



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## Recommandations

## Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française ☆,☆☆



Vincent Goëb<sup>a,\*</sup>, Marc Ardizzone<sup>b</sup>, Laurent Arnaud<sup>c</sup>, Jérôme Avouac<sup>d</sup>, Athan Baillet<sup>e</sup>, Alexandre Belot<sup>f</sup>, Béatrice Bouvard<sup>g</sup>, Pascal Coquerelle<sup>h</sup>, Sabrina Dadoun<sup>i</sup>, Alain Diguët<sup>j</sup>, David Launay<sup>k</sup>, Danielle Lebouc<sup>l</sup>, Pierre Loulergue<sup>m</sup>, Sophie Mahy<sup>n</sup>, Pascal Mestat<sup>o</sup>, Gaël Mouterde<sup>p</sup>, Benjamin Terrier<sup>q</sup>, Coralie Varoquier<sup>r</sup>, Mathieu Verdet<sup>s</sup>, Xavier Puéchal<sup>q</sup>, Jean Sibilia<sup>t</sup>, le Club rhumatismes et inflammations (CRI)

<sup>a</sup> EA 4666, service de rhumatologie, CHU d'Amiens, université Picardie-Jules-Verne, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France

<sup>b</sup> Service de rhumatologie, centre hospitalier de Mulhouse, 68100 Mulhouse, France

<sup>c</sup> Service de médecine interne, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

<sup>d</sup> Inserm U1016, service de rhumatologie A, institut Cochin, hôpital Cochin, 75014 Paris, France

<sup>e</sup> GREPI, AGIM, UJF-CNRS FRE3405, service de rhumatologie, hôpital Sud, 38434 Échirolles, France

<sup>f</sup> Unité Inserm U851, service de néphrologie et rhumatologie pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 69677 Bron, France

<sup>g</sup> Service de rhumatologie, CHU d'Angers, 49100 Angers, France

<sup>h</sup> Service de néphrologie-rhumatologie, centre hospitalier de Béthune, 62660 Beuvry, France

<sup>i</sup> Service de rhumatologie, AP-HP, Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

<sup>j</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Rouen, 76034 Rouen, France

<sup>k</sup> EA 2686, service de médecine interne, pôle recherche, laboratoire d'immunologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, faculté de médecine, 59000 Lille, France

<sup>l</sup> Patiente, 49000 Angers, France

<sup>m</sup> Service de maladies infectieuses, hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

<sup>n</sup> Service de maladies infectieuses, CHU de Dijon, 21079 Dijon, France

<sup>o</sup> Maison médicale, médecine générale, 78800 Houilles, France

<sup>p</sup> Département de rhumatologie, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

<sup>q</sup> Service de médecine interne, hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

<sup>r</sup> Service de rhumatologie, polyclinique Saint-André, 51100 Reims, France

<sup>s</sup> Service de rhumatologie, centre hospitalier d'Elbeuf, 76503 Elbeuf, France

<sup>t</sup> Service de rhumatologie, CHRU de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

## I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Accepté le 6 août 2013

Disponible sur Internet le 7 octobre 2013

Mots clés :

Anti-TNF  
 Etanercept  
 Adalimumab  
 Infliximab  
 Golimumab

## R É S U M É

L'utilisation des traitements par anti-TNF se doit d'être guidée pour en permettre une utilisation plus efficace et plus sécurisée. La Société française de rhumatologie et le Club rhumatismes et inflammations, en partenariat avec plusieurs sociétés savantes françaises, ont donc sollicité la Haute Autorité de santé (HAS) afin d'établir puis de labelliser des recommandations de bonne pratique de prescription et de suivi des traitements par anti-TNF, applicables par des médecins issus de différentes spécialités. Ces recommandations, conçues puis validées par deux groupes d'experts pluridisciplinaires, se sont appuyées sur un état de la littérature récent et complet, selon les règles méthodologiques de la HAS. Elles concernent la prescription initiale des anti-TNF ainsi que différents thèmes cliniques pratiques rencontrés au cours du suivi des patients sous traitement (infections, cancers, grossesse, vaccination, effets indésirables paradoxaux, chirurgie, utilisation chez le sujet âgé, vascularites).

