus élevée, et l'infliximabémie plus basse dans le groupe de patients qui avaient arrêté leur traitement de fond ( $p < 0,05$ ). L'infliximabémie basse était corrélée à une CRP et un score d'activité clinique plus élevés (34).

### En termes de tolérance

Les données publiées ne montrent pas de toxicité accrue des anti-TNF $\alpha$  en cas d'association à un traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate (voir ci-dessus).

### Association d'un anti-TNF $\alpha$ à un anti-inflammatoire

Il n'existe aucune donnée publiée rapportant une intolérance accrue aux anti-TNF $\alpha$  en cas d'association à une corticothérapie orale ou un anti-inflammatoire non stéroïdien.

### Association d'un anti-TNF $\alpha$ aux autres biothérapies

#### Dans la PR

L'association de l'anakinra à un anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée en raison d'un risque accru de neutropénie et d'infection sévère (35). Le RCP précise que l'association de l'étanercept et de l'anakinra n'est pas recommandée.

L'association de l'abatacept à un anti-TNF $\alpha$  est également contre-indiquée en raison d'un risque accru d'infections sévères (36, 37).

À partir des études cliniques internationales qui ont évalué l'efficacité du rituximab, sur les 2578 patients qui ont participé à la phase d'extension, 185 ont reçu un autre agent biologique qui était un anti-TNF $\alpha$  pour 158 d'entre eux. La grande majorité (90%) avait une déplétion lymphocytaire B lors de l'initiation de l'agent biologique. Le risque d'infection sévère sur une période de suivi d'au moins 1 an n'était pas plus élevé après l'initiation d'un nouvel agent biologique (5,49 événements/100 patients-année), qu'avant (6,99 événements /100 patients-année) (38).

#### Psoriasis et rhumatisme psoriasique

Dans une étude ouverte, 20 patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique ont été traités par l'association efalizumab (Raptiva® ; 1mg/kg/sem) et étanercept (25 ou 50 mg/sem) ou infliximab (5 à 6 mg/kg) avec efficacité et une bonne tolérance (39). Cependant, des cas de leucoencéphalite multifocale progressive ont été décrits depuis avec l'efalizumab motivant la suspension de son AMM en 2009.

### Références

1. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, *et al.* Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478-83.
2. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, *et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
3. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, *et al.* Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:1786-94.
4. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.

5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, *et al.* The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
6. Heiberg MS, Rodevand E, Mikkelsen K, *et al.* Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1379-83.
7. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11.
8. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr., *et al.* Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-29.
9. Smolen J, Landewe RB, Mease P, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
10. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, *et al.* Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272-83.
11. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
12. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, *et al.* Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
13. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, *et al.* Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
14. Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, *et al.* Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1235-43.
15. Zhou H, Buckwalter M, Boni J, *et al.* Population-based pharmacokinetics of the soluble TNF $\alpha$  etanercept: a clinical study in 43 patients with ankylosing spondylitis compared with post hoc data from patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2004;42:267-76.
16. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2005;74:13-8.
17. Xu Z, Vu T, Lee H, *et al.* Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1056-70.
18. Baert F, Noman M, Vermeire S, *et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
19. Xu ZH, Lee H, Vu T, *et al.* Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2010;48:596-607.
20. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, *et al.* Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:328-30.
21. Hansen KE, Cush J, Singhal A, *et al.* The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:228-32.
22. Kiely PD, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:631-7.
23. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, *et al.* Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822-5.
24. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, *et al.* Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33:865-9.
25. Ochenrider MG, Patterson DJ, Aboulafla DM. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: case report and literature review. *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2010;10:144-8.
26. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, *et al.* Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:732-9.

27. O'Dell JR, Petersen K, Leff R, *et al.* Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:213-8.
28. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:33-9.
29. De Stefano R, Frati E, Nargi F, *et al.* Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol* 2010;29:517-24.
30. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
31. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, *et al.* Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
32. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
33. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
34. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, *et al.* Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
35. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, *et al.* Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-9.
36. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;69(Suppl 1):i2-29.
37. Kremer JM, Dougados M, Emery P, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
38. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, *et al.* Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1894-7.
39. Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol* 2008;7:1089-93.



## Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Chirurgie

Si la poursuite du traitement par anti-TNF $\alpha$  majore à des degrés divers le risque d'infection per ou post-opératoire, selon le contexte nosologique et la nature de la chirurgie, le risque de défaut ou de retard de cicatrisation reste peu probable. **En effet, dans une étude ouverte japonaise durant laquelle le devenir de patients opérés d'une chirurgie orthopédique lourde (arthrodèse de cheville, prothèses de cheville, genoux, hanches, coudes, épaules) a été comparé selon qu'ils avaient été traités par anti-TNF $\alpha$  (39 patients) ou non (groupe contrôle de 74 patients), le taux de défaut de cicatrisation n'a été que dans 5,1% du groupe anti-TNF $\alpha$  versus 6,8% du groupe sans anti-TNF $\alpha$  (1), confortant les données d'une autre série japonaise (2).**

Par contre, le risque d'infections opératoires per ou post-opératoires sous anti-TNF $\alpha$  a été, depuis les précédentes recommandations, réévalué, et plutôt à la hausse, par plusieurs études réalisées depuis 2007, tant dans le contexte des MICI, surtout la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), que dans celui des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC).

#### Dans le contexte des MICI

Quelques études antérieures avaient suggéré que le risque infectieux post-opératoire n'était pas majoré après chirurgie digestive chez des patients atteints de maladie de Crohn (3, 4). Cette notion doit désormais être nuancée, et ne vaut pas pour les RCUH.

**Les conclusions des travaux récents sont certes encore rassurantes dans le contexte des maladies de Crohn :**

**Pas plus de complications per ou post-opératoires dans le contexte des procto-colectomies suivies d'anastomoses iléo-anales selon que les patients étaient alors traités (n=13) ou non (n=13 patients, rétrospectivement appariés) par infliximab pour leur maladie de Crohn dans une étude française sur un faible nombre de patients (5), et pas plus de complications infectieuses non plus chez 249 autres patients opérés d'iléostomie entre 2001 et 2008, que ces patients aient alors été traités par infliximab (n=28 : 4% de complications post-opératoires), corticoïdes seuls (n=72 : 12% de complications), corticoïdes plus immunosuppresseurs autres qu'un anti-TNF $\alpha$  (n=35 : 14% de complications), ou n'aient plus eu d'immunosuppresseurs depuis au moins deux mois (n=114 : 17% de complications) (6).**

Deux études suggèrent tout de même une augmentation minime du risque infectieux dans le contexte des maladies de Crohn :

1- Une étude rétrospective de 413 patients opérés d'une MICI entre 1993 et 2007, où le taux d'infections était augmenté mais de manière encore non significative chez les 101 patients qui avaient été traités par infliximab dans les trois mois avant la chirurgie [OR 2,5 (p=0,14) versus 1,2 pour les corticoïdes (p=0,74)] (7).

2- Une étude où le taux d'infections dans les 30 jours après résection iléocolique chez 60 patients souffrant de maladie de Crohn sous infliximab au moment du geste, à été comparé en analyse multivariée à celui de 329 autres maladies de Crohn sans infliximab : le taux de sepsis et d'abcès péritonéaux est apparu significativement accru dans le groupe infliximab (8).

**Par contre, les conclusions d'études récentes sont que les anti-TNF $\alpha$  majorent le risque infectieux per ou post-opératoire dans le contexte des RCUH.**

Trois travaux portant sur le risque de la poursuite des anti-TNF $\alpha$  lors de gestes chirurgicaux pratiqués dans le contexte des RCUH ont conclu à une majoration du risque de sepsis :

Selvasekar et al ont comparé les taux de complications post-opératoires entre 47 patients traités par infliximab (âge moyen de 28 ans) et 245 patients sans infliximab (âge moyen de 39 ans). Le taux d'infections post-opératoires était significativement plus élevé dans le groupe des patients traités par infliximab [OR 2,7 IC95% 1,1-6,7] après ajustement pour la sévérité de la colite et la prise d'autres immunosuppresseurs, dont les corticoïdes (9).

Dans une seconde étude rétrospective sur 523 proctocolectomies pour RCUH, les 85 patients sous infliximab ont de même fait 3,54 fois plus de complications, en particulier d'infections [OR 13,8 IC95% 1,82-105 ; p=0,011] (10).

Enfin, une méta-analyse de 5 travaux portant sur 706 patients a retrouvé un taux double d'infections per opératoire chez les RCUH traitées par infliximab [OR 2,24 IC95% 0,63-7,95], alors que le taux de complications non infectieuses était identique [OR 0,80 IC95% 0,5-1,45] (11).

#### Dans le contexte des pathologies rhumatismales

**Les premières études étaient aussi plutôt rassurantes :**

Une étude rétrospective portant sur 50 interventions chirurgicales (39 orthopédiques, 11 non orthopédiques) chez 30 patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  n'avait pas montré de majoration du risque, que le traitement soit interrompu ou non, les poussées de la maladie semblant plus fréquentes en cas d'interruption (12). Un travail prospectif ayant permis de suivre 10,6 mois en moyenne 16 patients avec PR traités par étanercept ou infliximab, et 9,7 mois en moyenne 15 patients avec PR non traités par anti-TNF $\alpha$  au décours d'une

chirurgie du pied ou de la cheville, avait de même conclu que le taux de complications infectieuses post-opératoires était identique dans les 2 groupes, alors même que le traitement anti-TNF $\alpha$  n'avait pas été interrompu (13).

#### **Mais d'autres études récentes incitent à plus de prudence :**

En effet, une étude comparant, chez 91 patients avec PR opérés pour une chirurgie orthopédique, le taux d'infections selon l'existence (n=35), ou non (n=56), d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , a enregistré la survenue d'une infection post-opératoire précoce chez 10/91 patients (11% ; 4 arthrites septiques, 4 ostéomyélites, 2 abcès paraspinaux), avec un sur-risque [OR 4,4 IC95% 1,1-18,4] chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . Ce sur-risque persistait après ajustement aux différents facteurs de risque (âge, sexe, durée d'évolution de la PR, corticoïdes, diabète, facteur rhumatoïde) (14).

De même, une analyse rétrospective de 142 interventions chirurgicales orthopédiques effectuées entre le 1er avril 2004 et le 31 mars 2005 chez 126 patients avec PR (dont 24% traitées par anti-TNF $\alpha$ ) a montré un taux de complications post-opératoires sévères trois fois plus élevé chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  (30% vs 10%), alors même que l'anti-TNF $\alpha$  avait été arrêté 2 semaines avant l'intervention et repris 2 semaines après celle-ci (15).

Une troisième étude rétrospective a concerné les 92 patients opérés à l'hôpital Cochin alors qu'ils étaient traités par un anti-TNF $\alpha$  entre 1997 et 2004, sur un total de 770 patients alors sous anti-TNF $\alpha$ , soit un pourcentage de patients opérés de 12% (16). L'anti-TNF $\alpha$  avait été interrompu 2 à 5 demi-vies avant le geste. Il s'agissait surtout de PR (77%) et la chirurgie était surtout orthopédique (85%). Le taux de complications post-opératoires allait de 13% (chirurgie orthopédique) à 43% (chirurgie abdominale), versus des taux attendus de 7% en chirurgie orthopédique, et de 13% en chirurgie abdominale. Le taux d'infection était de 6,5% dans le groupe chirurgie orthopédique. Les auteurs suggéraient de suspendre le traitement avant ce type de chirurgie, mais ne précisait pas quelle devait être la durée optimale de cet arrêt (entre 2 et 5 demi-vies avant la chirurgie).

Les conclusions de ce travail sont conformes à une première étude déjà menée dans le même centre. Dans cette première évaluation rétrospective du risque d'infections sous anti-TNF $\alpha$  d'une cohorte de 709 patients (58% de PR) entre 1997 et 2004, l'incidence des infections graves avait été de 3,4 +/- 38,7 pour 100 patient années avant l'introduction de l'anti-TNF $\alpha$ , mais avait cru à 10,5 +/- 87 après introduction de l'anti-TNF $\alpha$  (17).

La quatrième étude est celle d'auteurs japonais ayant étudié de manière rétrospective le risque d'infection et de thrombose veineuse per et post-opératoire après chirurgie orthopédique lourde chez 64 patients avec PR traitées par anti-TNF $\alpha$ , versus 64 patients avec PR sous DMARDs sans anti-TNF $\alpha$ . L'étude en régression logistique a montré que les patients sous anti-TNF $\alpha$  ont subi plus d'infections du site opératoire (12,5% versus 2%) [OR 21,8 ; p=0,036], et plus de thromboses veineuses (51% versus 26%) [OR 2,83 ; p=0,03].

Le taux de rebond de la PR en période péri-opératoire n'a par contre été que de 17% (2).

La cinquième étude a étudié le devenir dans l'année suivant une ou plusieurs chirurgies orthopédiques de 768 patients avec PR (1219 interventions), dont 196 alors traitées par anti-TNF $\alpha$ . Le taux d'infections a été de 8,7% dans le groupe des 92 patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  qui n'avaient arrêté celui-ci que moins de 4 demi-vies avant la chirurgie, versus de seulement 5,8% dans celui des 104 patients avec PR qui avaient stoppé l'anti-TNF $\alpha$  au moins 4 demi-vies avant la chirurgie, et 4% dans le groupe des patients avec PR ne prenant pas d'anti-TNF $\alpha$ . Le risque d'infections per ou post-opératoire est apparu nettement accru en cas de chirurgie du coude [OR 4,1 IC95% 1,6-10,1] et de la cheville [OR 3,2 IC95% 1,6-6,5], et encore plus en cas d'infection passée de la peau et/ou d'une cicatrice [OR 13,8 IC95% 5,2-36,7] (18).

La sixième étude a porté sur le devenir de 20 patients avec PR ayant développé un sepsis après pose de prothèse qui ont été appariées à 40 témoins également sous anti-TNF $\alpha$  mais n'ayant pas connu cette complication. Les conclusions de ce travail ont été que le sur-risque de sepsis post-opératoire chez des patients sous-anti TNF $\alpha$  pouvait perdurer pendant l'année suivant la pose d'une prothèse articulaire. Cette même étude a conclu qu'outre la pose ou la reprise de la prothèse, l'autre facteur de risque pour la survenue d'un sepsis articulaire était la prise conjointe de doses significatives de prednisone en sus de l'anti-TNF $\alpha$  (OR de 5,0 pour chaque augmentation de posologie de 5mg/jour) (19). Le délai d'arrêt avant la chirurgie chez les 20 patients ayant fait ensuite un sepsis sévère sur prothèse avait été plus souvent inférieur à 5 demi-vies que dans le groupe contrôle (40 patients n'ayant pas fait d'infection de leur prothèse malgré l'exposition à un anti-TNF $\alpha$ ), même si la différence n'était pas encore significative ( $p=0,08$ ) (19). Elle l'était par contre dans l'étude de Den Broeder et al. qui avaient pris pour « cut-off » de durée d'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  4 demi-vies du produit, laquelle est la durée encore recommandée aux Pays-Bas (18).

**Des cas anecdotiques ont suggéré, sans le démontrer, un rôle possible de l'exposition aux anti-TNF $\alpha$  dans la survenue de certaines infections post-opératoires.**

Trois cas d'infections à mycobactéries dans les suites d'une chirurgie de la main chez des PR, ont été attribués par les auteurs à l'effet facilitant du traitement par anti-TNF $\alpha$  pris par ces patients (20). Toutefois aucune des six études précédemment citées ne fait mention de l'implication de germes atypiques dans la survenue de sepsis post-opératoires des grosses articulations (18, 19).

#### Dans le contexte du psoriasis

Aucune étude n'a encore tenté d'évaluer l'existence ou non d'un risque accru d'infections per ou post-opératoires chez les patients traités par un anti-TNF $\alpha$  pour un psoriasis. La seule publication disponible est une analyse des données publiées dans le contexte des MICI et de la PR (21).

En résumé, le risque infectieux chez les rhumatismes inflammatoires chroniques (PR

essentiellement) sous anti-TNF $\alpha$  qui se font opérer semble nettement accru dans certaines circonstances au moins :

- 1- interventions sur les articulations superficielles où les téguments cicatrisent le plus mal (coudes, chevilles);
- 2- pose de prothèse, et surtout reprise de prothèse;
- 3- infection passée de la peau et/ou d'une cicatrice;
- 4- co-prise de prednisone, surtout à des posologies supérieures à 5 mg/jour ;
- 5- autre cause d'immunosuppression associée.

Ces paramètres ainsi que l'âge des patients doivent être pris en compte pour évaluer, au cas par cas le délai nécessaire d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  avant la chirurgie. La présence de plusieurs de ces co-facteurs de risque devrait faire évoquer un risque de sepsis élevé, voire très élevé en cas de pose ou dépose de prothèses associée.

### Chirurgie programmée

Le délai d'arrêt doit être d'au moins 2 semaines pour l'étanercept et d'au moins 4 semaines pour l'infliximab et l'adalimumab, s'il n'y a pas de circonstances à risques. Il doit en fait souvent être plus important (jusqu'à 4 ou 5 demi-vies : voir tableau ci-dessous pour l'estimation par molécule) en fonction :

- du risque infectieux lié à la chirurgie: faible pour les chirurgies en «milieu stérile» (exemple : cataracte), élevé pour les chirurgies en «milieu septique» (exemple : sigmoïdite) ou les situations à «risque septique» (exemple : prothèse articulaire, surtout s'il s'agit d'une reprise chirurgicale) ;
- du terrain et du risque infectieux propre au patient : antécédents infectieux, en particulier infection passée de la peau et/ou d'une cicatrice, existence de prothèses articulaires, d'un diabète, d'une corticothérapie associée (cf supra) ;
- de la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement : un délai d'arrêt plus prolongé, diminuant probablement le risque infectieux post-opératoire, n'expose pas toujours le patient à une recrudescence de sa maladie, un rebond n'ayant par exemple été observé dans la période péri-opératoire que dans 17% des cas dans l'étude de Kawakami et al (2).

Dans tous les cas, la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$  ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection, et avec une prudence toute particulière en cas de reprise de prothèse. Une étude du taux sérique d'étanercept (pris à 50 mg par semaine depuis plusieurs mois) chez 7 patients japonais devant être opérés a été réalisée à 1, 4, 7, 11, 14 et 21 jours après l'arrêt du traitement (22). Les auteurs ont estimé que le traitement pourrait, compte tenu des taux mesurés, être repris 10 jours après l'arrêt du traitement en l'absence de sepsis. Ce délai pourrait être en fait arrondi à deux semaines car seulement deux des 7 patients avaient connu une poussée de leur PR dans les 14 jours suivant l'arrêt de ce traitement (22).

### Chirurgie «en urgence»

Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les recommandations d'experts sont :

- arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ ;
- discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique (exemple:péritonite)
- surveillance rigoureuse post-opératoire;
- reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation complète (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection.

### Recommandations des Sociétés de Rhumatologie

Les recommandations Françaises de 2005 (23) étaient un délai minimum d'arrêt de 2 semaines pour l'étanercept et 4 semaines pour l'adalimumab et l'infliximab, ce délai pouvant (ou devant) être majoré en cas de chirurgie à risque.

Celles encore en vigueur aux Pays-Bas (mais datant de 2003) conseillent de respecter un délai de 4 demi-vies (18).

