

Recommandations de prise en charge des patients sous-anti-TNF

Jean Sibilia

Rhumatologie - CHU Strasbourg



Tunis, 3 mai 2013

Groupe de rédaction : responsable : Vincent Goëb

Groupe de lecture :

- **Rhumatologie/CRI :** Jean Sibilia, Xavier Puéchal, Thao Pham, Charles Masson, Xavier Mariette, Jacques Morel, Bruno Fautrel, Daniel Wendling
- **Infectiologie :** Dominique Salmon-Céron, Lionel Piroth
- **Médecine interne :** Eric Hachulla, Mohamed Hamidou, Bernard Bonnote, Zahir Amoura
- **Dermatologie :** Hervé Bachelez, Denis Jullien
- **Hépto-Gastro-Entérologie :** Stanislas Pol
- **Pédiatrie :** Isabelle Koné-Paut, Pierre Quartier
- **Gynécologie :** Elisabeth Elefant
- **Patients :** René Mazar
- **Hématologie :** Olivier Hermine
- **Gériatrie :** Jean Doucet

Grades des recommandations cliniques en fonction du niveau de preuve issu de la littérature médicale

Niveau de preuve 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A	Preuve scientifique établie
Niveau de preuve 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Essais contrôlés non randomisés bien conduits Essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte...)	Grade B	Présomption scientifique
Niveau de preuve 3	Études cas-témoins	Grade C	Niveau de preuve faible
Niveau de preuve 4	Essais contrôlés présentant des biais Études rétrospectives et cas cliniques (séries de malades) Études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)		
Pas de niveau de preuve			Accord professionnel

Cancer & anti-TNF



Néoplasies solides

**Que faire avant d'initier un traitement
par anti-TNF ?**

- Il convient de s'assurer que le dépistage recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué (*AP*)
- Il est recommandé d'effectuer un examen complet du tégument avant traitement, à la recherche de lésions précancéreuses ou cancéreuses, et de demander un avis dermatologique en cas de lésion suspecte ou de naevi multiples (*AP*)
- Il est recommandé d'informer le patient sur la nécessité de consulter un dermatologue lors de l'apparition ou de la modification de lésions cutanées sous traitement (*AP*)

... Et en cas de lésions précancéreuses ?

- En présence de lésion pré-cancéreuse, un avis auprès du spécialiste concerné devra être pris avant l'instauration du traitement. La décision de prescrire un anti-TNF se fera selon une réflexion bénéfice/risque individuelle et après information du patient. Le suivi sera réalisé selon les recommandations du spécialiste concerné (AP)

En cas d'ATCD de cancer solide < 5 ans

- L'instauration d'un traitement par anti-TNF n'est pas recommandée. Il est préférable d'envisager d'autres thérapeutiques dans cette population à risque (AP)
- Cependant, en cas de cancer localisé, a priori sans envahissement ou dissémination, en l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF, leur initiation pourra se discuter, en accord avec le spécialiste concerné ou un oncologue, et après information du patient (AP)

En cas d'ATCD de cancer solide > 5 ans et présumé guéri

- Il est possible d'instaurer un traitement anti-TNF en cas de cancer > 5 ans et présumé guéri (*grade C*)
- Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques de ce traitement en cas de cancer à fort risque de micro-métastases, notamment cancer du sein et mélanome (*grade C*)
- L'utilisation des anti-TNF est contre-indiquée si le traitement de la tumeur initiale n'a pas pu être complet ou a fortiori en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou métastatique (*AP*)

Cas particulier des cancers cutanés non-mélaniques

- Pour les carcinomes baso-cellulaires, un traitement anti-TNF peut être débuté si le cancer est localisé et a été traité (AP)
- Pour les carcinomes cutanés épidermoïdes (« spinocellulaires ») traités, il est recommandé de prendre un avis spécialisé avant d'instaurer le traitement (AP)

Surveillance carcinologique d'un patient sous anti-TNF



- Il est recommandé de poursuivre le dépistage de cancer selon les pratiques en vigueur pour un sujet de même âge et de même sexe (AP)
- Une surveillance particulière doit être proposée en cas de lésion pré-néoplasique connue (AP)
- Il est recommandé de réaliser régulièrement un examen du tégument et d'informer le patient sur la nécessité de consulter un dermatologue lors de l'apparition de lésions cutanées (AP)