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.001>.

☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

☆☆ Cette recommandation de bonne pratique a reçu le label de la Haute Autorité de santé (HAS). Ce label signifie que la recommandation a été élaborée selon les procédures et règles méthodologiques préconisées par la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès du promoteur (la Société française de rhumatologie).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [goeb.vincent@chu-amiens.fr](mailto:goeb.vincent@chu-amiens.fr) (V. Goëb).

1169-8330/\$ – see front matter © 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2013.08.004>

Certolizumab  
Cancer  
Infection  
Vaccination  
Grossesse  
Sujets âgés  
Chirurgie  
Vascularite  
Effets indésirables paradoxaux  
Recommandations

## 1. Objectifs de ces recommandations

Les traitements ciblant le *tumor necrosis factor-alpha* (traitements anti-TNF) ont été parmi les premières immunothérapies ciblées disponibles en thérapeutique et ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de pathologies auto-immunes et inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), les spondyloarthrites, la maladie de Crohn ou le psoriasis.

L'objectif de ce travail est de fournir des conseils d'utilisation pour les traitements anti-TNF ainsi que des recommandations de bonne pratique selon les dernières données à disposition. Cependant, les indications de ces traitements, le rapport bénéfices/risques de cette classe thérapeutique, de même que les éventuelles adaptations posologiques ne seront pas discutées dans ce travail. La prescription des anti-TNF implique directement certaines spécialités (rhumatologie, hépato-gastroentérologie, dermatologie, médecine interne) et se doit d'être effectuée dans des conditions optimales de sécurité pour le patient. Celles-ci imposent la vérification et/ou la mise à jour de nombreux paramètres cliniques et biologiques. Ainsi, les vaccinations devront pour certaines être renouvelées ou même programmées avant de débiter les anti-TNF. De même, les antécédents personnels du patient, notamment infectieux ou cancéreux, pourront avoir leur influence au moment de la prescription d'un traitement anti-TNF. L'utilisation des anti-TNF implique aussi indirectement d'autres spécialités au cours des événements survenant lors de la vie des patients traités. Ainsi, les spécialistes en infectiologie, les chirurgiens – que ce soit lors d'une opération programmée ou urgente – et bien-sûr les médecins généralistes sont confrontés au quotidien à divers événements indésirables (infection, apparition d'une manifestation clinique « paradoxale ») ou non (grossesse...) auxquels la réponse à apporter devra être rigoureuse et précise afin de placer le patient dans des conditions optimales de sécurité tout en lui donnant toutes ses chances de poursuivre un traitement contrôlant sa pathologie principale.

L'élaboration de ces recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF par un groupe de travail pluridisciplinaire initié par la Société française de rhumatologie (SFR) et le Club rhumatismes et inflammations (CRI), en partenariat avec différentes sociétés savantes dont la Société de pathologie infectieuse de langue française et la Société nationale française de médecine interne, a permis de pouvoir les réfléchir selon différents angles de vue complémentaires et de les actualiser pour quelles trouvent toute leur place dans la pratique réelle quotidienne des différents médecins impliqués.

## 2. Méthode

L'ensemble de la littérature étudiée pour établir ces recommandations l'a été selon les règles méthodologiques de la Haute

Autorité de santé française (HAS), par l'intermédiaire de différents moteurs de recherche scientifiques (PubMed, Medline, Embase...) après choix de mots clés spécifiques et trame de recherche proposés conjointement par la HAS et les différents experts. Cette recherche a été effectuée de janvier 2000 à septembre 2012.