Les recommandations de la BSR, proposaient en juillet 2004, d'interrompre les anti-TNF $\alpha$ , sans distinction entre les produits, 2 à 4 semaines avant toute intervention chirurgicale «majeure», et de reprendre le traitement après cicatrisation, en l'absence de signes d'infection (24).

Dans l'actualisation de Septembre 2010 (25), il est proposé de moduler la nécessité de l'arrêt et de sa durée en fonction du type de chirurgie, et du risque de rebond de la PR, mais d'interrompre l'anti-TNF $\alpha$  dans un délai de 3 à 5 fois la demi-vie de cette molécule pour les chirurgies à risque significatif d'infection (soit un durcissement des recommandations par rapport au délai préalablement suggéré de seulement deux à quatre semaines).

### Synthèse des diverses recommandations

Au final, et en retenant pour l'estimation de la demi-vie les valeurs moyennes rapportées dans la littérature pour chaque molécule, les durées d'arrêt préalables des anti-TNF $\alpha$  conseillées pourraient être de :

Risque septique per-opératoire :		Faible	Moyen	Elevé	Très élevé
Molécule	Demi-vie	2 demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
Etanercept	(70h) :	10j ~ 2 sem	15j ~ 2 sem	20j ~ 3 sem	25j ~ 4 sem
Infliximab	(~10j) :	20j ~ 3 sem	30j ~ 4 sem	40j ~ 6 sem	50j ~ 8 sem
Adalimumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Certolizumab	(10-15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Golimumab	(10-15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem

Par ailleurs, les traitements par anti-TNF $\alpha$  ne devraient être repris que deux semaines au moins après une chirurgie à risque élevé d'infection, et seulement en cas de cicatrisation complète et d'absence de sepsis larvé.

## Soins dentaires

Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers, ainsi que la réalisation d'un panoramique dentaire au moindre doute.

En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Ces soins devraient concerner surtout le parodonte, et motiver donc l'avis d'un stomatologue autant que d'un dentiste, **d'autant que plusieurs études ont suggéré que le traitement de la maladie parodontale réduit l'activité de la PR (26).**

Un autre motif pour prévoir au moins une fois l'avis d'un stomatologue est que le seul travail ayant étudié de manière prospective le statut parodontal des patients traités par anti-TNF $\alpha$  a conclu que les anti-TNF $\alpha$  n'accéléraient pas l'alvéolyse mais majoraient l'inflammation gingivale (27).

- **Soins usuels (caries, détartrage)**

Il n'y a pas d'éléments justifiant l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , mais on peut proposer une anti-biophylaxie.

- **Soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès...)**

Il est recommandé d'arrêter les anti-TNF $\alpha$  et de proposer une antibiophylaxie (28).

- **Implants**

Il n'y a pas d'indication formelle à arrêter les anti-TNF $\alpha$ , tout en restant vigilant aux risques infectieux potentiels.

## Brûlures et traumatismes

1. En cas de brûlure sévère et étendue, en raison du risque infectieux potentiel, il est recommandé d'arrêter les anti-TNF $\alpha$  jusqu'à cicatrisation.

2. En cas de fracture, il n'y a pas de recommandation d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , sauf si un geste chirurgical est nécessaire (fracture fermée ou ouverte) (voir paragraphe « chirurgie »).

3. En cas de traumatisme important, notamment en cas d'effraction cutanée, il peut être

proposé d'arrêter les anti-TNF $\alpha$ .

## Références

1. Hirano Y, Kojima T, Kanavama Y, *et al.* Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:495-500.
2. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, *et al.* Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:341-7.
3. Marchal L, D'Haens G, van Assche G, *et al.* The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:749-54.
4. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-83.
5. Coquet-Renier B, Berdah SV, Grimaud JC, *et al.* Preoperative infliximab treatment and postoperative complications after laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: a case-matched study. *Surg Endosc* 2010;24:1866-71.
6. Regadas FS, Pinto RA, Murad-Regadas SM, *et al.* Short-term outcome of infliximab and other medications on patients with inflammatory bowel disease undergoing ileostomy reversal. *Colorectal Dis* 2010 Jan 12. [Epub ahead of print].
7. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, *et al.* Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1730-6.
8. Appau KA, Fazio VW, Shen B, *et al.* Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1738-44.
9. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, *et al.* Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204:956-62.
10. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, *et al.* Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1202-7.
11. Yang Z, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:486-92.
12. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, *et al.* Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1378-9.
13. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25:331-5.
14. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, *et al.* Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:333-7.
15. Matthews JLK, Martin L, Hu R. Post-operative complications in rheumatoid arthritis patients on anti-TNF therapies undergoing orthopaedic procedures. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl.II):331(Abs FRI0147).
16. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, *et al.* Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:430-6.
17. Salliot C, Gossec L, Ruysse-Witrand A, *et al.* Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:327-34.
18. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, *et al.* Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007;34:689-95.
19. Gilson M, Gossec M, Mariette X, *et al.* Risk factors of total joint arthroplasty infection in patients receiving TNF $\alpha$  blockers: a case-control study. *Arthritis Res Ther* in press (accepté pour publication).
20. Bauer AS, Blazar PE, Earp BE, *et al.* Mycobacterial hand infections occurring postoperatively in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors for inflammatory arthritis: report of three cases. *J Hand Surg Am* 2010;35:104-8.
21. Hession MT, Gottlieb AB. Perioperative management of tumor necrosis factor antagonists in patients with

- psoriasis and other inflammatory disorders. *J Dermatolog Treat* 2010 Aug 1.
22. Nishida K, Hashizume K, Kadota Y, *et al.* Time-concentration profile of serum etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis after treatment discontinuation before orthopedic surgery. *Mod Rheumatol*, in press.
  23. Fautrel B, Constantin A, Morel J, *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNFalpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:433-41.
  24. Ledingham J, Deighton C, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-63.
  25. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, *et al.* BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Sep 12 [Epub ahead of print].
  26. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, *et al.* Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009;80:535-40.
  27. Pers JO, Saraux A, Pierre R, *et al.* Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;79:1645-51.
  28. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *JADA* 2000;131:366-74.



## Conduite à tenir en cas de cure thermale

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### 1. Quels sont les bénéfices des cures thermales dans les rhumatismes inflammatoires ?

Dans la PR, les recommandations de l'HAS (2007) considèrent que les cures thermales ont un bénéfice antalgique et fonctionnel dans les formes stables (grade C).

Dans la SA, les recommandations de l'HAS (2009) suggèrent un effet bénéfique de la crénobalnéothérapie sans que les données de la littérature et l'avis des professionnels ne permettent d'en préciser les indications. La crénothérapie avec exercice en groupe est supérieure à la rééducation hebdomadaire à domicile (niveau de preuve 2). Les recommandations de l'EULAR dans la SA reconnaissent que la cure thermale fait partie de la prise en charge physiothérapique.

Cette prise en charge crénobalnéothérapique est spécifique à certains pays comme la France, l'Allemagne ou l'Autriche. Différentes études ont été réalisées pour démontrer l'intérêt de ce type de prise en charge et évaluer le rapport bénéfice/risque, en particulier dans certaines populations comme celles traitées par immuno-modulateurs.

### 2. Quels sont les risques infectieux liés aux cures thermales

Pendant une cure thermale, un patient risque d'être exposé à des risques d'infections transmises par les autres curistes (surtout des infections ORL bénignes) et en théorie à des infections nosocomiales, notamment la légionellose du fait de l'utilisation fréquente d'eau chaude. Ce risque de légionellose a été nettement atténué par des mesures d'hygiène draconienne dans les établissements thermaux, notamment depuis l'arrêté du 19 juin 2000 relatif à la gestion du risque microbien lié à l'eau minérale dans les établissements thermaux. En 2009, le nombre de cas de légionellose en stations thermales était inférieur à 1%, soit 7 cas sur les 1206 cas de légionellose déclarés annuellement en France, ce qui est inférieur aux 8% de légionelloses recensées à l'hôpital et 19% lors de voyages (1). Ainsi, le risque de légionellose pour un curiste est de 1/50000 à 1/100000, ce qui est nettement inférieur au risque d'un voyageur.

### 3. Quel est le risque infectieux du thermalisme chez des patients traités par anti-TNF $\alpha$

Les anti-TNF $\alpha$  exposent à un risque infectieux, en particulier à des germes spécifiques comme la légionellose (étude RATIO) mais ce risque infectieux existe également avec d'autres immunosuppresseurs (2).

- Une étude prospective française (1995-98) de 465 curistes immunodéprimés a été menée dans la station thermale d'Aix-les-Bains (3). Il s'agissait de patients sous

immunosuppresseurs (corticoïdes, méthotrexate, cyclophosphamide, ciclosporine), de patients atteints de cancer et d'hémopathie maligne, de patients infectés par le VIH et des patients insuffisants respiratoires chroniques. Ces patients ont été comparés à une cohorte historique de curistes étudiées en 1992. Cette étude a montré que les patients "à risque" font plus d'épisodes infectieux, notamment bronchiques, que les patients de la série historique. Ce risque infectieux est significativement plus élevé que chez les patients recevant 10 mg au plus par semaine de méthotrexate associé à une corticothérapie.

- Dans une 2ème étude prospective (2002-2004) dans le même centre de cure, 376 patients à risque ont été comparés à 362 curistes témoins qui étaient définis comme curistes consultant immédiatement après le curiste à risque à la consultation du même médecin thermal (4). Parmi ces patients à risque, 22 étaient traités par anti-TNF $\alpha$ . Les résultats indiquent que les curistes à risque font plus d'infections que les curistes témoins (7,6% vs 4,9%, p=0,14). Ce risque d'infection est particulièrement élevé dans le sous-groupe de patients effectuant une cure des voies respiratoires et présentant une insuffisance respiratoire (55% vs 0%, p=0,03). L'analyse des 22 patients traités par biothérapie ne montre pas de différence avec seulement 2 infections (9%) sous biothérapie et 3 (13,6%) chez les témoins. Contrairement aux résultats de la 1ère étude, les patients sous méthotrexate et corticoïdes (même à forte dose) ne présentaient pas de risque infectieux supérieur. Ce travail, acceptable sur le plan méthodologique, ne semble pas démontrer de risque infectieux majeur chez les sujets immunodéprimés, en particulier sous biothérapie mais les faibles effectifs ne permettent pas de conclure.

#### 4. Que faire en pratique en cas de demande de cure thermale chez un patient sous anti-TNF $\alpha$ .

- Dans le Vidal, seules 7 stations sur les 81 centres recensés contre-indiquent une cure thermale chez les patients immunodéprimés. Selon les différents libellés, la cure peut être contre-indiquée en cas de "déficience immunitaire, notamment médicamenteuse" ou n'être qu'une "contre-indication relative pour les patients sous biothérapie".
- À ce jour, il n'y a pas de recommandation officielle des sociétés savantes ou d'autres institutions concernant l'autorisation de cure thermale pour les patients sous anti-TNF $\alpha$ .

Les recommandations du CRI reposent donc sur une analyse du bénéfice/risque individuel qui dépend de différents facteurs.

\* Chez un sujet âgé (sans que l'on puisse fixer de limite d'âge) et en cas de comorbidités significatives, notamment de pathologie pulmonaire, de diabète ou d'infections répétées, le risque infectieux est plus important, ce qui suggère une contre-indication relative aux cures thermales.

\* Une PR très active justifie d'abord d'un contrôle de la maladie par le traitement, ce qui suggère qu'une crénobalnéothérapie ne se discute que chez les patients avec une maladie un peu active et éventuellement des séquelles pouvant bénéficier de cette prise en charge thérapeutique.

\* L'introduction récente d'une biothérapie anti-TNF $\alpha$  expose à un risque infectieux plus important au moins pendant les 2 premiers mois. Il est recommandé de ne pas envisager de cure thermale pendant cette période. Cette recommandation s'applique vraisemblablement aux autres médicaments biologiques et aux traitements immunosuppresseurs dont les doses élevées de corticoïdes.

### Références

1. Institut de Veille Sanitaire Tableau. Expositions à risque parmi les cas de légionellose survenus en France de 1996 à 2009. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
2. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, *et al.* Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006;43:e95-100.
3. Françon A, Graber-Duvernay B, Forestier R, *et al.* Incidence des évènements infectieux dans une population de curistes présumés vulnérables. *Presse Thermale et Climatologie* 2001:55-66.
4. Forestier R, Françon A, Graber-Duvernay B, *et al.* Incidence des évènements infectieux survenus en cure thermale dans une population de curistes présumés vulnérables : étude contrôlée longitudinale sur 738 patients. *Presse Thermale et Climatologie* 2008:9-22.



## Conduite à tenir en cas de... grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas actuellement recommandés pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement. Toutefois, et même si la prudence s'impose, les données rassurantes s'accumulent concernant la normalité des grossesses chez des femmes exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors de la conception ; les données concernant les grossesses exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors des 2ème et 3ème trimestres sont plus limitées.

Les données concernant les trois anti-TNF $\alpha$  utilisés depuis 10 ans (adalimumab, étanercept et infliximab) sont bien sûr beaucoup plus riches que celles concernant les nouveaux produits arrivés récemment sur le marché (certolizumab pegol) ou en passe de l'être (golimumab), et ces catégories seront traitées séparément.

### Méthotrexate

#### Chez la femme

Chez une patiente sous anti-TNF $\alpha$ , le méthotrexate est souvent associé et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du méthotrexate (1) ; toutefois par prudence, et en raison de son caractère tératogène et des incertitudes quant aux équivalences entre demi-vie plasmatique et demi-vie tissulaire, le **délai à respecter entre l'arrêt du méthotrexate et la conception chez la femme peut être fixé à un mois.**

#### Chez l'homme

Le méthotrexate dont les effets tératogène, abortif et mutagène ont été démontrés doit absolument être **arrêté au moins 3 mois** (un cycle de spermatogénèse = 71-72 jours) **avant la conception** (1).

### Adalimumab, étanercept et infliximab

Les trois anti-TNF $\alpha$  utilisés depuis plusieurs années (adalimumab, étanercept et infliximab) ne sont ni tératogènes chez le singe, ni mutagènes sur les tests précliniques.

Si les données publiées concernant l'aspect malformatif chez des femmes exposées à l'adalimumab ou à l'éтанercept durant le premier trimestre de grossesse, quoique peu nombreuses, n'ont jamais révélé d'éléments inquiétants, celles concernant l'exposition à l'infliximab durant le premier trimestre de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

Les données concernant le passage placentaire de l'adalimumab et de l'éтанercept

(concentration du cordon à 4 % de la concentration sérique maternelle chez une patiente) (2) sont très rares ; pour l'infliximab, qui passe le placenta, les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes et l'infliximab est détecté jusqu'à 6 mois après la naissance (3, 4). En cas de recours à ce traitement, il est recommandé de programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre (1).

Les données publiées concernant l'impact néonatal lors d'exposition en fin de grossesse à l'adalimumab ou à l'étanercept sont rares. Pour l'infliximab, les données publiées concernant une exposition lors des 2ème ou 3ème trimestres sont peu nombreuses, mais aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la suite de grossesses exposées jusqu'à l'accouchement.

### 1. En cas de désir de grossesse

#### a) Avant le traitement par anti-TNF $\alpha$

Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée.

Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur des anti-TNF $\alpha$  étant alors possible au début de cette grossesse, voir « Au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$  »).

#### b) Au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$

Les recommandations des RCP pour la durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont :

Durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, étanercept et infliximab) avant la conception  
(chez la femme et l'homme) selon les données du RCP

	Durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ avant conception
INFLIXIMAB	6 mois
ADALIMUMAB	5 mois
ÉTANERCEPT	Pas de recommandation

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un «principe de précaution».

Les éléments suivants doivent également être pris en compte :

- les délais prolongés avant conception proposés par les RCP exposent à des situations cliniques difficiles (recrudescence de la maladie rhumatismale), ce d'autant plus que le début effectif de la grossesse est souvent retardé ;
- les grossesses menées sous anti-TNF $\alpha$ , et notamment avec l'infliximab, semblent avoir un pronostic identique aux grossesses sans anti-TNF $\alpha$ .

Plusieurs dizaines de grossesses ont été menées à terme sans problème sous anti-TNF $\alpha$ , notamment avec l'infliximab, chez des patientes ayant une maladie de Crohn ou une PR (5-11). Une série américaine de 146 grossesses, principalement chez des patientes traitées par infliximab pour une maladie de Crohn, suggère un déroulement normal des grossesses (11) ; en effet, sur ces 146 grossesses (131 directement exposées à l'infliximab, traitement du partenaire dans 15 cas), les données obtenues chez 96/131 montrent :

- une naissance normale pour 64 (67%) ;
- une fausse couche pour 14 (15%) (dont 8 avant 10 semaines de gestation) ;
- une interruption thérapeutique pour 18 (19%) ;
- l'absence de malformation spécifique (1 tétralogie de Fallot ; 1 malrotation intestinale chez un enfant dont la mère prenait également du léflunomide).

Ces résultats sont comparables à ceux attendus pour la population générale ou pour des patientes ayant une maladie de Crohn non traitée par infliximab.

En 2005 et 2006, plusieurs publications sont venues conforter ces données préliminaires (12-16). La plupart des cas rapportés concernent des patientes exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors de la conception ou durant le premier trimestre. Le premier cas de grossesse exposée à l'adalimumab a alors été rapporté (12). La patiente a reçu durant sa grossesse 38 injections hebdomadaires de 40 mg d'adalimumab, traitement poursuivi pendant l'allaitement ; la grossesse s'est déroulée normalement, l'enfant ayant un développement normal à l'âge de 6 mois.

Le registre de la BSR a permis de colliger une série de 32 grossesses sous anti-TNF $\alpha$  lors du traitement d'affections rhumatologiques (91% de PR) (16). Parmi ces grossesses, 23 étaient directement exposées aux anti-TNF $\alpha$  lors de la conception (étanercept : 17, infliximab : 3, adalimumab : 3), 9 d'entre elles recevant également du méthotrexate et 2 du léflunomide ; toutes les patientes sauf 2 (un arrêt de l'étanercept à 20 semaines et une poursuite de l'étanercept durant toute la grossesse) ont interrompu leur traitement. Neuf autres patientes (étanercept : 4, infliximab : 5) avaient interrompu le traitement anti-TNF $\alpha$  en moyenne 5 mois avant la conception (1 à 10 mois). Parmi les 91% de patientes ayant choisi de poursuivre leur grossesse, 76% ont conduit à la naissance d'un enfant en bonne santé et 24% ont occasionné une fausse couche lors du premier trimestre (chiffre attendu dans la population générale), aucune malformation congénitale n'ayant été constatée.

Le registre espagnol (BIOBADASER) a colligé 14 grossesses chez 13 femmes (une

grossesse gémellaire) (7 PR, 4 arthrites juvéniles, 2 rhumatismes psoriasiques ; infliximab : 4, étanercept : 8, adalimumab : 2) (14). L'exposition était de un mois pour l'infliximab, 8 semaines (5 à 14) pour l'éтанercept et 5 semaines (4 à 6,5) pour l'adalimumab ; 7 enfants normaux sont nés, une fausse couche est survenue et 3 interruptions thérapeutiques ont été pratiquées (pas de suivi dans 2 cas, une grossesse en cours).