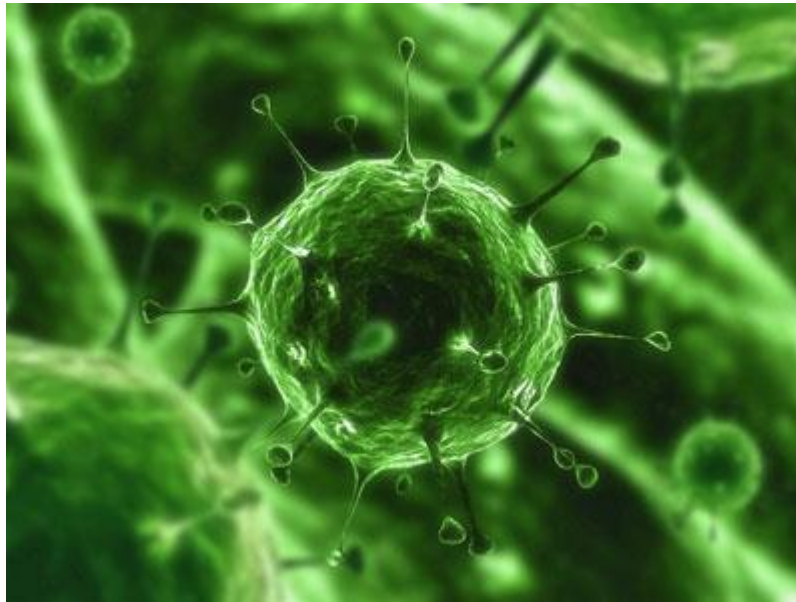
Que faire avant l'instauration d'un traitement par anti-TNF vis-à-vis d'une éventuelle affection hématologique ?

- Il est recommandé avant d'instaurer un traitement par anti-TNF de réaliser un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique, et un bilan biologique comprenant un hémogramme et une électrophorèse des protéines plasmatiques (AP)

Surveillance des patients sous anti-TNF vis-à-vis des affections hématologiques

- Il est recommandé au cours du traitement par anti-TNF de réaliser régulièrement un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie ainsi qu'un hémogramme (AP)
- Une vigilance particulière est recommandée chez les patients recevant un traitement associé par immunosuppresseur, notamment l'azathioprine ou la mercaptopurine (*grade C*)
- Une électrophorèse des protéines plasmatiques sera contrôlée régulièrement chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale (AP)

Infections & anti-TNF



Les infections à VZV

- Il est recommandé de réaliser une sérologie VZV chez tout patient avant mise sous anti-TNF afin d'évaluer son risque infectieux vis-à-vis de la varicelle et du zona (AP)
- ⚠ En cas de négativité initiale de la sérologie, il est recommandé d'informer le patient d'éviter tout contact avec une personne présentant une varicelle ou un zona, une fois sous traitement par anti-TNF. En cas de contact, une prophylaxie par immunoglobulines anti-VZV (en ATU) est recommandée dans les 96 heures suivant le contact (AP)



Les infections à VZV

- Il est recommandé de proposer la vaccination des patients avec sérologie VZV négative avant initiation de tout traitement immunosuppresseur si le retard d'initiation de ceux-ci n'est pas préjudiciable au bon contrôle de la maladie sous-jacente (rapport bénéfices/risques à apprécier au cas par cas) (AP)
- En cas de varicelle ou zona sous anti TNF, il est recommandé que le traitement par anti-TNF soit interrompu au moins jusqu'à la guérison complète. Il est recommandé que le traitement anti-infectieux soit effectué le plus précocement possible selon les recommandations en vigueur chez le sujet immunodéprimé (AP)

Les infections à Herpes

- Lors d'un épisode d'infection herpétique génitale ou orofaciale non compliquée, il est recommandé un traitement précoce par valaciclovir à la dose recommandée chez l'immunodéprimé tout en poursuivant le traitement immunosuppresseur (AP)



- En cas de récurrences herpétiques génitales ou orofaciales fréquentes (> 6 /an), un traitement par valaciclovir au long cours, à la posologie préconisée chez le sujet immunodéprimé, est recommandé avec une évaluation après 6 à 12 mois de traitement antiviral (AP)

L'hépatite B (VHB)

- Il est recommandé de réaliser un dépistage de l'infection par le VHB, reposant sur la recherche de l'AgHBs, des Ac anti-HBc totaux et des Ac anti-HBs, chez les patients devant recevoir un traitement par anti-TNF (AP)
- Chez les patients séronégatifs pour le VHB, il est recommandé de proposer la vaccination anti-VHB avant l'initiation des anti-TNF (AP)
- Il est recommandé d'effectuer une mesure de l'ADN du VHB (charge virale du VHB) dans les situations dites à risque de réactivation virale : positivité de l'AgHBs et/ou des Ac anti-HBc (AP)

L'hépatite C (VHC)

- Avant d'initier un traitement par anti-TNF, il est recommandé de réaliser un dépistage de l'infection par le VHC, reposant sur la recherche des anticorps anti-VHC (AP)
- L'initiation d'un traitement par anti-TNF chez les patients infectés par le VHC est possible (AP)
- L'indication d'un traitement anti-viral ne sera pas modifiée par l'initiation de l'anti-TNF (AP)
- Il est recommandé sous traitement par anti-TNF de surveiller de façon régulière les enzymes hépatiques et la charge virale VHC, en concertation avec le spécialiste. (AP)