Un premier groupe d'experts pluridisciplinaire (rhumatologues, infectiologues, internistes, pédiatre, gynécologue-obstétricien, médecin généraliste et patient) constituant le groupe de travail (Vincent Goëb, Marc Ardizzone, Laurent Arnaud, Jérôme Avouac, Athan Baillet, Alexandre Belot, Béatrice Bouvard, Pascal Coquerelle, Sabrina Dadoun, Alain Diguët, David Launay, Danielle Lebouc, Pierre Loulergue, Sophie Mahy, Pascal Mestat, Gaël Mouterde, Benjamin Terrier, Coralie Varoquier et Mathieu Verdet) s'est réuni plusieurs fois pour effectuer une analyse complète de la littérature et constituer un argumentaire ([Annexe ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article](#)) concernant différents sujets précis (anti-TNF et cancer, infections, vaccinations, grossesse, chirurgie, sujets âgés, événements paradoxaux, vascularite). Cet argumentaire repose sur une sélection de nombreuses publications comprenant des essais comparatifs randomisés de forte puissance, de méta-analyses d'essais comparatifs randomisés ou d'analyses de décision basée sur des études bien menées (niveau de preuve scientifique établie permettant une recommandation de grade A), des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des essais contrôlés non randomisés bien conduits, des essais prospectifs non contrôlés bien menés comme par exemple des suivis de cohorte (présomption scientifique permettant des recommandations de grade B), aux études cas-témoins, essais contrôlés présentant des biais, études rétrospectives et cas cliniques (séries de malades) et études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales) n'apportant qu'un niveau de preuve faible ne permettant de donner lieu qu'à une recommandation de grade C. En cas d'absence de donnée (aucun niveau de preuve), les recommandations se sont alors appuyées sur un accord d'experts (AE). Les experts du groupe de travail ont élaboré les différentes recommandations qui ont ensuite été transmises à un second groupe d'experts, constituant le groupe de lecture, qui a proposé anonymement plusieurs modifications. Le groupe de travail a ensuite corrigé ces recommandations puis les a transmises à la HAS pour validation et labellisation.

Plusieurs recommandations pratiques prenant en compte les impératifs propres à chaque spécialité pouvant prescrire des anti-TNF sont ici proposées. Ces recommandations ont été réfléchies pour guider le médecin traitant et le médecin spécialiste dans leurs décisions thérapeutiques, tant lors de l'initiation du traitement ([Tableau 1](#)), qu'au cours de situations concrètes fréquemment rencontrées dans la prise en charge des patients traités par anti-TNF. Cependant, ces recommandations ne peuvent être exhaustives et toutes les situations cliniques n'ont pu être abordées (comme par exemple l'insuffisance cardiaque, la tuberculose, les pathologies pulmonaires ou certaines infections courantes ou opportunistes) Elles pourront faire l'objet, dans un second temps, de nouvelles recommandations complémentaires de ce travail.

**Tableau 1**

Étapes préalables recommandées avant l'instauration initiale hospitalière d'un traitement anti-TNF.

Examen clinique complet
Prendre un avis auprès d'un spécialiste en cas de doute sur une lésion cutanée, de symptomatologie digestive évocatrice de MICI ou de manifestation articulaire évocatrice de PR ou de spondyloarthrite
Vérifier que le dépistage habituel recommandé pour un individu de même âge et de même sexe a bien été effectué (mammographies, frottis cervicovaginal... ). Sinon, le faire
Interroger le patient sur son mode de vie (voyage, contact professionnel ou familial avec des enfants en bas-âge ?)
Vérifier les vaccinations (idéalement avant instauration de tout immunosuppresseur) à l'aide du carnet de santé et/ou de vaccination si disponible. Évaluer alors le bénéfice d'effectuer certains vaccins vivants au regard des conséquences liées au non contrôle de la maladie par le retard d'initiation de l'anti-TNF (destructions ostéoarticulaires dans la PR, atteinte digestive dans les MICI, extension du psoriasis... )
Demander systématiquement les sérologies suivantes : VIH, hépatite B, C (voire A)
Discuter l'opportunité des sérologies suivantes : varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune (si vaccination préalable), VZV, CMV, Parvovirus
Des soins buccodentaires appropriés devront être effectués si nécessaires
Bilan biologique pré-thérapeutique : NFS avec plaquettes, fonction rénale (urée, créatininémie) avec recherche de protéinurie ou d'infection à la bandelette, transaminases, GGT, quantiféron, électrophorèse des protides, dosage pondéral des Ig, cholestérol total, HDL, triglycérides
Bilan d'imagerie pré-thérapeutique : radiographie du thorax de face (tuberculose... ), discuter un scanner pulmonaire systématique dans certains cas (poumon rhumatoïde... )
Dans le cas d'une patiente en âge de procréer : proposer une contraception efficace
Éduquer le patient à s'administrer son traitement (en cas d'auto-injections SC) et à faire face à certaines situations précises : infections (arrêt de l'anti-TNF), apparition d'une lésion cutanée (avis médical et arrêt de l'anti-TNF), chirurgie programmée...
Sous traitement anti-TNF
Effectuer régulièrement un examen clinique complet (aires ganglionnaires... )
Demander un dosage de l'hémogramme et des transaminases tous les trimestres
Faire renouveler le traitement une fois par an en milieu hospitalier