Toutes ces données rassurantes incitaient à proposer l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  lors de la déclaration de grossesse. Mais un travail présenté au congrès américain de Rhumatologie en Novembre 2007 (17), publiée en 2009 (18), est venu jeter le trouble. Les auteurs ont colligé 41 déclarations à la FDA de malformations congénitales après exposition à un anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse (22 sous étanercept, 19 sous infliximab) ; 15/41 (37%) avaient plus d'une anomalie et 24/41 (59%) présentaient une anomalie pouvant s'intégrer dans le syndrome VACTERL [anomalies Vertébrales, Anales, Cardiaques, Trachéales, oesophagiennes, Rénales, Limbs (des membres)] dont l'incidence dans la population générale est de 1,6/10000 naissances. Toutefois, l'incidence dans cette population sous anti-TNF $\alpha$  ne peut être calculée et il est absolument impossible de tirer des conclusions formelles.

D'autres données, provenant de cas isolés ou de séries (19-24), de registres internationaux (25-30) ou de revues de la littérature (31), sont venues depuis renforcer ce constat d'inocuité de l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  au début de la grossesse.

Plusieurs auteurs ont donc proposé, lorsque l'activité de la maladie rhumatismale le justifie, de poursuivre le traitement par anti-TNF $\alpha$  jusqu'au début de la grossesse (32-35)

Pour toutes ces raisons, il semble logique, **si l'activité de la maladie ayant justifié l'instauration du traitement par anti-TNF $\alpha$  le nécessite, d'autoriser la poursuite du traitement anti-TNF $\alpha$  chez la femme jusqu'à la confirmation de la grossesse.**

**L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  au cours de la grossesse, et notamment du 3ème trimestre, sera discutée au cas par cas** lorsque l'activité de la maladie rhumatismale met en péril l'avenir fonctionnel de la patiente.

Chez l'homme, les données de l'effet des anti-TNF $\alpha$  sur la spermatogénèse sont rares. Une étude a montré, chez des hommes traités par infliximab pour une maladie de Crohn, une diminution de la mobilité et des anomalies de forme des spermatozoïdes (36). Une étude récente, comparant le sperme de spondylarthrites avec (n=15) ou sans traitement par anti-TNF $\alpha$  (n=11) et de sujets sains (n=102) a montré des anomalies chez 10/11 des spondylarthrites sans anti-TNF $\alpha$  dont le sperme avait une mobilité et une vitalité inférieures à celui des 15 spondylarthrites traitées par anti-TNF $\alpha$  au long cours (37). Des anomalies ont également été observées chez les sujets sains dont le sperme était comparable à celui des spondylarthrites traitées par anti-TNF $\alpha$  au long cours. De plus, aucune conséquence sur la fertilité ou un éventuel effet tératogène n'ont été rapportés à ce jour.

Selon les experts du CRAT (1), compte-tenu de l'absence d'effets mutagènes et clastogènes observés avec ces molécules, il ne semble **pas justifié d'interrompre le**

## traitement par anti-TNF $\alpha$ chez un homme qui souhaite concevoir un enfant.

### 2. En cas de grossesse sous anti-TNF $\alpha$

Si les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF $\alpha$  sont rassurantes, cette situation impose, à ce jour :

- une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement anti-TNF $\alpha$  (et bien sûr l'arrêt du méthotrexate associé, si cela n'est pas déjà fait) ;
- une surveillance échographique ;
- une déclaration à la Pharmacovigilance.

Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté l'anti-TNF $\alpha$ , il faut en premier lieu rassurer le couple. Les données récentes de la littérature sont en effet rassurantes. Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

### 3. Allaitement

Même si les anti-TNF $\alpha$  sont sécrétés en très faibles quantités dans le lait maternel (38, 39), la rareté des données disponibles **incite à ne pas recommander l'allaitement**. En pratique, cela ne pose pas de problèmes : en effet, les recommandations de la BSR pour l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  indiquent un délai de 6 mois à respecter entre la dernière perfusion d'infliximab et la possibilité d'allaitement, en raison de sa longue demi-vie (40). L'infliximab étant arrêté, dans la majorité des cas, au plus tard au début de la grossesse (voir supra), l'allaitement ne sera donc pas interdit, l'infliximab étant depuis longtemps éliminé de l'organisme maternel (il en est de même pour l'étanercept et l'adalimumab). En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$  ne sera autorisée qu'après arrêt de l'allaitement.

En cas de reprise évolutive de la maladie rhumatismale après l'accouchement (situation assez fréquente au cours de la PR), la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$ , et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

## Certolizumab pegol et Golimumab

### Données pré-cliniques et cliniques

#### Certolizumab pegol

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du certolizumab pegol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal, utilisant un anti-TNF $\alpha$  de rat chez le rongeur, n'ont révélé aucun signe évocateur d'une altération de la fertilité ou d'une foeto-toxicité, ni d'effet mutagène ou clastogène. Des effets sur la mobilité des spermatozoïdes et une tendance à une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés chez des rongeurs mâles, sans effet apparent sur la fertilité.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'excrétion du certolizumab pegol dans le lait maternel ou animal. Toutefois, les études de distribution ont montré que le passage transplacentaire ainsi que le passage dans le lait maternel du cTN3PF (fragment Fab' de rongeur anti-TNF $\alpha$  de rat PEGylé utilisé pour les études animales) sont négligeables.

Une étude réalisée *ex vivo* en perfusant des placentas humains fraîchement recueillis, avec soit des IgG totales, soit le certolizumab pegol, suggère fortement que le certolizumab pegol ne passe que peu ou pas la barrière placentaire, ce qui est cohérent avec la structure de ce produit, la fraction Fc des IgG impliquée dans le passage transplacentaire ayant été remplacée par du polyéthylène glycol (41).

Si les études actuellement en cours confirment l'absence de passage trans-placentaire du certolizumab, cet anti-TNF pourrait être utilisé comme les 3 premiers jusqu'à la déclaration de la grossesse et même pendant la grossesse en cas de besoin. Mais il est trop tôt pour recommander ce type d'utilisation.

### **Golimumab**

Très peu de données sont disponibles.

Dans une étude évaluant l'impact du golimumab administré durant toute la grossesse puis la lactation chez des macaques, aucun effet délétère n'a été constaté sur les populations cellulaires T et B dans le sang et les tissus lymphoïdes, ni sur le développement et la maturation du système immunitaire du nouveau-né (42).

#### **1. En cas de désir de grossesse**

Au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$

Les recommandations des RCP pour la durée d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont pour le certolizumab pegol :

Durée d'arrêt du certolizumab pegol avant la conception (chez la femme et l'homme)  
selon les données du RCP

	Durée d'arrêt avant conception
CERTOLIZUMAB PEGOL	5 mois

Cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un «principe de précaution» à comparer à l'analyse des demi-vies des produits.

En respectant un délai de 5 demi-vies (considéré comme le délai permettant une élimination plasmatique de 97,5% du produit), et en prenant en compte par prudence les valeurs supérieures rapportées de ces demi-vies (Drugdex system), **une grossesse serait**

**possible après 2 mois d'arrêt du certolizumab pegol (demi-vie d'environ 10-15 jours).  
Pour le golimumab, le RCP recommande l'arrêt du traitement au moins 6 mois avant la  
conception. Selon les données existantes, une grossesse serait possible également  
après 2 mois et demi d'arrêt (demi-vie d'environ 10-15 jours).**

## Références

1. CRAT : Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP. Site internet : <http://lecrat.org>
2. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, *et al.* Etanercept during pregnancy and lactation in patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793-4.
3. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, *et al.* Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255-8.
4. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, *et al.* Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatol* 2008;47:iii28-iii31.
5. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women 3. with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
6. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, *et al.* Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.
7. Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:465-6.
8. Srinivasan R. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2274-5.
9. Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, *et al.* Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. *Rheumatol* 2004;43:1195-6.
10. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, *et al.* Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-8.
11. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, *et al.* Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-92
12. Vesga L, Terdiman JPMahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890.
13. Lockshin MD. Treating rheumatic diseases in pregnancy: dos and don'ts. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl III): iii58-iii60.
14. Garcia J, Joven B, Ruiz T, *et al.* Pregnancy in women receiving anti-TNF alpha therapy. Experience in Spain. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):317(abstract FRI0107).
15. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis Rheum* 2006;54:2353-5.
16. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, *et al.* Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2701-2.
17. Berthelot JM, de Bandt M, Goupille P, *et al.* Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2009;76:28-34.
18. Tursi A. Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in crohn disease. *Dig Liver Dig* 2006;38:439-40.
19. Rosner I, Haddad A, Boulman N, *et al.* Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF). *Rheumatol* 2007;46:1508-9
20. Roux CH, Brocq O, Breuil V, *et al.* Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF) therapy. *Rheumatol* 2007;46:695-8.
21. Coburn LA, Wise PE, Schwarz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2006;51:2045-7
22. Mishkin DS, van Deirse W, Becker WM, *et al.* Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:827-8.
23. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, *et al.* A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy : a review of the

- FDA database. *Arthritis Rheum* 2007;56(9 Suppl.):S286 (abstract 667).
24. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, *et al.* A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
  25. Snoeckx Y, Keenan G, Sanders M, *et al.* Pregnancy outcomes in women taking Infliximab. The Infliximab safety database *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9):S426 (abstract 702).
  26. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to Etanercept: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9): S682 (abstract 1387).
  27. Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes for women exposed to Adalimumab: The OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9):S682 (abstract 1388).
  28. King YE, Watson KD Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF agents. An update from the British Society for Rheumatology Biologics Register BSRBR. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl9): S542 (abstract 1011).
  29. Bazzani C, Ramoni V, Scrivo R, *et al.* Pregnancy outcomes in women exposed to biologic treatment and affected by chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3): 678.
  30. Shikawa H, Kanamono T, Kojima T, *et al.* Treatment for young female patients with rheumatoid arthritis using biological agents – Results from 6 years of surveillance of clinical practice in Japanese TBC registry for the patients with rheumatoid arthritis using biologics. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3): 679.
  31. Vinet E, Pineau C, Gordon C, *et al.* Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009;61:587-92.
  32. Ostensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:382-90.
  33. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, *et al.* Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:156-64.
  34. Ali YM, Kuriya B, Orozco C, *et al.* Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J Rheumatol* 2010;37:9-17.
  35. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health* 2010;6:431-42.
  36. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron P, *et al.* Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-9.
  37. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, *et al.* Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-44.
  38. Kane S, Ford J, Cohen R, *et al.* Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;2009;43:613-6.
  39. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31:1017-8.
  40. NICE guidelines. Guidance for the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology Appraisal n°36; March 2002.
  41. Porter C, Kopotsha T, Smith B, *et al.* No significant transfer of certolizumab pegol compared with IGG in the perfused human placenta in vitro. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3): 210.
  42. Martin PL, Oneda S, Treacy G. Effects of an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:138-49.



## Conduite à tenir en cas de situations particulières : dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Dialyse

#### Que faire avant le traitement chez un patient dialysé ?

Un traitement par anti-TNF $\alpha$  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 anti-TNF $\alpha$  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 d'un sur-risque infectieux.
- Le risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque suite à une perfusion IV d'anti-TNF $\alpha$  doit être pris en compte chez le patient hémodialysé, le volume de sérum physiologique reçu avec l'infliximab étant de 250 ml.
- En l'absence de donnée sur la dialysance de l'infliximab et des autres anti-TNF $\alpha$  administrés par voie IV, il est recommandé de les 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. Pour les anti-TNF $\alpha$  administrés par voie SC, la dialyse n'aurait pas d'effet.

La prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel (méthotrexate, léflunomide...) avec l'anti-TNF $\alpha$  sera à discuter au cas par cas en cas de dialyse en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients. L'accumulation du médicament immunosuppresseur et/ou de ses métabolites doit 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 anti-TNF $\alpha$ ?

Un patient traité par anti-TNF $\alpha$  doit être considéré comme un patient immunodéprimé. Selon les recommandations de l'HAS (2), il peut bénéficier d'une hémodialyse, technique d'épuration extra-rénale de référence, ou d'une dialyse péritonéale. Il faudra être attentif au risque infectieux accru de ces patients, peut être plus important en cas d'une dialyse péritonéale. Une collaboration optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ chez un patient dialysé ?

- Chez un patient ayant été dialysé, la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$  sera décidée en fonction de l'activité du rhumatisme ayant conduit à sa prescription. Le choix de la

molécule se portera de préférence vers une forme SC ce qui permet aussi de ménager le capital veineux du patient.

- En cas d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III et IV de la classification NYHA) le choix de l'anti-TNF $\alpha$  se portera sur l'étanercept.

### Pour en savoir plus

- Une production accrue d'interleukine 1 et de TNF $\alpha$  est décrite au cours des séances d'hémodialyse. L'utilisation de traitements ciblant ces cytokines a même été envisagée pour en limiter les effets indésirables (frissons, hyperthermie) chez les patients hémodialysés (3).
- Plusieurs publications font état de patients dialysés au long cours ayant été traités avec succès par anti-TNF $\alpha$  (infiximab et rhumatisme psoriasique (4), adalimumab et SA (5), étanercept et PR (6). Les différents traitements ont été bien tolérés sans complications rénales ou systémiques notamment infectieuses.
- Les taux d'albumine et de pré-albumine, sont inversement corrélés à la mortalité cardiovasculaire des patients dialysés. Un travail a évalué l'intérêt de l'étanercept (vs placebo) chez 10 patients dialysés avec une albumine diminuée et une CRP augmentée dans le but de restaurer leurs taux d'albumine et de pré-albumine (7). Aucun effet indésirable infectieux n'a été constaté parmi ces patients. Aucune différence significative concernant les taux d'albumine et de pré-albumine n'a été observée sous étanercept, en dehors d'une tendance à l'augmentation du taux de pré-albumine.

## Hémoglobinopathie

À ce jour, il n'y a pas de recommandations spécifiques ni d'avis d'experts publiés.

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

Il n'y a pas de données qui suggèrent soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinémie chez un patient traité par anti-TNF $\alpha$ .

- En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs déclenchant (déshydratation...) avant de démarrer le traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2000000 UI/j) est alors recommandée, de même que la vaccination par vaccins conjugués contre le pneumocoque Prévenar<sup>®</sup>), *Haemophilus influenzae* de type b (Act HIB<sup>®</sup>) et le méningocoque (Méningitec<sup>®</sup>). La vaccination anti-grippale annuelle est également souhaitable.

- 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.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'une hémoglobinopathie sous anti-TNF $\alpha$ ?

- Si le traitement par anti-TNF $\alpha$  a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée.
- En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie, le contrôle régulier de la NFS est souhaitable sous anti-TNF $\alpha$ .
- Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose.

#### 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 ( $\beta$  pour la drépanocytose,  $\alpha$  ou  $\beta$  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 PR, d'arthrite juvénile idiopathique et de lupus érythémateux systémiques ont été décrits chez les patients drépanocytaires avec exacerbation des épisodes hémolytiques au décours de la survenue du rhumatisme (8, 9). 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. Il n'y a pas d'expérience décrite de patients atteints de PR avec drépanocytose et traités par anti-TNF $\alpha$ .
- La  $\beta$  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 une splénectomie. L'association PR/thalassémie est rare (10, 11). Cependant, les taux circulants de TNF $\alpha$  sont plus élevés que la normale en cas de thalassémie (12).
- Il n'y a pas d'expérience décrite de patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$  et souffrant d'une thalassémie majeure. En cas de thalassémie mineure, il ne semble pas y avoir de complications significatives, même s'il n'existe aucune expérience décrite d'association PR et thalassémie mineure chez des patients traités par anti-TNF $\alpha$ .

## Splénectomie

### Que faire avant le traitement en cas de splénectomie ?

En cas de splénectomie ou d'asplénie fonctionnelle, un traitement par anti-TNF $\alpha$  n'est pas contre-indiqué. Cependant, il y a un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- **l'antibioprophylaxie au long cours.** La pénicilline V (oracilline, 2000000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les 2 ans suivant la splénectomie. Cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$ . Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).

- **Les vaccinations par vaccins conjugués.** La réponse aux vaccins à base de polysaccharide de bactérie encapsulée est altérée (vaccin polysaccharidique de type Pneumo 23) et n'induit pas de formation d'anticorps chez le patient splénectomisé (13).

Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée :

- de type Prévenar<sup>®</sup> contre le pneumocoque ;
- act HIB<sup>®</sup> contre *Haemophilus influenzae* de type b ;
- Méningitec<sup>®</sup>, Menjugatekit<sup>®</sup> ou Neisvac<sup>®</sup> contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

La vaccination anti-grippale annuelle est également souhaitable (14).

### Conduite à tenir en cas d'indication de splénectomie sous anti-TNF $\alpha$ ?

Les patients traités par anti-TNF $\alpha$  devant subir une splénectomie sont en théorie à haut-risque d'infection post-interventionnelle.

La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :

- **soit en cas d'urgence** (lésions post-traumatiques...), ce qui justifie l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  dès que l'indication est posée. Pour les patients encore sous l'effet de l'anti-TNF $\alpha$  lors de la splénectomie, on considérera qu'ils sont à haut risque infectieux.

- **soit de façon différée**, ce qui nécessite d'arrêter l'anti-TNF $\alpha$  avec un délai dépendant de sa demi-vie.

Ces 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 (15). En cas d'allergie à la cefazoline, l'association d'une dose unique de gentamicine (5mg/kg) associée à la clindamycine (600mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée.

### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Le traitement par anti-TNF $\alpha$  pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprofylaxie au long cours par oracilline (2000000 UI/j) associée aux vaccinations (conjuguées) est alors recommandée.

### Pour en savoir plus

En France, 6 à 9000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans. L'ensemble des patients splénectomisés est estimé à 250000 patients. Le taux d'incidence est de l'ordre de 10 à 15 pour 100000 habitants (16).

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50% des cas d'infections invasives sévères ("écrasantes") post-splénectomie (OPSI pour overwhelming postsplenectomy infection) souvent à point de départ respiratoire et qui évoluent rapidement vers une défaillance multiviscérale avec CIVD et sont associées à une mortalité précoce élevée (17).

À ce jour, il n'y a aucune donnée ayant rapportée l'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  chez des patients splénectomisés avec PR. Cette situation rare nécessite néanmoins une attitude prudente en raison du risque infectieux.

### Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. HAS. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Consensus formalisé. Juin 2007.
3. Dinarello CA. Interleukin-1 and tumor necrosis factor and their naturally occurring antagonists during hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S68-77.
4. Saougou I, Papagoras C, Markatseli TE, *et al.* A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blocking agent and a literature review. *Clin Rheumatol* 2010 May 21. [Epub ahead of print].
5. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int* 2010 Mar 26. [Epub ahead of print].
6. Nakamura T, Higashi SI, Tomoda K, *et al.* Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010 May 5. [Epub ahead of print].
7. Don BR, Kim K, Li J, *et al.* The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2010;73:431-8.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Giakoumi X, Tsiroli M, Floudas C, *et al.* Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr Med Assoc J* 2005;7:667-9.
12. Butthep P, Rummavas S, Wisedpanichkij R, *et al.* Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol* 2002;70:100-6.
13. 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.

14. 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. *Hepatology* 2008;55:308-10.
15. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.
16. Legrand A, Bignon A, Borel M, *et al.* Perioperative management of asplenic patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:807-13.
17. Jones P, Leder K, Woolley I, *et al.* Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010;39:383-6.