Vaccinations & anti-tnf



Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont CI chez les personnes recevant des immunosuppresseurs notamment des anti-TNF

La vaccination antigrippale

- La vaccination antigrippale est recommandée de manière annuelle chez les patients sous anti-TNF (*grade C*)
- La vaccination antigrippale est recommandée de préférence avec un vaccin trivalent inactivé (*AP*)

La vaccination contre les Papillomavirus

La vaccination contre les papillomavirus est recommandée selon les mêmes modalités que pour la population générale : pour les jeunes filles à partir de l'âge de 11 ans et jusqu'à 20 ans (AP)

Le BCG

- Le BCG, vaccin vivant, est contre-indiqué chez les patients recevant des anti-TNF (AP)
- Pour les nouveaux-nés à risque de tuberculose, dont la mère a été traitée par anti-TNF pendant la grossesse, et en l'absence d'allaitement maternel, un délai d'au moins 6 mois après la naissance est nécessaire avant la réalisation du vaccin (AP)
- Le calendrier vaccinal des enfants dont la mère a reçu des anti-TNF au cours de sa grossesse, voire des enfants allaités par une mère traitée par anti-TNF, devra être adapté et retardé sous peine d'exposer l'enfant à des complications potentiellement mortelles (AP)

La vaccination anti-pneumococcique

- La vaccination contre le pneumocoque est recommandée tous les 3 à 5 ans chez les patients recevant des anti-TNF (*AP*)
- Il est recommandé d'effectuer cette vaccination avant l'initiation de l'anti-TNF et idéalement avant celle du MTX ou d'un autre traitement immunosuppresseur (*grade C*)
- Il est recommandé de débiter par le vaccin conjugué à 13 valences (Prévenar[°]) puis de revacciner par le vaccin à 23 valences (Pneumovax[°])

La vaccination diphtérie tétanos poliomyélite (dTP)

- La vaccination dTP est recommandée selon les modalités du calendrier vaccinal :
 - Adulte : tous les 10 ans, avec administration de la valence coqueluche une fois dans la vie adulte
 - Enfant : selon le schéma habituel (*AP*)

La vaccination Rougeole - Oreillons - Rubéole (ROR)

- Les vaccins contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole sont CI chez les patients sous anti-TNF (*AP*)
- Il est recommandé de réaliser une sérologie rougeole avant traitement par anti-TNF en cas de doute sur une infection ancienne (*AP*)

Etapes préalables recommandées avant l'initiation d'un traitement anti-TNF

- **Vérifier**
 - les vaccinations avant la mise sous immunosuppresseurs
 - les ATCD de maladie à prévention vaccinale (varicelle, rougeole,...)
- **Interroger le sujet sur son mode de vie (voyages, contact professionnel ou familial avec des enfants en bas âge)**
- **Demander des sérologies selon les cas : varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, VIH, hépatite B et C (voire hépatite A)**
- **Mise à jour des vaccinations, si possible avant toute mise sous immunosuppresseurs, tout en ne faisant pas perdre de chance au patient quant au contrôle de la maladie sous-jacente**
- **Contrôle de la réponse vaccinale pour certaines vaccinations**

Chirurgie & anti-TNF



Une chirurgie programmée

- **Compte-tenu de leurs demi-vies respectives, en cas de chirurgie programmée, il est recommandé de stopper le traitement par anti-TNF au moins :**
 - 15 jours avant la chirurgie concernant l'etanercept
 - 4 semaines pour l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab (AP)
- **La reprise de l'anti-TNF, quel qu'il soit, ne pourra être effectuée qu'après cicatrisation complète du site opératoire et en l'absence formelle de toute infection post-opératoire. Une prudence particulière sera de mise en cas de remplacement prothétique (AP)**

Une intervention chirurgicale urgente

- En cas de geste chirurgical urgent (non programmé), le traitement par anti-TNF devra être arrêté jusqu'à cicatrisation complète
- Une antibioprophylaxie de couverture en cas de chirurgie à haut risque septique (péritonite, polytraumatisme) devra être discutée (*AP*)

Grossesse & anti-TNF



Grossesse & anti-TNF

- En cas d'apparition d'une grossesse sous traitement anti-TNF, il n'y a pas lieu de préconiser une interruption de la grossesse (AP)
- La fréquence du suivi systématique de la grossesse n'a pas lieu d'être modifiée chez une patiente traitée par anti-TNF (AP)
- Du fait de l'immunosuppression induite, une attention particulière quant au risque d'infection materno-fœtale est recommandée, notamment du fait de l'absence possible de fièvre (AP)
- Si un traitement anti-TNF a été institué ou poursuivi pendant la grossesse, l'ensemble des intervenants auprès du nouveau-né devra être prévenu afin d'adapter sa prise en charge, en particulier par rapport au risque infectieux et en prévision du calendrier vaccinal de l'enfant (AP)