### 3. Cancer et anti-TNF

#### 3.1. Néoplasies solides

##### 3.1.1. Que faire avant d'instaurer un traitement par anti-TNF ?

**3.1.1.1. En absence d'antécédent de cancer.** Il convient de s'assurer avant traitement par anti-TNF que le dépistage recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué (exemple : frottis cervicovaginal, mammographie... ) (AE).

Un éventuel bilan à la recherche d'une néoplasie sera adapté aux facteurs de risque du patient (AE).

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 *nævi* multiples (AE).

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 (AE).

En cas de prédisposition génétique connue, il est recommandé de prendre la décision d'instaurer un traitement anti-TNF en concertation avec un médecin spécialiste en cancérologie (AE).

En présence de lésion précancéreuse, 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 (AE).

##### 3.1.1.2. En cas d'antécédent de cancer solide.

**3.1.1.2.1. 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 (AE).

Cependant, en cas de cancer localisé, a priori sans envahissement ou dissémination, en l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF, leur instauration pourra se discuter, en accord avec le spécialiste concerné ou un cancérologue et après information du patient (AE).

**3.1.1.2.2. 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 de prendre cette décision en concertation avec le spécialiste qui a pris en charge la tumeur initiale ou un cancérologue et après information du patient (AE).

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 (AE).

**3.1.1.2.3. Cas particulier des cancers cutanés non mélaniques.** Pour les carcinomes basocellulaires, un traitement anti-TNF peut être débuté si le cancer est localisé et a été traité (AE).

Pour les carcinomes cutanés épidermoïdes (aussi appelés spinocellulaires) traités, il est recommandé de prendre un avis spécialisé avant d'instaurer le traitement (AE).

##### 3.1.2. 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 (AE).

Une surveillance particulière doit être proposée en cas de lésion pré-néoplasique connue (AE).

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 (AE).

##### 3.1.3. Que faire en cas de survenue d'un cancer sous anti-TNF ?

En cas de découverte d'un cancer solide sous anti-TNF, l'arrêt de l'anti-TNF est recommandé (AE).

La reprise du traitement anti-TNF est contre-indiquée dans les 5 ans suivant la mise en rémission du cancer (AE). Cependant, en cas de cancer localisé, a priori sans envahissement ou dissémination et en l'absence d'alternative thérapeutique aux anti-TNF, leur reprise avant ce délai pourra se discuter en accord avec le spécialiste concerné ou un cancérologue et après information du patient (AE).

#### 3.2. Hémopathies

##### 3.2.1. En cas d'antécédent d'hémopathie maligne en rémission

En cas d'antécédents d'hémopathie maligne en rémission, il est recommandé d'avoir recours à des traitements autres que les anti-TNF (AE).

Dans la PR, il est recommandé de privilégier une association de DMARDs ou d'utiliser le rituximab (anti-CD20) (AE).

Dans les indications autres que la PR, les anti-TNF pourront être autorisés avec l'accord de l'hématologue dans le cadre d'une réflexion bénéfice/risque individuelle et après information du patient (AE).

##### 3.2.2. En cas d'hémopathie maligne qui n'est pas considérée en rémission

Au cours de la PR, en cas d'hémopathie maligne évolutive, il est recommandé de discuter d'autres options thérapeutiques que

les anti-TNF pour contrôler la maladie inflammatoire sous-jacente, telles que l'association de DMARDs ou le rituximab (AE).