## Conduite à tenir en cas de... anti-TNF $\alpha$ chez le sujet âgé

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Il n'y a pas lieu d'envisager une contre-indication aux médicaments anti-TNF $\alpha$  en raison d'un âge avancé.

La décision d'instauration du traitement repose sur le rapport entre le bénéfice à attendre, qui pourrait être plus faible dans la PR, en particulier au-delà de 75 ans, et le risque de complications potentielles qui pourrait être plus important que chez des sujets plus jeunes. La décision d'instauration du traitement repose également sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque des anti-TNF $\alpha$  en regard de celui des alternatives thérapeutiques, en particulier de la corticothérapie générale.

Une attention particulière sera donc portée au sujet âgé lors de l'instauration du traitement sur le respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi (voir fiche « bilan pré-thérapeutique ») mais aussi lors du suivi visant surtout au dépistage précoce et à une prise en charge adaptée des éventuelles infections (voir fiches « infections »).

### Pharmacocinétique

Les concentrations sériques d'étanercept ont été analysées dans le cadre des études de pharmacocinétique. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans. Les mentions légales précisent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire avec l'étanercept chez les sujets de plus de 65 ans.

De même, l'âge a semblé avoir peu d'effet sur la clairance de l'adalimumab et aucune adaptation posologique n'est préconisée dans les mentions légales de ce traitement pour le sujet âgé (1).

Les paramètres pharmacocinétiques de l'infliximab n'ont pas été étudiés chez le patient âgé. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques pour ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution. Les mentions légales précisent qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez le sujet de plus de 65 ans (2).

Les mentions légales concernant le golimumab précisent qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez le sujet de plus de 65 ans (3).

Les mentions légales concernant le certolizumab pegol précisent qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez le sujet de plus de 65 ans, et que les études pharmacocinétiques n'ont pas noté d'effet de l'âge chez 78 patients atteints de PR et âgés de plus de 65 ans (4).

Il n'existe pas de recommandation officielle pour l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez le sujet âgé (5).

	Etanercept†	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol
Sujet > 65 ans	aucun ajustement posologique				

### Essais thérapeutiques

L'analyse post hoc des essais thérapeutiques réalisés dans la PR a montré que :

- L'efficacité d'un traitement par étanercept chez les patients âgés d'au moins 65 ans est comparable (6), ou a tendance à être un peu moins robuste que celle observée chez les sujets plus jeunes (7), mais elle reste significative et se maintient pendant au moins 6 ans dans les populations de patients âgés avec PR très active (7). Malgré un handicap fonctionnel plus sévère chez les patients âgés lors de la mise sous étanercept que chez les patients plus jeunes, l'amélioration du handicap est comparable dans les deux tranches de population (7, 8).
- L'efficacité structurale de l'étanercept est comparable chez les sujets âgés et chez les patients plus jeunes, et son association au méthotrexate est cliniquement et fonctionnellement plus efficace que le méthotrexate en monothérapie (7).
- Le taux de complication sévère, d'infection sévère et de néoplasie sous étanercept a tendance à être plus important chez les sujets âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes (6, 7). Néanmoins, le taux de complications ne diffère pas entre les patients âgés sous anti-TNF $\alpha$  et les patients âgés sous placebo ou sous méthotrexate (7).
- Une analyse poolée de 18 essais thérapeutiques réalisés avec l'étanercept dans la PR, de 2 dans la SA et de 2 au cours du rhumatisme psoriasique a inclus les données de 4322 patients représentant une exposition de 5895 patients années (9). Les patients âgés de moins de 65 ans traités par étanercept avaient tendance à avoir davantage d'effets indésirables sévères que ceux traités par placebo ou méthotrexate (14,3% versus 4%). De même, les patients âgés de plus de 65 ans traités par étanercept avaient tendance à avoir davantage d'effets indésirables sévères que ceux traités par placebo ou méthotrexate (29% versus 17,6%). Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les sur-risques que les patients soient âgés de plus de 65 ans ou de moins de 65 ans. De même, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des effets indésirables, des événements infectieux, des infections médicalement sévères, des néoplasies ni des décès chez les patients âgés d'au moins 65 ans par rapport aux sujets plus jeunes.

- L'efficacité thérapeutique avec l'adalimumab est comparable chez les patients âgés et chez ceux plus jeunes (10). L'efficacité structurale est supérieure à celle du placebo chez les sujets âgés.

Les mentions légales précisent que dans les essais de phase III évaluant le golimumab dans la PR, la SA et le rhumatisme psoriasique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'effets indésirables, effets indésirables sévères ou d'infections chez les 155 sujets de plus de 65 ans, par rapport aux sujets plus jeunes.

Les mentions légales précisent que dans les essais thérapeutiques évaluant le certolizumab pegol, il y avait une apparente augmentation du risque infectieux chez les sujets de plus de 65 ans, en comparaison avec les sujets plus jeunes.

### Etudes de cohortes rhumatologiques

#### Tolérance

Dans certaines études de cohorte, l'âge moyen des patients développant des infections sévères était plus élevé que la moyenne des patients sous anti-TNF $\alpha$  (11), et les patients âgés de plus de 70 ans avaient 6 fois plus de risques d'interrompre l'infliximab en raison d'une infection sévère que les patients plus jeunes (18,2 versus 2,8%,  $p=0,08$ ), même si le taux de maintien thérapeutique était comparable dans les 2 groupes (12). Chez les patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$  au Royaume-Uni, l'âge était un facteur associé au risque d'infection sévère (RR ajusté = 1,19 par décade (13)). Dans une cohorte de plus de 1000 patients atteints de PR, dont 311 de plus de 65 ans, l'anti-TNF $\alpha$  était arrêté plus souvent pour effet indésirable sérieux chez les sujets de plus de 65 ans (21,8 vs 16,9%) (14).

Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres cohortes : des analyses complémentaires réalisées à l'aide de la cohorte britannique, enrichie de plusieurs milliers d'observations, retrouvaient une augmentation du risque d'infection sévère avec le vieillissement, mais de manière comparable chez les patients traités ou non par anti-TNF $\alpha$  (15). Dans une population de patients de plus de 65 ans débutant un nouveau traitement pour PR, le risque d'infection bactérienne sous anti-TNF $\alpha$  n'était pas augmenté en comparaison avec le méthotrexate en monothérapie (16). Dans une cohorte de plus de 1500 patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$ , dont 344 de plus de 65 ans, il n'y avait aucune différence entre les sujets de plus ou moins de 65 ans en ce qui concerne les causes d'arrêt du traitement, sauf en ce qui concerne les cancers (2 dans le groupe plus de 65 ans versus aucun dans l'autre groupe,  $p=0,05$ ) (17). Dans une cohorte hollandaise de 730 patients atteints de PR (196 de plus de 65 ans) débutant un traitement anti-TNF $\alpha$ , il n'y avait pas de différence entre sujets âgés de moins de 45 ans, de 45 à 65 et de plus de 65 ans en ce qui concerne les causes d'arrêt et les effets indésirables sérieux (18).

## Efficacité

Dans une cohorte de plus de 1000 patients, dont 311 de plus de 65 ans, l'anti-TNF $\alpha$  était aussi efficace chez les sujets de plus de 65 ans que chez les plus jeunes en termes d'effet sur l'activité de la maladie (14).

Dans une cohorte de plus de 1500 patients traités par anti-TNF $\alpha$ , dont 344 de plus de 65 ans, l'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  était la même entre les groupes de plus ou moins 65 ans en ce qui concerne la variation du DAS28 (résultats identiques en séparant les sujets âgés en 65-70 ans, 70-75 ans et plus de 75 ans), avec cependant un peu moins de bonnes réponses EULAR (7,2 versus 11,2%) et un peu plus d'absences de réponse (51,5 versus 60,2%) chez les sujets de plus de 65 ans. L'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  sur l'invalidité était moindre chez les sujets de plus de 75 ans (17).

Dans une cohorte hollandaise de 730 patients (196 de plus de 65 ans) débutant un anti-TNF $\alpha$ , les bonnes réponses au traitement et les rémissions étaient plus fréquentes chez les sujets jeunes (OR pour bonne réponse = 2,92 et 1,91 pour les sujets de moins de 45 ans et entre 45 et 65 ans versus ceux de plus de 65 ans; OR pour rémission = 5,31 et 2,35 pour les sujets de moins de 45 ans et entre 45 et 65 ans versus ceux de plus de 65 ans), et l'amélioration de l'invalidité et de la qualité de vie étaient moins importantes chez les sujets de plus de 65 ans (18).

## Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Humira®.
2. Résumé des Caractéristiques Produit Remicade®.
3. Résumé des Caractéristiques Produit Simponi®.
4. Résumé des Caractéristiques Produit Cimzia®.
5. Ornetti P, Chevillotte H, Zerrak A, *et al.* Anti-Tumour Necrosis Factor- Therapy for Rheumatoid and Other Inflammatory Arthropathies. *Drugs Aging* 2006;23:855-60.
6. Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, *et al.* Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30:691-6.
7. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, *et al.* Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:234-43.
8. Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, *et al.* Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. *Drugs Aging* 2006;23:167-78.
9. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, *et al.* Long-term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:379-84.
10. US Food and Drug administration, Center for Drug Evaluation and Research, Product Approval Information – Licensing Action. Clinical Review, Adalimumab (Humira), Abbott, Biologic Licensing Application, STN 125057. Approved: Decembre 31, 2003. Internet. Available from: <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/adalabb123102r1p2.pdf>
11. Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. *Ulster Med J* 2002;71:101-5.
12. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, *et al.* Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:695-6.

13. Dixon WG, Watson K, Lunt M, *et al.* Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
14. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, *et al.* Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis : an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:90-6.
15. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, *et al.* Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]
16. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, *et al.* Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64.
17. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, *et al.* Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;57:679-85.
18. Radvits BJ, Kievit W, Fransen J, *et al.* Influence of age on the outcome of anti-TNF $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1470-3.



## Conduite à tenir en cas de Vaccination

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les vaccins «vivants» atténués doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une PR non traités par anti-TNF $\alpha$ . Ils sont contre-indiqués en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$  selon le RCP.

Ces vaccins «vivants» sont :

- BCG,
- Rougeole – Oreillons – Rubéole (ROR),
- varicelle,
- fièvre jaune,
- polio par voie buccale (réservé uniquement aux situations épidémiques).

Et prochainement vaccin contre le zona et vaccin grippal par voie nasale.

Les autres vaccins, «inertes», peuvent être administrés chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . Ces vaccins inertes sont :

- grippe injectable,
- hépatites A et B,
- pentacoq : diphtérie/tétanos/poliomyélite/coqueluche/*Haemophilus influenza b* (associés - chez l'enfant),
- vaccin quadrivalent DTpolio coqueluche acellulaire (chez l'adulte)
- vaccin contre les infections invasives à méningocoques,
- pneumocoque,
- fièvre typhoïde,
- polio par voie injectable.

### Quelle vaccination faut-il proposer avant le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

- Il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires ont été effectuées avant de débiter le traitement par anti-TNF $\alpha$ , en particulier la vaccination par le ROR chez les enfants (et la varicelle si l'enfant ne l'a pas eu). Les vaccins contre rubéole, rougeole et varicelle sont aussi à proposer si les sérologies sont négatives.

Par contre, si l'IDR à la tuberculine est négative, le BCG est strictement contre-indiqué avant de débiter la biothérapie (risque de bécégite).

- La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à tous les patients et encore plus s'ils présentent un facteur de risque associé de survenue d'infection invasive à

pneumocoque (splénectomisés, bronchopathes chroniques, diabétiques, sujets âgés institutionnalisés, antécédents de pneumopathie à pneumocoque...) pour lesquels l'indication d'une biothérapie a été finalement retenue. Une étude (1) a suggéré que la réponse vaccinale était moins bonne chez les malades déjà sous anti-TNF $\alpha$ . Cependant dans un autre travail (2), la réponse vaccinale des sujets traités par anti-TNF $\alpha$  en monothérapie apparaît identique à celle de sujets sains et même supérieure à celle des malades traités par méthotrexate seul ou associé à un anti-TNF $\alpha$ . De même, une étude contrôlée a montré que l'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique des sujets atteints de PR était strictement comparable qu'ils soient traités ou non par adalimumab (3). Il n'y a pas encore d'étude disponible avec le certolizumab et le golimumab. La vaccination anti-pneumococcique doit être refaite tous les 5 ans comme il se doit. Un nouveau vaccin conjugué (dirigé contre treize valences du pneumocoque), ayant l'AMM pour l'enfant de moins de 2 ans, est en cours d'évaluation chez l'adulte. Actuellement seul le Pneumo 23 possède l'AMM chez l'adulte.

- La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie (European Association for the Study of the Liver) (4) chez les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur. Cette recommandation peut être appliquée aux patients qui doivent être traités par anti-TNF $\alpha$ , surtout en présence de facteurs de risque.
- Il est aussi souhaitable de vérifier si le patient est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire. Si tel est le cas, la vaccination, efficace pendant 10 ans, doit être effectuée dans un centre agréé au moins 3 semaines **avant** de débiter la biothérapie. Il faut cependant noter qu'aucune étude spécifique n'a été consacrée à ce sujet.

#### Quelle vaccination faut-il proposer lors d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

- Les vaccins vivants sont contre-indiqués.
- La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à tous les patients.
- La vaccination annuelle contre la grippe doit être systématiquement proposée. Son efficacité apparaît identique à celle observée chez les sujets sous traitement de fond classique et/ou corticoïdes, un peu inférieure ou égale à celle des sujets témoins selon les études (5-7).
- Nous ne disposons pas à ce jour de données suffisantes pour conseiller la réalisation de la vaccination contre l'*Haemophilus influenza* de type b, mais elle peut être envisagée chez les patients les plus fragiles.
- La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ . Les recommandations des experts sont :
  - se renseigner sur son éventuelle obligation avant de réserver un voyage à l'étranger ;
  - en cas de voyage dans des pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, la balance bénéfice-risque devra être soigneusement évaluée par un praticien spécialisé dans ce domaine (Institut Pasteur en particulier). Il pourra envisager d'aménager une fenêtre thérapeutique telle que celle-ci :

- après un délai correspondant à au moins 5 demi-vies de la biothérapie, la vaccination pourrait être envisagée ;
  - le délai de reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  après la vaccination sera d'au moins 3 semaines (période de réplication virale), et au mieux 4 semaines, comme le conseille la BSR.
- La vaccination anti-amarile, réalisée dans les centres vaccinaux agréés, est contre-indiquée chez les patients traités par immunosuppresseurs, dont le méthotrexate et les anti-TNF $\alpha$ 
    - Le délai recommandé d'arrêt du méthotrexate n'est pas consensuel. Il varie de 1 à 3 mois selon les situations, en particulier le degré d'immunosuppression individuel.
    - Le délai de reprise du méthotrexate est possible 3 semaines après la vaccination anti-amarile, délai qui correspond au temps de réplication virale.

En cas de force majeure nécessitant de se rendre très rapidement en zone d'endémie amarile, un certificat de contre-indication à la vaccination anti-amarile peut être établie dans les centres agréés ; ce qui évitera au voyageur d'être refoulé ou vacciné (inutilement eu égard au délai d'immunisation de 10 jours) à l'entrée dans le pays. La prophylaxie dans ce cas exceptionnel repose sur la protection vis-à-vis des piqûres de l'insecte vecteur (moustiquaires, produits anti-moustiques efficaces...). Le patient doit alors être clairement prévenu du risque.

## Références

1. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, *et al.* The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283-8.
2. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, *et al.* Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106-11.
3. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, *et al.* Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007;3:272-9.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
5. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, *et al.* Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010;134:113-20.
6. Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, *et al.* The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;67:713-6.
7. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, *et al.* Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:608-11.



## Conduite à tenir en cas de Voyage

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les malades traités par anti-TNF $\alpha$  peuvent, bien entendu, voyager mais certaines précautions particulières doivent être prises. Aucune recommandation précise n'est donnée dans les RCP et les conseils présentés ici sont basés sur des avis d'experts.

Pour se rendre dans certains pays d'Afrique, d'Amérique Centrale ou du Sud, la vaccination contre la Fièvre Jaune est indispensable mais est contre-indiquée chez les sujets traités par anti-TNF $\alpha$ .

Avant de réserver un voyage à destination d'un pays d'Afrique ou d'Amérique du Sud ou Centrale, il est impératif de se renseigner pour savoir si la vaccination anti-amarile est nécessaire voire obligatoire. Si c'est le cas, le patient doit en parler le plus rapidement possible à son médecin (voir fiche « vaccinations »).

Pour tous renseignements concernant les vaccinations nécessaires pour se rendre dans un pays étranger, vous pouvez en particulier consulter les sites WEB suivants :

<http://www.pasteur-lille.fr/fr/sante/voyageurs.html>

[http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs\\_909/index.html](http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs_909/index.html)

**En cas de transfert aérien**, le malade qui souhaite garder son traitement en cabine plutôt que de le mettre avec ses bagages en soute doit, pour des raisons de sécurité (seringues, aiguilles) :

- en faire la demande lors de l'enregistrement, en présentant un certificat médical et/ou son ordonnance idéalement traduite en anglais ;
- conserver pendant la durée du vol son traitement anti-TNF $\alpha$  dans un sac isotherme avec des packs réfrigérants, car il n'y a pas de réfrigérateur dans les avions.

**Sur le lieu de séjour**, le patient doit :

- penser à mettre son traitement au réfrigérateur ou si la chambre d'hôtel n'en est pas équipée, le demander à la réception ;
- toujours transporter le produit dans le sac isotherme avec packs réfrigérants lors des excursions en voiture personnelle ou en autocar.

**En cas de séjour inférieur à 15 jours** (notamment, déplacements professionnels) et si la destination ne permet pas la conservation du produit dans de bonnes conditions, il est préférable, pour l'éta nercept, l'adalimumab et certolizumab (les anti-TNF injectables par voie sous-cutanée) de réaliser la dernière injection juste avant le départ, la suivante étant effectuée dès le retour.

Voyager à l'étranger (en milieu tropical, mais pas seulement...) nécessite de respecter des mesures d'hygiène, de prévoir une trousse à pharmacie et de prendre **certaines précautions** vis-à-vis de l'alimentation (diarrhée/tourista), des insectes (moustiques, mouches...)...

En fonction de la destination, il peut être nécessaire d'orienter votre malade vers une **consultation spécialisée en médecine du voyageur**.



## Exemple de lettre d'information du rhumatologue traitant

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

....., le .....

Cher Confrère,

Nous vous remercions de nous avoir adressé votre patient(e), M. (Mme) .....  
né(e) le .....

Chez ce(tte) patient(e), nous avons décidé d'instaurer un traitement par anti-TNF $\alpha$  : il s'agit de .....(.....®) dans le cadre de la prise en charge du rhumatisme inflammatoire suivant .....

Ce traitement par anti-TNF $\alpha$  est

- associé au méthotrexate à la dose de .....mg/semaine
- associé au traitement suivant : .....
- est prescrit en monothérapie.

**Les éléments suivants nous ont permis d'évaluer l'activité du rhumatisme et nous ont amené à proposer ce traitement :**

● Pour un rhumatisme périphérique :

- Nombre de synovites cliniques .....  non évalué
- Nombre d'articulations douloureuses .....  non évalué
- DAS 28 (Disease Activity Score) : .....  non évalué
- HAQ (Health Assessment Questionnaire) : .....  non évalué
- Étendue du psoriasis ..... % surface corporelle  
 pas de psoriasis  non évalué
- Évolution des radiographies articulaires  
 oui  non  non évalué

● Pour un rhumatisme axial :

- BASDAI ..... / 100  non évalué
- BASFI ..... / 100  non évalué
- ASDAS .....  non évalué

● Dans tous les cas :

- Appréciation globale de l'activité du rhumatisme par le(la) patient(e )  
..... / 100  non évalué

- VS ..... mm  non évalué

- CRP : ....., .../ mg/l  non évalué

Autres éléments pris en compte : \_\_\_\_\_

● Le(la) patient(e) a arrêté, le cas échéant, une autre biothérapie (avec ou sans délai de « wash out »). Cette biothérapie était la suivante .....  
Elle a été arrêtée pour la raison suivante :.....  
.....  
.....

● Avant de prescrire le traitement par anti-TNF $\alpha$ , nous avons vérifié l'absence de contre-indication à ce traitement en collectant les éléments suivants :

- Absence de risque infectieux majeur, évalué en tenant compte des facteurs classiques (âge, diabète, corticoïdes, comorbidités...) et de facteurs iatrogènes liés à un traitement par une biothérapie préalable  ou risque infectieux : .....

- Vérification du statut vaccinal :  patient(e) à jour pour ses vaccinations  
ou  prescription des vaccins suivants : .....

● Le/la patient(e) a eu une recherche de tuberculose latente

oui

non, car ce bilan avait été fait précédemment

Le bilan a montré :

l'absence de signe de tuberculose à l'interrogatoire

une tuberculose antérieure correctement traitée

antécédent de tuberculose non ou mal traitée

IDR à la tuberculine dont le résultat était .....mm

Recherche de tests sanguins de tuberculose (QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®) qui était :

négative

positive

indéterminée

non faite

Radiographie de thorax qui était

normale

anormale

non faite

Contage tuberculeux :

- absent
- présent

À l'issue de ce bilan nous avons considéré :

- qu'il n'y avait pas de risque particulier de tuberculose
- introduit un traitement antibioprophylaxique

Traitement par : .....

Date J1 : ..... durée conseillée : .....

La première administration d'anti-TNF $\alpha$  pourra avoir lieu 3 semaines après le début du traitement antibiotique, en poursuivant l'antibioprophylaxie pour un total de 3 mois [en cas de prescription d'association isoniazide (Rimifon®) + rifampicine] (voir fiche téléchargeable sur le site du CRI [www.cri-net.org](http://www.cri-net.org)).

- Nous avons évalué le risque néoplasique qui est lié à la présence d'une lésion connue (néoplasie ou préneoplasie) ou à des facteurs de risque personnels ou familiaux.

Les éléments importants à signaler chez votre patient(e) sont :

- Des facteurs de risque néoplasique  oui  non  
Si oui, lesquels ?.....
- Nécessité de faire un dépistage gynécologique pour les femmes  oui  non
- Pas de mesure particulière à prendre  oui  non

Pour la suite du traitement :

Les injections seront réalisées toutes les ..... semaines et à la même posologie, en l'absence de survenue d'une contre-indication à l'anti-TNF $\alpha$  (infections sévères, tuberculose, intervention chirurgicale...).

Comment évaluer l'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  ?

Votre objectif est d'évaluer la réponse thérapeutique et d'assurer la surveillance en collaboration avec son médecin traitant.

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une réponse thérapeutique, définie par exemple pour la PR par une baisse du DAS28 d'au moins 0,6 à la 12<sup>ème</sup> semaine, l'objectif final étant la rémission.

La surveillance de la réponse à l'anti-TNF $\alpha$  justifie donc une évaluation au minimum à 3 mois de l'activité clinique et de la qualité de vie, et une mesure régulière de l'activité biologique inflammatoire (VS et/ou CRP).

La surveillance de l'efficacité structurale se fera par une radiographie des mains et des pieds environ un à 2 ans après l'introduction de ce traitement.

Comment évaluer la tolérance de l'anti-TNF ?

Comme vous le savez, des infections peuvent survenir sous anti-TNF $\alpha$ . Il s'agit le plus souvent de pneumonies, de bronchites, mais également de cellulites ou de pyélonéphrites qui justifient une prise en charge rapide avec une antibiothérapie adaptée.

Comme avec d'autres biothérapies, ces infections peuvent ne pas s'accompagner d'une élévation de la CRP, de certains autres marqueurs de l'inflammation, ou d'une polynucléose neutrophile. Ceci explique l'importance de rechercher ces infections par des prélèvements à visée microbiologique et les moyens adaptés d'imagerie, et de débiter rapidement un traitement adapté antibiotique, ou le cas échéant, antiviral, antifongique, ou antiparasitaire, en cas de forte suspicion clinique.

D'autres effets indésirables rares sont possibles, nous vous invitons à vous référer aux fiches du CRI pour plus d'informations (site du CRI : [www.cri-net.org](http://www.cri-net.org)).

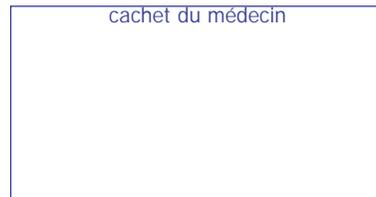
Restant à votre entière disposition pour de plus amples renseignements, veuillez agréer, Cher Confrère, nos salutations confraternelles.

**Médecin responsable :**

Dr .....

Téléphone : .....

cachet du médecin





## Exemple de lettre d'information du médecin traitant

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

....., le .....

Cher Confrère,

Vous allez recevoir votre patient(e) M. (Mme).....  
 ..... né(e) le .....chez  
 qui nous venons d'introduire un traitement par biothérapie.

Chez ce(tte) patient(e), nous avons décidé d'instaurer un traitement par anti-TNF $\alpha$  : il s'agit de .....(.....<sup>®</sup>) dans le cadre de la prise en charge du rhumatisme inflammatoire suivant .....

Cette injection doit être renouvelée toutes les ..... semaines à la même dose,  
 par voie  SC ou  IV, en l'absence de survenue d'une grossesse, d'une infection,  
 d'un acte chirurgical ou d'un événement indésirable.

Ce traitement par anti-TNF $\alpha$  est

- associé au méthotrexate à la dose de .....mg/semaine
- associé au traitement suivant : .....
- est prescrit en monothérapie.

Qu'est-ce qu'un anti-TNF $\alpha$ ?

Ce traitement fait partie des biothérapies et s'oppose à l'action du TNF $\alpha$ , une importante cytokine pro-inflammatoire, et a démontré son efficacité dans le rhumatisme inflammatoire en question.

Des éléments scientifiques solides ont permis à la classe thérapeutique des anti-TNF $\alpha$  de disposer depuis aujourd'hui plus de 10 ans d'une AMM en France.

Quelle est l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  ?

L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  sur les signes et symptômes se manifeste en général progressivement au cours des premiers mois de traitement.

L'évaluation définitive de l'efficacité de l'anti-TNF $\alpha$  se fait en général à la fin du 6<sup>ème</sup> mois.

Quels sont les risques des anti-TNF $\alpha$ ?

- En dehors des intolérances et réactions susceptibles de survenir lors de l'administration du traitement, très variables d'une molécule à l'autre, les symptômes suivants doivent être surveillés.
  - Des infections peuvent survenir sous anti-TNF $\alpha$ . Il s'agit le plus souvent d'une pneumonie ou d'une bronchite, mais peuvent être aussi observées des cellulites, des pyélonéphrites aiguës ou d'autres infections urinaires ...
  - Chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  comme pour d'autres biothérapies, ces infections peuvent ne pas s'accompagner d'une élévation franche de la protéine C-réactive, de certains autres marqueurs de l'inflammation ou d'une hyperleucocytose.
  - En l'absence de signes de gravité, une antibiothérapie rapide et adaptée est justifiée. De plus, en cas d'infection, il faut demander au patient (à la patiente) d'interrompre son traitement par anti-TNF $\alpha$ , jusqu'à guérison de l'infection. En cas de signes généraux ou de complications, une hospitalisation urgente est requise.
- D'autres effets indésirables rares sont possibles comme des troubles des systèmes sanguins et lymphatiques (anémie, leucopénie, neutropénie...), du système immunitaire (réactions allergiques/anaphylactiques), du système nerveux (convulsions)... **Cette énumération non exhaustive ne doit pas faire perdre de vue que globalement la tolérance connue jusque-là est très bonne.**

Quels sont les aspects pratiques à connaître ?

- La surveillance de l'efficacité et de la tolérance se fera lors d'une consultation auprès d'un rhumatologue au minimum 3 mois après l'introduction de l'anti-TNF $\alpha$ , mais le patient sera susceptible de venir vous voir en cas de symptômes inhabituels qu'il faudra rattacher ou non au traitement.

En cas de doute, merci de contacter un membre de notre équipe ou le rhumatologue qui suit ce(tte) patient(e).

- Un suivi rhumatologique au minimum tous les 6 (voire 12 mois pour une spondylarthrite ankylosante) est nécessaire pour surveiller l'efficacité clinique (score d'activité et de sévérité) et biologique (VS-CRP).
- Nous assurerons ensemble la surveillance de la tolérance. Aucune surveillance biologique n'est nécessaire pour surveiller la tolérance à un anti-TNF $\alpha$ . En cas de traitement associé (méthotrexate, corticoïdes...), une surveillance adaptée est nécessaire.

Avant la première administration du traitement, nous avons fait le point sur le calendrier vaccinal de votre patient(e).

- Une vaccination par ..... a été réalisée le .....
- Une vaccination par ..... a été prescrite  
et nous vous demandons de la réaliser
- Aucune vaccination n'a été jugée nécessaire.

Si une vaccination ou une revaccination par vaccin non-vivant était nécessaire (grippe par exemple), elle pourrait être réalisée sous traitement par anti-TNF $\alpha$ . La vaccination annuelle anti-grippale est conseillée.

Les vaccins à virus vivant (polio oral, ROR, varicelle, fièvre jaune, BCG) sont quant à eux contre-indiqués pendant le traitement et juste après son arrêt, pendant une durée qui dépend de la demi-vie du traitement.

- Dans l'état actuel des connaissances, les anti-TNF $\alpha$  sont contre-indiqués pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement.
- En cas de chirurgie programmée, le délai recommandé entre la dernière administration de l'anti-TNF $\alpha$  et l'acte chirurgical programmable est de 2/4 semaines avec cet anti-TNF $\alpha$ . Ce délai pourra être modulé en fonction du type de chirurgie (risque infectieux post-opératoire variable), du terrain et risques infectieux propres au(à la) patient(e) et à la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement.  
En cas de chirurgie dans un contexte d'urgence, une antibioprophylaxie doit être discutée au cas par cas.
- En cas de soins dentaires usuels (carie, détartrage), on peut proposer une antibioprophylaxie sans modifier le traitement antirhumatismal.  
En cas de soins dentaires à risques infectieux (extraction, granulome apical, abcès...), il est alors recommandé de décaler l'administration de l'anti-TNF $\alpha$  et de proposer une antibioprophylaxie.
- Les patients peuvent voyager à condition qu'une vaccination par virus vivant ne soit pas nécessaire (fièvre jaune), la réalisation de cette vaccination nécessitant la suspension du traitement par anti-TNF $\alpha$ . Comme pour tout voyageur, il faut respecter les mesures de prophylaxie anti-infectieuse. La vaccination anti-amarile est contre indiquée sous anti-TNF $\alpha$ .

Le(la) patient(e) a été informé de l'ensemble de ces éléments par un document qui lui a été remis avant l'injection, au moment de la première prescription.

Nous vous remercions de nous tenir informés de tout événement qui peut vous sembler inhabituel et nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Cordialement

**Médecin responsable :**

Dr .....

Téléphone : .....

cachet du médecin



## Information patient PR

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Pour que vous compreniez bien l'intérêt et les particularités du traitement par anti-TNF $\alpha$ , nous vous proposons une information pratique en 15 points.

### Que sont les anti-TNF $\alpha$ ?

Les anti-TNF $\alpha$  (étanercept : ENBREL<sup>®</sup> ; adalimumab : HUMIRA<sup>®</sup> ; infliximab : REMICADE<sup>®</sup> ; certolizumab pegol : CIMZIA<sup>®</sup> et, prochainement, golimumab : SIMPONI<sup>®</sup>) sont des médicaments utilisés contre la PR. Ils font partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car leur action est ciblée sur les causes de la PR. Ils font partie des « biothérapies » ou « traitements biologiques ». Ce sont des médicaments qui régulent votre système immunitaire, lequel est responsable de l'inflammation chronique des articulations. En empêchant la libération de TNF (tumor necrosis factor), les anti-TNF $\alpha$  bloquent une des étapes de la réaction inflammatoire responsable des gonflements articulaires.

### Les anti-TNF $\alpha$ sont-ils efficaces ?

Ces médicaments sont très efficaces contre la PR, et permettent de réduire les douleurs et le gonflement articulaire ainsi que la fatigue que vous ressentez. Ces traitements ont aussi pour objectif de bloquer la progression de votre maladie en réduisant le risque de lésions des articulations (pincement, érosion). L'efficacité peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu à partir du troisième mois.

Lorsqu'on arrête le traitement par anti-TNF $\alpha$ , la maladie réapparaît. Le traitement par anti-TNF $\alpha$  peut mettre la maladie en rémission, mais la maladie réapparaît au bout de quelques semaines en cas d'arrêt du traitement. De ce fait, si le traitement est bien supporté et efficace, il faut le poursuivre. La durée maximale du traitement n'est pas connue, mais certains patients prennent ce traitement depuis plus de 10 ans.

### Comment utilise-t-on les anti-TNF $\alpha$ en pratique ?

Ces médicaments ne peuvent être prescrits que par un médecin travaillant à l'hôpital, et leur prescription implique un suivi au minimum annuel par le prescripteur hospitalier.

Les anti-TNF $\alpha$  ne sont disponibles qu'en injection, pas en comprimés. Le mode de prise dépend de l'anti-TNF $\alpha$ . L'etanercept (ENBREL<sup>®</sup>) se fait en injections sous-cutanées (sous la peau) à la maison, toutes les semaines ; l'adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>) est aussi en injections sous-cutanées, mais tous les 14 jours ; le certolizumab (CIMZIA<sup>®</sup>) est disponible en injections sous-cutanées, tous les 14 jours ; le golimumab (SIMPONI<sup>®</sup>) sera aussi disponible en injections sous-cutanées, mais une fois par mois. À l'inverse, l'infliximab

(REMICADE®) se fait en perfusions (à l'hôpital, au cours d'une hospitalisation d'une journée) toutes les quelques semaines au départ, puis tous les 2 mois en entretien.

Les anti-TNF $\alpha$  sont souvent associés à un autre médicament anti-PR, votre médecin peut, par exemple, vous demander de continuer à prendre du méthotrexate car ces associations sont plus efficaces. Ne modifiez pas votre traitement sans en informer votre médecin. De plus, les anti-TNF $\alpha$  peuvent être associés à des traitements dits « symptomatiques » et/ou « de confort » comme les médicaments anti-inflammatoires.

### Quels sont les risques d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Les risques principaux sont les infections qui peuvent survenir sous anti-TNF $\alpha$  car ce médicament réduit l'activité du système immunitaire. Ce sont le plus souvent des infections des poumons, des bronches ou des voies urinaires. Il s'agit le plus souvent d'infections sans gravité qui pourront être traitées facilement. Il est très important de ne pas prendre votre anti-TNF $\alpha$  (ne pas faire l'injection sous-cutanée, ou ne pas faire la perfusion) au moment d'une infection en cours.

D'autres complications liées au produit sont possibles. C'est pour cela que votre médecin vous propose de vous surveiller et qu'il faudra lui signaler tout ce qui vous est arrivé.

### Les anti-TNF $\alpha$ favorisent les infections : réponses à quelques situations courantes

#### **A. Que faire si je suis malade alors que je prends le traitement ?**

Les anti-TNF $\alpha$  ont pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous exposent à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courantes et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, mal au ventre). Il pourra alors évaluer s'il faut faire des examens complémentaires et si un traitement antibiotique est nécessaire. De plus, si vous pensez avoir une infection (et en particulier en cas de fièvre à plus de 38°C, toux, brûlures en urinant) il ne faut pas prendre votre anti-TNF $\alpha$  (ne pas faire l'injection sous-cutanée, ou ne pas faire la perfusion) pendant que vous avez l'infection. Il faut décaler la prise de quelques jours ou d'une semaine, jusqu'à ce que l'infection soit réglée.

#### **B. Que faire en cas de rhume ? de mal de ventre ou de mal de tête ?**

Pas de panique. Tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une indigestion ou avoir un mal de tête ! Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté sera prescrit par votre médecin selon le cas, par exemple un antibiotique.

#### **C. Comment m'organiser si je dois subir une opération ?**

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car les anti-TNF $\alpha$  diminuent vos défenses immunitaires et augmentent le risque d'infection, il faudra peut-être interrompre

temporairement votre anti-TNF $\alpha$  quelques semaines avant l'intervention. En cas d'intervention chirurgicale indispensable ou urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions.

#### ***D. Puis-je me faire soigner les dents ?***

Le traitement habituel d'une carie ne demande pas de précaution particulière et est possible pendant votre traitement par anti-TNF $\alpha$ . Pour un détartrage, votre dentiste peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique, de même pour une extraction ou la pose d'un implant. Pour les opérations dentaires plus lourdes (chirurgie), il faut voir avec votre médecin si un arrêt temporaire de l'anti-TNF $\alpha$  avant l'intervention est nécessaire.

#### ***E. Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?***

Oui, tous les vaccins sont possibles et même recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées : c'est le cas du vaccin contre la grippe ou celui contre le pneumocoque. Les seuls vaccins à éviter sont les vaccins « vivants inertes » tels que le vaccin contre la fièvre jaune nécessaire pour voyager dans certains pays ou le BCG contre la tuberculose.

#### ***F. Puis-je aller voir des amis dont le petit garçon est malade ?***

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Évitez cependant d'embrasser une personne malade et de visiter (si vous n'y êtes pas obligé(e)) les services de maladies infectieuses.

### **Mon apparence physique va-t-elle changer ?**

Le traitement n'a aucun impact sur votre physique, aussi bien sur votre poids que sur une éventuelle perte de cheveux.

### **Puis-je voyager pendant mon traitement ?**

Si votre médecin ne s'y oppose pas vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances, une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de désinfectant et de pansements pour vous soigner en cas de blessure. Attention cependant, si vous avez un anti-TNF $\alpha$  en injections sous-cutanées à la maison, il faut respecter la chaîne du froid pour vos anti-TNF $\alpha$ .

Cependant, il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune (obligatoire pour se rendre dans certains pays) et le BCG (tuberculose), ce qui peut limiter les possibilités de voyage : renseignez-vous, auprès de votre médecin, avant votre départ.

Enfin, pensez à renforcer les règles basiques d'hygiène dans les pays non développés (éviter les aliments crus, préférer l'eau en bouteille...) pour éviter les infections du voyageur.

### Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite de votre véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

### Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool tout en respectant les conseils de modération habituels.

### Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde.

### Grossesse et allaitement

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement par anti-TNF $\alpha$  (que vous soyez une femme ou un homme). Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin : toute « fabrication de bébé » (procréation) doit être discutée avec votre médecin, d'autant que certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence, il est aussi déconseillé d'allaiter votre enfant pendant le traitement. Cependant des données rassurantes sont maintenant disponibles : parlez-en avec votre médecin.

Nous espérons que ces informations vous ont aidé.

**Si vous avez des questions, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.**

### Les points clés à retenir :

- Si vous pensez avoir une infection (et en particulier en cas de fièvre à plus de 38°C, toux, brûlures en urinant) il ne faut pas prendre votre anti-TNF $\alpha$  (ne pas faire l'injection sous-cutanée, ou ne pas faire la perfusion) pendant que vous avez l'infection. Parlez-en à votre médecin.
- Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, plaie infectée, boutons sur la peau). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, toute infection doit être rapidement contrôlée pour éviter toute complication.
- Informez votre médecin de toute intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter les risques infectieux.



## Utilisation des anti TNF $\alpha$ dans l'arthrite juvénile idiopathique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Comme dans la PR et la SA de l'adulte, les anti-TNF $\alpha$  ont été testés dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) à l'échelon international.

Ces nouveaux traitements ont bouleversé la prise en charge thérapeutique de nos patients. Les essais ont pu être menés grâce à la « règle pédiatrique », édictée en 1999 par la FDA, obligeant les industries pharmaceutiques à tester les biothérapies chez les enfants atteints d'AJI en parallèle des essais effectués chez l'adulte.

Le premier anti-TNF $\alpha$  à avoir obtenu une AMM pour les AJI d'évolution polyarticulaire résistantes au méthotrexate, a été l'étanercept (ETN), molécule de fusion IgG1 humaine-récepteur soluble p75 du TNF $\alpha$  humain.

Les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ , adalimumab (ADA) et infliximab (IFX) ont également été testés dans les AJI d'évolution polyarticulaire ; l'ADA a obtenu son AMM en 2008. Par contre, les objectifs primaires de l'étude testant l'IFX dans les AJI n'ayant pas été atteints, l'IFX n'a pas d'AMM reconnue en rhumatopédiatrie.

Enfin, les derniers anti-TNF $\alpha$ , golimumab et certolizumab, n'ont pas encore été essayés en rhumatopédiatrie.

### Quelles indications ?

Les indications d'ETN et d'ADA couvrent actuellement les **AJI d'évolution polyarticulaires**, c'est-à-dire les formes polyarticulaires, oligoarticulaires étendues et les formes systémiques devenues polyarticulaires. Les anti-TNF $\alpha$  ne sont actuellement **pas approuvés chez l'enfant dans les autres formes d'AJI (spondylarthropathies juvéniles (jSpA), rhumatismes psoriasiques juvéniles (jPsA)**, même s'ils ont été utilisés avec succès en essais ouverts dans les jSpA réfractaires aux traitements usuels (AINS, et DMARDS dans les formes périphériques) (1, 2). L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  **dans les uvéites chroniques (à oeil blanc) réfractaires** des formes oligo- et polyarticulaires d'AJI et dans les **uvéites aiguës (à oeil rouge) réfractaires** des jSpA, est l'objet de vives controverses et n'est **pas actuellement approuvée chez l'enfant** [voir paragraphes correspondants].

L'IFX a obtenu une AMM pour le traitement des maladies de Crohn sévères de l'enfant à partir de 6 ans, à la suite d'un essai ouvert montrant un bénéfice significatif de ce médicament dans cette indication (3). L'ADA semble également efficace d'après les études ouvertes publiées (4).

Enfin, l'ETN a reçu une AMM pour le traitement des psoriasis en plaques sévères chroniques de l'enfant à partir de 8 ans, également après un essai randomisé contrôlé favorable (5).

## Les preuves d'efficacité des anti-TNF $\alpha$

### Étanercept

#### 1- Dans les AJI d'évolution polyarticulaire rebelles

1a- Dans un essai randomisé contre placebo, l'ETN a fait la preuve de son efficacité dans les AJI d'évolution polyarticulaire réfractaires au méthotrexate ( $\geq 10\text{mg}/\text{m}^2/\text{sem}$ ). Cet essai comportait une phase ouverte de « lead-in » durant 3 mois, où tous les patients étaient traités par ETN, suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras (placebo (Pbo) versus ETN) durant 4 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension (6). L'efficacité d'un traitement dans les AJI était mesurée grâce aux critères ACR Pédi qui comportent 6 variables (1/ EVA globale par le médecin, 2/ EVA globale par le patient ou le parent, 3/ C-HAQ, 4/ Nombre d'arthrites actives, 5/ Nombre d'articulations raides, 6/ VS). L'ACR Pédi30 est l'amélioration  $\geq 30\%$  d'au moins 3 variables sur 6 du score ACR Pédi, avec une aggravation  $\geq 30\%$  d'au plus 1 variable sur 6 (7).

69 patients avec AJI d'évolution polyarticulaire et sévère (durée moyenne d'évolution = 6 ans), ont été inclus. Leurs traitements de fond ont préalablement été interrompus. 51 patients répondeurs ACR Pédi30 (74%) ont été randomisés, 21/26 patients sous Pbo ont rechuté (81%) contre 7/25 sous ETN (28%), soit  $p=0,003$ . Le délai de rechute était de 28j dans le groupe Pbo contre plus de 116j dans le groupe ETN ( $p<0,001$ ). En fin de période randomisée, 20/25 patients avaient un score ACR Pédi30 dans le groupe ETN (80%), contre 9/26 dans le groupe Pbo (35%) (6). Il n'y a pas eu de différence en termes d'effets indésirables entre les 2 groupes (6).

L'ETN a obtenu une AMM dans les AJI d'évolution polyarticulaire réfractaires au MTX en 2000.

Le suivi à long terme des patients de l'étude princeps montre que le niveau d'efficacité d'ETN se maintient à 8 ans (ACR Pédi30 = 40/48 soit 83% et ACR Pédi50 = 36/47 soit 77%) (8-10).

1b- L'étude des registres allemand et hollandais des AJI sous ETN montre aussi un niveau de réponse ACR Pédi30 de 80% à 1 an en bithérapie ETN+MTX (70% en monothérapie d'ETN), et un ACR Pédi70 de plus de 60% (45% en monothérapie d'ETN) pour une exposition de respectivement 1149 patients-année et 436 patients-année (suivis médians respectifs de plus de 8 ans et 2,5 ans) (11, 12).

Dans les registres, le traitement combiné ETN+MTX semble obtenir de meilleurs résultats que la monothérapie ETN dans les AJI réfractaires au MTX, au prix cependant, d'un risque infectieux plus important (11, 12).

Par contre, l'essai ouvert américain de phase IV comparant MTX seul ( $n=197$ ), ETN seul ( $n=103$ ) et ETN+MTX ( $n=294$ ), montre une efficacité comparable entre ETN seul et ETN+MTX à 3 ans (13).

En l'état actuel des connaissances, et tant que la supériorité de l'association ETN+MTX par rapport à la monothérapie ETN n'aura pas été démontrée, nous recommandons la prescription d'ETN seul dans les AJI réfractaires au MTX.

Le traitement précoce des AJI polyarticulaires, par bithérapie ETN+MTX en 1<sup>re</sup> intention, n'est pas recommandé actuellement. L'essai américain en cours «TREAT», apportera des réponses à cette question (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00443430>).

1c- L'effet bénéfique d'ETN a aussi pu s'apprécier (i) sur le plan structural, à 1 an d'évolution, dans les AJI polyarticulaires lors d'une étude ouverte sur 40 AJI (14), (ii) sur la croissance de ces enfants, avec un gain de taille inversement corrélé au degré d'inflammation, indépendamment de la réduction des corticoïdes, et du stade pubertaire (15, 16).

2- Y a-t-il une différence d'efficacité de l'ETN entre les formes oligo-, polyarticulaire et systémique (Maladie de Still de l'enfant) ?

Plusieurs auteurs ont décrit une meilleure efficacité d'ETN dans les formes oligoarticulaires étendues et polyarticulaires (ACR Pédi30 > 80%) que dans les formes systémiques (ACR Pédi30 = 40%) (6, 12, 17-19). L'effet initialement bénéfique d'ETN dans certaines AJI systémiques aurait du mal à se maintenir (20, 21). Des alternatives thérapeutiques sont à l'essai actuellement dans les formes systémiques d'AJI qui, d'après certaines équipes, répondraient mieux aux biothérapies bloquant l'Interleukine-1 (IL-1) ou l'Interleukine-6 (IL-6) (22-25, 67-69).

Rappelons que les formes systémiques sont hétérogènes et que parmi les formes récidivantes, certaines garderont une activité systémique (fièvre, rash, adénopathies, splénomégalie...), tandis que d'autres deviendront exclusivement articulaires. La place des anti-TNF $\alpha$ , comme celle des anti-IL-1 ou des anti-IL-6 dans les différentes facettes des AJI systémiques reste donc à définir.

Les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas recommandés en traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les AJI systémiques, mais doivent rester une alternative thérapeutique en cas d'échec des agents bloquant l'IL-1 ou l'IL-6.

3- Dans les jSpA

Deux études pilotes ont rapporté l'efficacité d'ETN sur les enthésites et les arthrites des patients (1, 2). Les jPsA n'ont fait l'objet d'aucune étude publiée. Seuls les registres allemand et hollandais rapportent une efficacité d'ETN proche de 80% en ACR Pédi30 dans 11 et 8 jPsA respectivement (11, 12). L'ETN est actuellement testé en essai ouvert sur une large cohorte de jSpA et de jPsA internationale (essai CLIPPER <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00962741>). Notre expérience des anti-TNF $\alpha$  dans les jSpA et les jPsA rebelles aux AINS +/- DMARDs est aussi favorable que celles des rhumatologues adultes ; bien que n'ayant pas encore d'AMM dans ces indications, les anti-TNF $\alpha$  représentent une alternative thérapeutique en cas de jSpA ou jPsA réfractaire.

4- Dans les **uvéites antérieures chroniques et réfractaires des AJI**, le rôle d'ETN est vivement débattu (26-31).

L'efficacité d'ETN a été testée en essai pilote randomisé contre Pbo chez 12 AJI (à l'exclusion des jSpA et jPsA) sur 6 mois. Cet essai n'a pas montré d'avantage du groupe traité par rapport au groupe Pbo (32).

Un autre essai ouvert a comparé dans la même indication ETN et IFX chez 45 AJI (dont 3 jSpA) sur 24 mois, et a conclu à la supériorité d'IFX (33) ; des conclusions similaires émanent du travail rétrospectif de l'équipe de Hambourg et de Toronto (28, 34).

La place d'ETN dans le **traitement des récurrences d'uvéite aiguë des jSpA** n'a pas été abordée jusqu'à présent. En revanche, il ressort de la littérature adulte qu'ETN n'est pas efficace dans la prévention des récurrences d'uvéites aiguës des SpA, et pourrait même induire la survenue de poussées d'uvéites (30, 35, voir paragraphe tolérance-effets paradoxaux).

En résumé, l'ETN n'est recommandé ni dans le traitement des uvéites chroniques, ni dans celui des uvéites aiguës.

### Adalimumab

1- Dans un essai randomisé contre Pbo, l'ADA a fait la preuve de son efficacité dans les **AJI d'évolution polyarticulaire** à partir de 4 ans, associé ou non au MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem). Cet essai comportait une phase ouverte de « lead-in » durant 4 mois, où tous les patients étaient traités par ADA (24 mg/m<sup>2</sup>/2sem), suivie d'une phase de randomisation des répondeurs ACR Pédi30 en 2 bras (Pbo ±MTX versus ADA ±MTX) durant 32 mois ou jusqu'à la première rechute, puis une phase ouverte d'extension où la dose d'ADA était de 20mg/2sem pour des poids < 30kg et de 40mg/2sem pour des poids ≥ 30kg (36).

171 patients avec AJI ont été inclus. 144 patients répondeurs ACR Pédi30 ont été randomisés ADA contre Pbo, 74% sans MTX et 94% avec MTX. Parmi les patients sans MTX, 71% des patients sous Pbo ont rechuté versus 43% dans le groupe ADA. Parmi les patients sous MTX, 65% des patients dans le groupe Pbo ont rechuté, contre 37% dans le groupe ADA (p<0,05 avec ou sans MTX).

À l'issue de la phase de randomisation, les scores ACR Pédi30 du groupe ADA sans et avec MTX étaient respectivement de 57% (NS) et 63% (p=0,03) contre 32 et 38% dans le groupe Pbo. À noter, 63% des patients sous ADA+MTX atteignaient un score ACR Pédi70, contre 47% sous ADA seul. À 2 ans, le niveau de réponse à l'ADA était inchangé. Il n'y a pas eu de différence en terme d'effets indésirables entre les groupes ADA et Pbo (36).

À la suite de cet essai, ADA a obtenu une AMM en Europe en 2008 dans les AJI réfractaires à partir de 13 ans pour des poids ≥ 30kg.

2- Dans les **uvéites réfractaires associées aux AJI**, l'utilisation d'ADA repose sur plusieurs études ouvertes qui concluent à l'efficacité d'ADA dans cette indication (37-39).

## Infliximab

1- L'étude pilote prospective et ouverte de Gerloni et al suggérait qu'IFX était efficace dans les **AJI réfractaires** (40). 24 AJI résistantes au MTX avaient été traitées en ouvert par IFX 3mg/kg S0, S2, S6 puis/2mois en association au MTX en sous-cutané pendant plus d'1 an. L'efficacité a été évaluée à 1 an atteignant 87% des patients en ACR20.

Cette étude a été suivie d'un essai randomisé contrôlé sur 122 AJI d'évolution polyarticulaire en échec de MTX, d'âge supérieur ou égal à 4 ans. Dans une première phase de 14 semaines randomisée, les patients ont reçu en aveugle soit IFX 3mg/kg, soit du Pbo. Les patients en poussée d'arthrite durant la phase 1 passaient directement en phase ouverte d'extension. Dans la phase 2 de 30 semaines, le Pbo était remplacé par IFX 6mg/kg.

A la fin de la phase 1, une tendance à l'amélioration sous IFX 3 mg/kg était notée, mais sans atteindre la significativité (ACR Pédi30 à S14 = 64%). Par contre, l'efficacité jugée sur les critères ACR Pédi30 à 1 an devenait significative (73%) (41).

Même si cet essai négatif n'a pas permis d'obtenir une AMM pour l'IFX dans les AJI, il permet de montrer que les effets bénéfiques d'IFX à 3mg/kg sont tardifs (> 16 sem). De plus, les études PK/PD montraient l'élimination totale de l'IFX à 3mg/kg avant renouvellement de l'injection, prouvant que le dosage 3mg/kg est insuffisant chez l'enfant.

Selon nous, l'IFX garde une place dans l'arsenal thérapeutique anti-TNF $\alpha$  chez l'enfant, en particulier

- lorsque la compliance au traitement est jugée aléatoire et difficile, notamment du fait de problèmes socio-économiques ou psychologiques
- en cas d'AJI réfractaire à un 1<sup>er</sup> anti-TNF $\alpha$  (42),
- en cas d'AJI avec uvéite compromettant le pronostic visuel et nécessitant un traitement d'urgence (l'IFX est l'anti-TNF $\alpha$  monoclonal le plus rapide d'action et le plus flexible en terme de dosages chez l'enfant). De nombreuses publications ont montré la supériorité des anti-TNF $\alpha$  monoclonaux, IFX et ADA, par rapport à ETN, dans le traitement des uvéites d'AJI (33, 34, 39). L'expérience de l'équipe de Florence (Italie) soulève des inquiétudes vis-à-vis de l'efficacité au long terme d'IFX dans les uvéites réfractaires d'AJI, avec un taux de rémission complète initiale oculaire et articulaire de 13/15 enfants et un taux de rechute à 30 mois de 100% (13/13) malgré la poursuite du traitement (43).

2- Dans les uvéites résistantes au traitement local ou fortement cortico-dépendantes associées aux AJI, l'IFX testé en études ouvertes a souvent donné d'excellents résultats (33, 44-46). En l'absence d'essai contrôlé, l'IFX garde donc une place de premier ordre dans le traitement des uvéites réfractaires des AJI.

## La tolérance des anti-TNF $\alpha$

L'étude des effets indésirables des anti-TNF $\alpha$  en Rhumatologie Pédiatrique repose sur les phases d'extension des essais pivots et sur les données des registres nationaux. La majorité des effets indésirables sous anti-TNF $\alpha$  est de faible gravité, réversible malgré la poursuite du traitement et survient dans les 18 premiers mois de traitement.

La bonne tolérance à court terme d'ETN, d'IFX et d'ADA se maintient à long terme (8-12, 42).

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir :

### 1- effets immédiats

- **réaction à l'injection** : fréquente chez l'enfant (30-40% pour ETN ; davantage pour ADA) (12, 36), on recommande d'attendre le réchauffement du produit sorti du frigidaire (30 minutes à température ambiante avant injection), de poser de l'EMLA 1 heure avant l'injection, en cas de douleur persistante d'appliquer un poche glacée 10 minutes avant l'injection, en cas de réaction locale très inflammatoire d'appliquer un dermo-corticoïde localement.

Les réactions au site d'injection tendent à disparaître spontanément en moins de 2 mois et ne sont que très rarement responsables d'un arrêt de traitement.

Pour l'IFX, il y a eu plus de réactions à l'injection avec la dose 3 mg/kg versus 6 mg/kg (35% vs 17%) et plus d'anticorps anti-IFX (38% vs 12%) (41). L'immunisation anti-ETN, anti-IFX, anti-ADA est fréquente (surtout avec IFX, étant donné sa nature chimérique homme-souris) et peut être sans conséquence, ou responsable d'une réaction allergique, ou responsable d'une baisse d'activité de l'anti-TNF $\alpha$ . L'association du MTX à l'anti-TNF $\alpha$  diminue (mais n'élimine pas) le risque d'immunisation.

- céphalées (20%)
- troubles digestifs (20%)
- rash (10%).

### 2- effets à distance

#### • infections

- augmentation du risque d'infection des VAS (35% : otites, angines, bronchites) (11, 12)
- augmentation du risque d'infection bactérienne sévère à germes communs (notamment pulmonaire, cutanée, musculaire avec un niveau d'exposition ajusté = 0,03 événement/patients-année pour ETN), sans accroissement de risque avec le temps ; risque d'infection grave plus important avec les anticorps monoclonaux ADA et IFX qu'avec ETN (11, 12, 47)
- augmentation du risque de tuberculose, surtout sous anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (IFX et ADA) chez les adultes, 2 cas rapportés pour les AJI (12, 41)
- augmentation du risque d'infection opportuniste (48)
- augmentation du risque d'infection grave à VZV (49)
- des cas d'atteintes infectieuses intra-oculaires sous ETN ont été répertoriés chez des

patients souffrant d'uvéite associée à une AJI, rappelant la nécessité d'un suivi ophtalmologique rigoureux sous anti-TNF $\alpha$  (50).

- **cancers**

- une alerte récente de la FDA a été lancée sur le possible lien entre traitements anti-TNF $\alpha$  et survenue de cancers chez 48 patients sous anti-TNF $\alpha$ . L'analyse des cas montre qu'il s'agit en majorité d'enfants suivis pour maladie de Crohn, ayant reçu en cotraitement IFX et Azathioprine.

Il convient d'être particulièrement prudent chez les enfants très immunosupprimés avant et/ou pendant l'instauration d'un traitement anti-TNF $\alpha$  (51).

- 3 cas ont également été signalés dans le registre allemand des AJI sous ETN. Les 3 cas recevaient une association MTX+ETN (11). En revanche, aucun cas n'a été déclaré dans la phase d'extension de l'étude américaine (318 patient années) et dans le registre hollandais (436 patient années) (10, 12).

- une étude préliminaire montre pour la première fois que le taux de cancers (plus fréquemment des lymphomes) chez l'enfant atteint d'AJI est supérieur à celui de la population pédiatrique saine. De plus, il n'y aurait pas de surcroît de cancers chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  (52).

- **effets paradoxaux**

- maladie de Crohn sous ETN (0,2-4%) (11, 12, 49, 53, 54) ; l'ETN est déconseillé dans le traitement des maladies de Crohn

- uvéites aiguës et chroniques sous ETN : absence de prévention des récurrences d'uvéites, suspicion d'effet inducteur d'uvéite. La fréquence de survenue d'uvéites tout particulièrement sous ETN, soit *de novo*, soit en rechute, a conduit certains auteurs, comme dans la littérature adulte, à évoquer un possible lien de causalité entre ETN et uvéites dans les AJI (26-35, 55).

En définitive, l'ensemble des données actuellement publiées va contre le choix d'ETN comme anti-TNF $\alpha$  dans le traitement des uvéites chroniques et probablement aiguës d'AJI. La question du remplacement de l'ETN par des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  en cas d'uvéite de novo ou de récurrence d'uvéite sous ETN est encore controversée et le choix dépendra essentiellement du degré de gravité et de la fréquence des récurrences de l'uvéite (26-35).

- psoriasis induits ou non par ETN : de nombreux cas de psoriasis ou de lésions psoriasiformes ont été rapportés chez les adultes sous traitement par anti-TNF $\alpha$  (ETN, ADA, et IFX) (56). Cela a également été décrit dans les AJI (57). Comme dans la survenue d'uvéites sous anti-TNF $\alpha$ , l'apparition de lésions psoriasiformes suggère un lien de causalité entre la lésion psoriasiforme et les anti-TNF $\alpha$ . L'indication d'un changement de traitement dépendra essentiellement de l'extension et de la sévérité des lésions cutanées.

- sarcoidose sous IFX et sous ADA (2 cas adultes) (57). L'apparition d'une sarcoidose sous anti-TNF $\alpha$  justifie l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ .

- **démyélinisation, névrite optique, autres manifestations neuropsychiatriques**
  - lésions de la substance blanche en IRM (1 cas/610 patients) justifiant l'arrêt des anti-TNF $\alpha$ , en notant bien que certaines formes d'AJI proches des syndromes auto-inflammatoires peuvent elles-mêmes favoriser la survenue de telles lésions
  - névrite optique (2 cas/610 patients) (11) ; à souligner, la survenue sous ETN prescrit pour des uvéites chroniques réfractaires d'AJI, de cas de névrite optique associée à des signes de hyalite, résolutive à l'arrêt d'ETN, pouvant faire croire à tort à une rechute d'uvéite sous traitement (59). Une névrite optique sous ETN impose l'interruption immédiate d'ETN.
  - céphalées, anxiété, dépression, irritabilité, syndrome d'amplification des douleurs, fatigue, vertige, souvent dose-dépendants (28%) (42).
  
- **maladie auto-immune**
  - lupus systémique (2 cas) (60, 61)
  - glomérulonéphrite pauci-immune (1 cas) (62)
  - thyroïdite d'Hashimoto (1 cas) (61)
  - vascularite leucocytoclasique (adultes) (63)
  - pneumopathie interstitielle (adultes) (63)
  - apparition d'auto-anticorps (environ 20% ; incidence moindre par rapport aux adultes) (61) ; pour l'IFX, plus d'auto-anticorps avec la dose 3 mg/kg que 6 mg/kg (AAN (15% vs 2%), et Ac anti-DNADs (13% vs 0%)) (41).
  
- **fertilité**
  - pour le moment, aucun retentissement des anti-TNF $\alpha$ , administrés dans l'enfance, sur la fertilité n'a été relevé.
  
- **cytopénies**
  - le risque de cytopénies est faible et la conduite à tenir s'appuiera sur les recommandations faites aux patients adultes.

Quelles modalités d'administration ? âge, dose, fréquence, voie ?

## Étanercept

### Âge

L'ETN a obtenu une AMM en 2000 pour des enfants souffrant d'AJI à partir de 4 ans en Europe, 2 ans aux USA.

Chez 25 enfants de moins de 4 ans (hors AMM), l'équipe allemande de Tübingen a rapporté une tolérance d'ETN équivalente à ce qui est décrit pour les enfants de plus de 4 ans (64). Il n'y a pas eu pour le moment de modification d'AMM en Europe.

### Dose, fréquence

La dose autorisée est de 0,4mg/kg x2/sem ou 0,8mg/kg/sem, après la publication de résultats équivalents dans les AJI avec les 2 modalités de traitement (65).

À la suite d'une publication de 2001 (66), certains praticiens ont doublé les doses d'ETN (soit 0,8mg/kg x2/sem) devant une réponse partielle des AJI systémiques aux doses d'ETN autorisées. Les résultats ultérieurs n'ont pas montré d'efficacité des doses élevées d'ETN dans les formes systémiques d'AJI (42). Il n'est donc pas recommandé d'augmenter les doses d'ETN dans l'ensemble des AJI.

#### Voie d'administration

Sous-cutanée

### **Adalimumab**

Efficacité prouvée en combinaison thérapeutique avec MTX (10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem)

#### Âge

L'ADA a obtenu une AMM en 2008 pour des enfants souffrant d'AJI réfractaire à partir de 13 ans en Europe, et 4 ans aux USA.

#### Dose, fréquence

La dose autorisée en Europe est de 40 mg/2sem pour un poids  $\geq$  30kg, et aux USA de 20 mg/2sem pour un poids < 30kg, et de 40 mg/2sem pour un poids  $\geq$  30kg.

#### Voie d'administration

Sous-cutanée

### **Infliximab**

L'IFX n'a pas obtenu d'AMM dans les AJI. Cependant, il peut être indiqué dans certaines circonstances (voir paragraphe indications).

#### Âge, doses, fréquence, voie d'administration

L'essai international portant sur des enfants d'au moins 4 ans avec AJI polyarticulaire réfractaire, est en faveur du dosage d'IFX à 6 mg/kg/perfusion S0, S2, S6 puis tous les 2 mois en association avec MTX 10-15 mg/m<sup>2</sup>/sem (41), voie intra-veineuse en milieu hospitalier. On fera précéder la perfusion d'IFX d'un traitement anti-allergique à base de corticoïdes dans la plupart des cas.

En cas d'intolérance pendant la perfusion, on peut allonger la durée de perfusion, voire administrer des traitements anti-allergiques si besoin. Une surveillance de 2 heures après la fin de la perfusion est nécessaire.

À noter, l'émergence d'un taux significativement plus élevé d'anticorps antiIFX, d'auto-anticorps et d'accidents allergiques avec le dosage d'IFX à 3 mg/kg qu'avec 6 mg/kg (41).

### Quelles modalités d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ chez des AJI en rémission complète?

La plupart des médecins continuent le traitement anti-TNF $\alpha$  de leurs patients AJI en rémission complète sous anti-TNF $\alpha$  pendant une année supplémentaire, puis tentent un arrêt souvent progressif du traitement sans qu'il y ait de consensus sur la « meilleure » manière de faire pour éviter une rechute (42).

### Quel bilan préthérapeutique ?

Examen clinique soigneux comportant

- 1- un interrogatoire à la recherche des **contre-indications** (infections latentes tuberculeuse, contagé varicelleux...), infections chroniques, infections récurrentes, infections aiguës (foyers ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, dentaires), d'ATCD personnels de cancer, de démyélinisation, d'interaction médicamenteuse néfaste) et/ou précautions d'emploi (neutropénie, lymphopénie...)
- 2- une vérification **des vaccinations** avec mise à jour ; la vaccination **anti-pneumocoque** sera systématique chez l'enfant; en l'absence d'ATCD de **varicelle** déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet (le traitement anti-TNF $\alpha$  ne devra être initié qu'après un délai minimal de 3 semaines après le vaccin vivant atténué). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront être avertis de la conduite à tenir en cas de contagé varicelleux.
- 3- un examen physique complet recherchant des contre-indications au traitement anti-TNF $\alpha$  et évaluant le degré d'**activité de l'AJI**
- 4- un **bilan biologique** avec NFS, VS, CRP, EPP, urée, créatininémie, bandelette urinaire, ASAT, ALAT et FAN, FR, anti CCP, sérologies HBV, HCV, HIV avec accord parental
- 5- un **Tubertest®5UI** en intradermique ; lecture entre H48 et H72 ; IdR positive
  - (i) si induration > 5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés
  - (ii) si induration > 10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du Tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un Quantiféron® ou d'un T-Spot TB® (attention aux problèmes de remboursement)
- 6- chez les adolescents, la question de la **contraception** doit impérativement être abordée, d'autant que ces patients sont souvent co-traités par le MTX
- 7- une évaluation **ophtalmologique** préthérapeutique indispensable
- 8- un bilan **radiographique** des articulations atteintes et des poumons de face.

### Comment évaluer la réponse au traitement en Rhumatologie Pédiatrique ?

- L'efficacité d'un traitement se juge sur les critères ACR Pédi30, 50, 70, 90, 100 (7).
- La vérification du degré de tolérance du traitement comprend la recherche de tout effet indésirable sous traitement, en particulier, les infections, de fréquence clairement augmentée sous anti-TNF $\alpha$  et les cancers, surtout dans les 1ers mois de traitement.

- Le rythme des visites est habituellement d'une consultation à 1 mois du début des anti-TNF $\alpha$ , puis tous les 3 mois et tous les 6 mois en fonction de la rapidité d'induction d'une rémission chez le patient.

## Références

1. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2055-61
2. Tse SML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-Tumor Necrosis Factor- Blockade in the Treatment of Juvenile Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005;52:2103-8.
3. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, *et al.* Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterol* 2007;132:1167-70.
4. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, *et al.* Retrospective evaluation of the safety and effect of Adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3042-9.
5. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, *et al.* Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, *et al.* Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
7. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, *et al.* Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
8. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, *et al.* Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
9. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, *et al.* Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94.
10. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, *et al.* Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-1504.
11. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, *et al.* Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25.
12. Prince FH, Twilt M, Ten Cate R, *et al.* Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41.
13. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, *et al.* Long-Term Safety and Effectiveness of Etanercept in Children With Selected Categories of JIA. *Arthritis Rheum* 2009;60:2794-2804.
14. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, *et al.* Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
15. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, *et al.* Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1044-9.
16. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, *et al.* Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2481-85.
17. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, *et al.* Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-1101
18. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, *et al.* The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44.
19. Kimura Y, Pinho P, Walco G, *et al.* Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:935-42.
20. Russo RA, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:723-6.
21. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic JIA treated with antiTNF agents. *J Rheumatol* 2009;36:1078-82.
22. Pascual V, Allantaz F, Arce E, *et al.* Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
23. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, *et al.* The pattern of response to antiIL-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset JIA. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.

24. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.
25. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
26. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-5.
27. Reiff A. Long-term outcome of etanercept therapy in children with treatment-refractory uveitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2079-80.
28. Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34:1146-50.
29. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87:925.
30. Cobo-Ibanez T, del Carmen Ordonez M, Munoz-Fernandez S, et al. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatol* 2008;47:731-2.
31. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:226-9.
32. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebocontrolled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:18-23.
33. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:548-50.
34. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al. Tumour necrosis factor-a inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatol* 2006;45:982-89.
35. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of TNF-blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis : a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631-4
36. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
37. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman T. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149:572-5.
38. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatol* 2008;47:339-44.
39. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-24.
40. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti Tumor Necrosis Factor-a monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory JIA. *Arthritis Rheum* 2005;52:548-53.
41. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3096-3106.
42. Pain CE, McCann LJ. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics* 2009;3:127-139.
43. Simonini G, Zannin ME, Caputo R, et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatol* 2008;47:1510-4.
44. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, et al. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:461-8.
45. Mangge H, Heinzl B, Grubbauer HM, et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol Int* 2003;23:258-61.
46. Wright T, Cron RQ. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist II: uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:205-10.
47. Morishita K, Petty R, Cairns R, et al. Serious musculoskeletal infections in children receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a case series. *Clin Rheumatol* 2010;29:677-81.
48. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.

49. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, *et al.* Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
50. Arriola-Villalobos P, Diaz-Valle D, Alexandre-Alba N, *et al.* Bilateral Candida chorioretinitis following etanercept treatment for hidradenitis suppurativa. *Eye* 2008;22:599-600.
51. Cron RQ, Beukelman T. Guilt by association - what is the true risk of malignancy in children treated with etanercept for JIA? *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:23.
52. Harrison M, Cummins C, Horneff G, *et al.* Cancer risk in juvenile arthritis patients exposed to etanercept : results from three observational cohorts. EULAR 2010, Congrès Rome, Italie. Abstr. OP0274.
53. Ruemmele FM, Prieur AM, Talbotec C, *et al.* Development of Crohn disease during anti-TNF-alpha therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:203-6.
54. Dallochio A, Canioni D, Ruemmele F, *et al.* Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatol* 2010;49:1694-98.
55. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol* 2005;44:1008-11.
56. Wollina U, Hansel G, Koch A, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.
57. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, *et al.* Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1259.
58. Dhaille F, Viseux V, Caudron A, *et al.* Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment : report of two cases. *Dermatology* 2010;220:234-7.
59. Tauber T, Turetz J, Barash J, *et al.* Optic neuritis associated with etanercept therapy for JIA. *J AAPOS* 2006;10:26-9.
60. Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R. Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2503-04.
61. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsis P, *et al.* The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. *Cytokine* 2008;42:293-7.
62. Mene P, Franeta AJ, Conti G, *et al.* Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:91-3.
63. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine(Baltimore)* 2007;86:242-51.
64. Tzaribachev N, Kuemmerle-Deschner J, Eichner M, *et al.* Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years. *Rheumatol Int* 2008;28:1031-4.
65. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, *et al.* Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:704-5.
66. Takei S, Groh D, Bernstein B, *et al.* Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1677-80.
67. Essai ANAJIS. Consultable à l'adresse : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00339157>.
68. Essai,  $\beta$  specific1. Consultable à l'adresse : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886769>.
69. Essai TENDER. Consultable à l'adresse : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00642460>.



## Utilisation des anti-TNF $\alpha$ autres indications

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Alors que les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas indiqués dans le lupus érythémateux disséminé et se sont avérés inefficaces dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, ils peuvent avoir un intérêt dans les formes réfractaires de certaines maladies autoimmunes (poly- ou dermatomyosite...), de vascularites primitives ou secondaires, de certaines pathologies inflammatoires chroniques (sarcoïdose, maladie de Still...) ou auto-inflammatoires (TRAPS), en ayant par ailleurs à l'esprit que certaines d'entre elles peuvent constituer des effets secondaires à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  dans ses indications principales (voir fiche « réactions paradoxales »). Leur utilité est également soulignée dans les syndromes de chevauchement ou les associations de maladies autoimmunes, notamment celles dont les manifestations articulaires sont au premier plan comme c'est souvent le cas dans le rhupus (association PR et lupus).

Dans la plupart des cas, les anti-TNF $\alpha$  sont proposés au mieux en 2<sup>ème</sup> ligne après échec de la corticothérapie et/ou d'un immunosuppresseur non spécifique.

### Maladies auto-immunes

Les antagonistes du TNF $\alpha$  pourraient avoir un intérêt dans certaines connectivites comme les myosites.

#### Lupus érythémateux disséminé (LED)

Le TNF $\alpha$  joue un rôle dans la genèse des lésions tissulaires lupiques notamment rénales. L'infliximab a donc été proposé aux LED compliqués de glomérulonéphrite résistante aux glucocorticoïdes et à plusieurs immunosuppresseurs. **En dépit d'une augmentation des titres d'anti-ADN et d'anti-cardiolipine, en règle transitoire, aucune poussée de la maladie n'a été observée dans plusieurs séries dont la plupart sont toutefois issues de la même équipe (1-4).**

**Au contraire, l'infliximab administré en cure courte (en règle 4 perfusions) a permis une réduction de l'activité de la maladie selon l'indice SLEDAI, un contrôle de l'atteinte articulaire et une nette diminution de la protéinurie. La tolérance était satisfaisante sauf en cas de traitement prolongé.** Dans la mesure où les anti-TNF $\alpha$  n'ont pas d'intérêt démontré dans l'atteinte rénale du lupus, leur utilisation dans le lupus ne peut pas être conseillée actuellement en dehors des associations PR/lupus avec manifestations rebelles aux traitements classiques.

#### Myosites inflammatoires idiopathiques

**Des taux élevés d'ARNm du TNF $\alpha$  ont été mis en évidence dans le tissu musculaire de patients atteints de myosite, y compris la forme à inclusions. Les analyses immuno-**

histochimiques ont ainsi détecté une forte expression de la cytokine dans les macrophages, l'endomysium et le périomyosium. En outre, des taux sériques élevés de ses récepteurs solubles ont été mesurés dans les formes actives (5). Enfin, une association d'un polymorphisme génétique du TNF $\alpha$  avec les dermatomyosites a été identifiée.

Dans la myosite à inclusions, l'impact de l'éta nercept sur la symptomatologie n'est pas convaincante (6). Dans les autres formes de myosite, plusieurs publications d'observations suggèrent l'efficacité de l'éta nercept et de l'infliximab (3-10 mg/kg).

Toutefois, dans plusieurs séries, les résultats sont contrastés. Les effets semblent plus marqués dans la polymyosite avec une amélioration parfois prolongée de l'asthénie et de la force musculaire, que dans la dermatomyosite où des aggravations du tableau clinique ont été observées (7-10).

En outre, en cas d'efficacité, celle-ci est souvent partielle et transitoire (3-4 mois), qu'il s'agisse de formes récentes ou avérées, résistantes aux immunosuppresseurs classiques. Il s'agirait donc avant tout d'un traitement inducteur, proposé en complément d'un immunosuppresseur classique, qui pourrait être utile à un sous-groupe de malades atteints de polymyosite. Actuellement, aucun facteur prédictif de réponse n'a été clairement identifié, si ce n'est peut être une forte élévation des CPK avant traitement dans une étude (8).

### **Sclérodémie systémique**

L'effet bénéfique des anti-TNF $\alpha$  dans des modèles expérimentaux de fibrose pulmonaire, entité qui a des similitudes avec la fibrose de la sclérodémie, a incité à leur évaluation dans cette pathologie.

Dans une étude ouverte portant sur 16 malades atteints de sclérodémie systémique caractérisée par une atteinte cutanée diffuse évolutive, d'installation relativement récente, suivis pendant 6 mois, l'infliximab administré à la dose de 5 mg/kg en monothérapie a peu d'impact sur l'atteinte cutanée. Toutefois, une tendance à une amélioration transitoire ou à une stabilisation du score cutané de Rodnan modifié ainsi qu'une diminution des taux sériques de marqueurs impliqués dans la formation de la fibrose ont été mises en évidence. Un grand nombre de réactions à la perfusion a été noté, limitant l'évaluation de l'efficacité (11).

En revanche, des résultats encourageants, principalement sur l'atteinte articulaire, ont été obtenus avec l'éta nercept dans 2 séries de malades dont une constituée de syndromes de chevauchement polyarthrite/sclérodémie, sans toutefois d'influence significative sur les atteintes articulaire et pulmonaire (12).

## Vascularites primitives

### Vascularites des gros vaisseaux

#### Artérite à cellules géantes de Horton

Une forte expression du TNF $\alpha$  a été mise en évidence dans les macrophages et les cellules géantes qui infiltrent la paroi vasculaire ainsi qu'à proximité de la limitante élastique interne. Elle est corrélée au degré d'inflammation systémique (13). Quelques observations ont montré une efficacité des 3 anti-TNF $\alpha$  lorsqu'ils sont utilisés en cas de résistance à la corticothérapie, de corticodépendance ou dans des formes compliquées (névrite optique ischémique...).

En revanche, dans un essai contrôlé versus placebo, ayant évalué l'intérêt de l'infliximab (5 mg/kg) comme traitement d'entretien dans des artérites récemment diagnostiquées, en rémission sous glucocorticoïdes, les résultats sont négatifs, l'adjonction de l'anti-TNF $\alpha$  ne permettant pas de prévenir davantage les rechutes sur une période de 6 mois et de réduire la dose cumulée de glucocorticoïdes dans cette file active de 44 patients (14).

Des résultats similaires ont été observés dans la pseudo-polyarthrite rhizomélisque dans le cadre d'un essai randomisé, contrôlé contre placebo, portant sur 51 malades suivis pendant 1 an (15). Cependant, un essai contrôlé de l'étaNERCEPT dans la maladie de Horton suggère une épargne cortisonique chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . L'adalimumab est en cours d'évaluation dans cette pathologie (essai HECTHOR). En attente de ces études en cours, l'intérêt des anti-TNF $\alpha$  semble restreint aux formes avérées résistantes à la corticothérapie de maladie de Horton ou de pseudo-polyarthrite rhizomélisque (16).

#### Maladie de Takayasu.

Le TNF $\alpha$  joue un rôle essentiel dans la genèse de cette vascularite granulomateuse. Son niveau d'expression est élevé dans les cellules mononucléées du sang périphérique et notamment les lymphocytes T CD8+. Outre plusieurs cas cliniques isolés (dont 1 seule observation publiée avec l'adalimumab), 2 séries de 25 et 15 malades atteints d'artérite de Takayasu corticodépendante, réfractaire à au moins 2 immunosuppresseurs ont mis en exergue l'efficacité de l'étaNERCEPT et surtout de l'infliximab (5 mg/kg) dans cette pathologie, en induisant une rémission dans 90% des cas. Celle-ci était totale dans 60% des cas, conduisant à l'arrêt de la corticothérapie voire de l'immunosuppresseur associé (50% des cas). Toutefois, l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  se traduit par des rechutes fréquentes rapidement contrôlées après la réintroduction de l'anti-TNF $\alpha$  (17, 18).

### Vascularites des petits vaisseaux médiées par les ANCA

Le rôle du TNF $\alpha$  dans la pathogénie des vascularites à ANCA est bien démontré. Les taux de TNF $\alpha$  et de récepteurs du TNF $\alpha$  sont élevés à la fois dans la circulation et au niveau des tissus lésés. Le TNF $\alpha$  est responsable d'une pré-activation des polynucléaires neutrophiles (PN) à l'origine d'une translocation à la membrane de la PR3 et de la MPO qui

se lie aux ANCA circulants. Cette liaison engendre d'une part une dégranulation des PN et d'autre part une phagocytose des PN par les macrophages, phénomènes à l'origine d'une libération de TNF $\alpha$  et de médiateurs qui induisent des lésions endothéliales.

Le TNF $\alpha$  est donc impliqué dans la phase initiale de la maladie mais aussi dans son entretien justifiant l'utilisation de molécules bloquant son action. À ce titre, les effets bénéfiques d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  ont été démontrés dans un modèle animal de vascularite autoimmune avec un impact sur les atteintes rénale et pulmonaire ainsi que sur la formation des granulomes (19).

En dépit d'un rationnel solide, les résultats cliniques sont mitigés pour l'infliximab qui n'a été évalué que dans des études ouvertes et décevantes pour l'éta nercept au travers d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, menée chez 180 malades atteints de maladie de Wegener active (BVAS > 3), limitée ou sévère (70%) (20). Dans cette étude, l'adjonction de l'éta nercept (25 mg SC 2 fois par semaine) au traitement standard (glucocorticoïdes + immunosuppresseur [MTX ou cyclophosphamide selon la forme] n' a pas d'influence sur le taux de rémission (70% vs 75% sous placebo), sur le maintien (> 6 mois) d'un bas niveau d'activité (BVAS < 3) ou d'une rémission (BVAS = 0) et sur le nombre de poussées sur la période de traitement de 2 ans, quelle que soit la forme de la maladie (limitée/sévère, récente/ancienne...). L'éta nercept semble dénué d'intérêt dans les traitements d'induction et d'entretien de cette maladie granulomateuse.

S'agissant des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  pour lesquels nous ne disposons pas d'études contrôlées, les résultats sont plus encourageants. Même si l'administration de l'infliximab dans quelques cas s'est soldée par un échec (21), quelques séries et cas isolés montrent l'intérêt de l'infliximab (5 mg/kg > 3 mg/kg), souvent proposé en cure courte (4 perfusions), chez les patients ayant une maladie de Wegener ou une polyangéite microscopique résistante à une association corticothérapie par voie générale et immunosuppresseur (notamment cyclophosphamide) (22-24).

Bien que l'adjonction de l'infliximab ou de l'adalimumab au traitement standard chez des malades ayant une première poussée de vascularite ou une rechute ne modifie pas le taux de rémission, la réponse semble plus rapide et permet ainsi une épargne cortisonique (25, 26).

D'autre part, son administration chez des malades ayant encore une maladie active malgré le traitement combinant corticothérapie et cyclophosphamide permet d'induire une rémission dans une forte proportion (90%) de cas (27). Outre un effet bénéfique sur les formes systémiques, l'infliximab a montré son intérêt dans le contrôle de certaines manifestations plus rares (sclérite nécrosante, méningite...) de la maladie de Wegener.

Enfin, des cas isolés suggèrent l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans le syndrome de Churg et Strauss réfractaire aux immunosuppresseurs (28). L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en complément du traitement classique par corticoïdes et cyclophosphamide s'est traduite par une augmentation de l'incidence des infections sévères mais aussi et surtout des

cancers solides, notamment dans l'étude WGET (29).

En conclusion, le profil efficacité/tolérance de l'éтанercept ne semble pas favorable dans les vascularites à ANCA. Celui des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  reste à préciser, notamment chez des sous-groupes de malades, en sachant que par ailleurs nous ne disposons d'aucune étude ayant comparé anti-TNF $\alpha$  et traitement conventionnel (intérêt d'épargne du cyclophosphamide ?).

### **Autres vascularites - Maladie de Behçet**

Cette vascularite qui touche les artères et les veines de calibre variable est médiée par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires produites par les monocytes, les lymphocytes T et surtout les polynucléaires neutrophiles. Des taux élevés de TNF $\alpha$  et de ses récepteurs solubles ont été détectés dans la circulation sanguine et les tissus cibles (humeur aqueuse...).

La littérature est particulièrement riche en observations isolées, séries de malades et études ouvertes où les anti-TNF $\alpha$ , principalement l'infliximab, ont été administrés à des malades ayant une maladie résistante aux traitements classiques. L'infliximab administré à la dose de 5 mg/kg permet un contrôle rapide des différentes manifestations de la maladie, qu'il s'agisse des ulcérations buccales et génitales (30), des arthrites, des manifestations oculaires (environ 70 cas) (31-35), intestinales (environ 20 cas) (36) et neuropsychiatriques (environ 20 cas) (37, 38), à un moindre degré de l'atteinte vasculaire (cas anecdotiques : anévrisme de l'artère pulmonaire, de thromboses, de MAGIC syndrome...).

La rémission est observée dans 90% des cas ; elle est complète dans 75% des cas et peut être prolongée sous traitement voire à l'arrêt de celui-ci. L'éтанercept a montré son efficacité sur l'atteinte articulaire et surtout les ulcérations buccales dans le cadre de la seule étude contrôlée menée chez 40 patients (39).

C'est surtout l'infliximab qui a montré son intérêt dans les atteintes oculaires, digestives et neurologiques. Dans le cadre de l'atteinte du segment postérieur de l'oeil (uvéite postérieure, vascularite rétinienne), l'infliximab permet un contrôle rapide (régression de l'inflammation oculaire dans les 24h suivant la perfusion) des épisodes aigus et prévient plus efficacement les rechutes que les immunosuppresseurs classiques (ciclosporine, azathioprine) (40).

Ces observations ont conduit Sfrikakis et al à recommander l'utilisation de l'infliximab en première ligne dans cette seule indication, sans précision toutefois sur la durée de traitement et le schéma d'administration.

Dans les autres formes de la maladie, l'infliximab peut être proposé en cas d'échec des traitements classiques (41). Quelques observations singulières suggèrent également l'efficacité de l'adalimumab, même après échec/échappement à l'infliximab ou l'éтанercept (42).

Les anti-TNF $\alpha$  ont montré leur efficacité dans d'autres affections à médiation neutrophilique comme le pyoderma gangrenosum et le syndrome de Sweet. La tolérance est comparable à celle observée dans la PR. Plus spécifiquement, il n'a pas été observé d'exacerbation de l'atteinte neurologique et des événements thrombotiques.

### Sarcoïdose

Bien que des sarcoïdoses induites par les anti-TNF $\alpha$  (le plus souvent l'éta nercept) aient été rapportées (cf. fiche « Intolérance systémique et réactions cutanées »), les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  ont démontré leur intérêt dans les formes réfractaires de la maladie. Cette pathologie relève d'un processus immunologique à médiation cellulaire de type TH1 lié à l'activation des lymphocytes T CD4+ sécrétant de grandes quantités de TNF $\alpha$  responsable de l'activation des macrophages et de la formation des granulomes, caractéristique de la phase initiale de la maladie. Des taux élevés de TNF $\alpha$  sont produits par les macrophages alvéolaires. Le TNF $\alpha$  semble également jouer un rôle dans l'entretien de la maladie.

L'éta nercept n'est efficace ni dans la sarcoïdose pulmonaire chronique rebelle aux traitements classiques (43), ni sur l'uvéite postérieure chronique (44). En revanche, l'infliximab est incapable d'induire une rémission partielle ou complète dans les formes systémiques et viscérales. La réponse est rapide, dès la 2<sup>ème</sup> semaine et peut être prolongée (recul de plus de 3 ans). L'infliximab peut contrôler les différentes manifestations sévères de la maladie n'ayant pas répondu à la corticothérapie ou aux immunosuppresseurs, qu'il s'agisse de l'atteinte pulmonaire mais aussi des manifestations extra-pulmonaires. Son efficacité est particulièrement bien documentée sur les manifestations pulmonaires chroniques de la maladie résistantes à la corticothérapie avec 2 essais contrôlés de phase II qui objectivent une amélioration significative de la capacité vitale sous infliximab (en règle 5 mg/kg), sans toutefois d'impact sur d'autres paramètres (45).

L'impact de l'infliximab sur la sphère extra-pulmonaire est également bien mis en évidence dans un essai contrôlé (46). Ses effets sont en effet notables sur l'atteinte articulaire (dont la localisation sacro-iliaque), l'atteinte cutanée et notamment des lésions sévères de type lupus pernio (47-49).

Il en est de même sur les formes chroniques d'uvéite (44) et les manifestations neuropsychiatriques (50). D'autres atteintes (hépatopathie, néphropathie tubulo-interstitielle...) semblent également sensibles à l'infliximab. Il a bien entendu tout son intérêt dans les formes associant spondylarthropathie et sarcoïdose. L'expérience avec l'adalimumab est plus modeste, mais ses effets sont également bénéfiques. Le traitement anti-TNF $\alpha$  est bien toléré dans cette indication.

### Maladie de Still de l'adulte

Le rôle du TNF $\alpha$  a été incriminé à la fois dans les formes systémiques de la maladie (taux sériques élevés) et les formes polyarticulaires chroniques proches de la forme polyarticulaire de l'arthrite juvénile idiopathique (taux élevés de TNF $\alpha$  dans le liquide

articulaire et forte expression à la jonction cartilage/pannus).

Plusieurs publications sous formes de cas cliniques ou de 2 petites séries (4 et 6 malades) ont suggéré l'efficacité à la fois de l'éta nercept et de l'infliximab dans les maladies de Still avérées (8 à 10 ans d'ancienneté), actives, résistantes à la corticothérapie et au méthotrexate avec, dans un certain nombre de cas, une rémission prolongée (plus de 2 ans) (51, 52).

Elle a été rapportée dans les 2 formes, systémiques et articulaires, de la pathologie ainsi que dans des cas avec complications (glomérulonéphrite, dysfonction ventriculaire...). Cette efficacité est confirmée dans 2 séries plus importantes (dont 20 cas colligés par le CRI) mais, en dépit d'un délai d'action rapide (1 mois), la réponse est souvent partielle et semble moindre dans les formes systémiques. Des réponses dissociées ont été rapportées. Les anti-TNF $\alpha$  semblent donc constituer une option thérapeutique dans la forme polyarticulaire chronique réfractaire aux thérapeutiques habituelles avec une efficacité qui est toutefois inférieure à celle observée dans la PR ou les SA (53, 54). La tolérance est globalement satisfaisante.

Outre le TNF $\alpha$ , d'autres cytokines semblent intervenir au premier plan dans les mécanismes de la maladie comme l'IL-6 mais aussi l'IL-18 et l'IL-1, ce qui rapproche la maladie de Still des maladies auto-inflammatoires avec une efficacité désormais démontrée des inhibiteurs de l'IL-1.

### Maladies autoinflammatoires

Dans ce cadre, un grand nombre de pathologies (CAPS [Cryopyrin Associated Periodic Syndrome] (syndrome de Muckle-Wells...), fièvre méditerranéenne familiale, syndrome de Schnitzler....) sont désormais des indications à un traitement par antagonistes de l'IL-1bêta (anakinra, canakinumab).

En revanche, le TRAPS (Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor-Associated Periodic Syndrome) constitue une indication de choix à l'éta nercept. Ce syndrome est lié à différentes mutations affectant le gène codant pour le récepteur de type 1 du TNF $\alpha$  (TNFRSF1A), notamment au niveau du site de clivage, aboutissant entre autres à une dysfonction du récepteur soluble et à un défaut de signalisation intra-cellulaire entravant la voie pro-apoptotique.

L'utilisation de l'infliximab n'est toutefois pas recommandée car, non seulement il n'est pas efficace, mais il est susceptible d'entraîner une exacerbation de la maladie (55).

En revanche, plusieurs observations et de petites séries suggèrent un rôle suspensif de l'éta nercept qui permet un contrôle de l'activité de la maladie et du syndrome néphrotique lié à l'amylose AA secondaire à la pathologie, permettant ainsi une certaine épargne cortisonique mais les poussées sont possibles sous ce traitement (56). Il n'est toutefois pas toujours efficace en raison de l'hétérogénéité des mécanismes inhérents à ce syndrome.

## Références

1. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, *et al.* Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-9.
2. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, *et al.* Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:274-9.
3. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:416-21.
4. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, *et al.* Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1451-4.
5. Chevrel G, Granet C, Miossec P. Contribution of tumour necrosis factor alpha and interleukin (IL) 1beta to IL6 production, NF-kappaB nuclear translocation, and class I MHC expression in muscle cells: in vitro regulation with specific cytokine inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1257-62.
6. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, *et al.* Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66(2 Suppl 1):S123-4.
7. Iannone F, Sciosca C, Faloppone PC, *et al.* Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol* 2006;33:1802-4.
8. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ, *et al.* Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1233-1236.
9. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, *et al.* A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670-7.
10. Hengstman GJ, De Bleeker JL, Feist E, *et al.* Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol* 2008;59:159-63.
11. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, *et al.* An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1433-9.
12. Lam GK, Hummers LK, Woods A, *et al.* Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34:1636-7.
13. Field M, Cook A, Gallagher G. Immuno-localisation of tumour necrosis factor and its receptors in temporal arteritis. *Rheumatol Int* 1997;17:113-8.
14. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, *et al.* Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-30.
15. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, *et al.* Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:631-9.
16. Salvarani C, Pipitone N, Boiardi L, *et al.* Do we need treatment with tumour necrosis factor blockers for giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 2008;67:577-9.
17. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, *et al.* Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-9.
18. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
19. Little MA, Bhargal G, Smyth CL, *et al.* Therapeutic effect of anti-TNF-alpha antibodies in an experimental model of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:160-9.
20. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
21. Sangle SR, Hughes GR, D'Cruz DP. Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. *Ann Rheum Dis* 2007;66:564-5.
22. Lamprecht P, Voswinkel J, Lillenthal T, *et al.* Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1303-7.
23. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, *et al.* Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology*

- (Oxford) 2002;41:1126-32.
24. Josselin L, Mahr A, Cohen P, *et al.* Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1343-6.
  25. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, *et al.* Addition of Infliximab to Standard Therapy for ANCA-Associated Vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2010;117:c89-c97.
  26. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, *et al.* Prospective study of TNF{alpha} blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Apr 5. [Epub ahead of print].
  28. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002;206:496-501.
  29. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, *et al.* Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
  30. Almozni G, Ben-Chetrit E. Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4 Suppl 45):S99-102.
  31. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, *et al.* Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1161-4.
  32. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, *et al.* Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:191-6.
  33. Al-Rayes H, Al-Swaiem R, Al-Balawi M, *et al.* Safety and efficacy of infliximab therapy in active behçet's uveitis: an open-label trial. *Rheumatol Int* 2008;29:53-7.
  34. Ohno S, Nakamura S, Hori S, *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8.
  35. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, *et al.* Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-84.
  36. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, *et al.* Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1259-64.
  37. Pipitone N, Olivieri I, Padula A, *et al.* Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008;59:285-90.
  38. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.
  39. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, *et al.* Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
  40. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, *et al.* Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94:284-8.
  41. Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsy E, *et al.* Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease - review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-41.
  42. van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, *et al.* Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-6.
  43. Utz JP, Limper AH, Kalra S, *et al.* Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177-85.
  44. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, *et al.* Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062-47.
  45. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, *et al.* Infliximab for the therapy of chronic sarcoidosis: Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795-802.
  46. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, *et al.* Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008;31:1189-96.
  47. Doty JP, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest* 2005;127:1064-71.
  48. Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, *et al.* Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;53:788-91.
  49. Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, *et al.* The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest* 2009;135:468-76.
  50. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil.

Neurology 2009;72:337-40.

51. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, *et al.* Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.
52. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, *et al.* Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 3):55-7.
53. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, *et al.* Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002;46:1171-6.
54. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, *et al.* Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.
55. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, *et al.* Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:619-25.
56. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, *et al.* Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:235-9.