La prescription d'un traitement par anti-TNF sera cependant possible en fonction du type d'hétopathie et de sa sévérité, en concertation avec un hématologue et après information du patient (AE).

### 3.2.3. Que faire en cas de survenue d'une hétopathie sous anti-TNF ?

En cas de survenue d'une hétopathie sous anti-TNF, il est recommandé d'arrêter le traitement par anti-TNF (grade C).

Après évaluation de la sévérité de l'hétopathie, il pourra être justifié, notamment en cas d'hétopathie asymptomatique telle qu'une leucémie lymphoïde chronique, d'un syndrome myélodysplasique de bon pronostic ou d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée stable de poursuivre l'anti-TNF en concertation avec l'hématologue et après information du patient (AE).

### 3.2.4. 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 hétopathie aiguë ou chronique, et un bilan biologique comprenant un hémogramme et une électrophorèse des protéines plasmatiques (AE).

### 3.2.5. 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 hétopathie (signes d'anémie, saignements, adénopathies...) ainsi qu'un hémogramme (AE).

Une vigilance particulière est recommandée chez les patients recevant un traitement associé par immunosuppresseur, notamment l'azathioprine ou la mercaptopurine, à la recherche d'hétopathie splénomégalie (risque de lymphome) et de cytopénie précoce et/ou sévère (grade C).

Une électrophorèse des protéines plasmatiques sera contrôlée régulièrement chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale (AE).

## 4. Infections et anti-TNF

### 4.1. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Les anti-TNF peuvent être proposés chez des patients séropositifs pour le VIH et présentant une pathologie inflammatoire nécessitant leur prescription (AE).

Il est recommandé que la mise sous anti-TNF des patients séropositifs pour le VIH se fasse en concertation avec un médecin spécialiste dans le domaine du VIH, afin d'évaluer le rapport risque/bénéfice pour chaque patient (AE).

Il est recommandé que le traitement par anti-TNF ne soit débuté que si le patient est estimé contrôlé d'un point de vue immunovirologique en termes de lymphopénie CD4 et de charge virale (AE).

Sous traitement anti-TNF, un suivi clinique et biologique (lymphocytes CD4 et charge virale) régulier auprès d'un médecin spécialiste du VIH est recommandé (AE).

Le calendrier vaccinal doit être mis à jour en tenant compte des spécificités du sujet VIH et des contre-indications liées aux anti-TNF (AE).

En l'absence de données concernant les interactions entre anti-rétroviraux et anti-TNF, il est recommandé sous traitement de

contrôler les dosages pharmacologiques sanguins des antirétroviraux (AE).

### 4.2. Varicelle zona virus (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 (AE).

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 (AE).

Le vaccin contre la varicelle étant un vaccin vivant, la vaccination est contre-indiquée chez les patients sous anti-TNF et autres immunosuppresseurs (AE).

Il est recommandé de proposer la vaccination des patients avec sérologie VZV négative avant instauration de tout traitement immunosuppresseur si le retard d'instauration de ceux-ci – et notamment des anti-TNF – n'est pas préjudiciable au bon contrôle de la maladie sous-jacente (rapport bénéfices/risques à apprécier au cas par cas) (AE).

Concernant la vaccination contre le zona, le vaccin n'est actuellement pas disponible en France. Il est cependant contre-indiqué chez les patients sous immunosuppresseurs puisqu'il s'agit d'un vaccin vivant.

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 (AE).

### 4.3. Herpes

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

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

### 4.4. Paludisme

Il est recommandé que tout patient sous anti-TNF, en cas de voyage en zone impaludée, bénéficie de conseils en consultation spécialisée concernant la lutte anti-vectorielle et la chimioprophylaxie (AE).

Il est recommandé que tous les patients sous anti-TNF voyageant dans une zone d'endémie à *Plasmodium falciparum* bénéficient d'une chimioprophylaxie adaptée, et ce même en cas de faible incidence du fait du type de voyage ou de la saison (AE).

En cas de survenue de paludisme sous anti-TNF, il est recommandé de suspendre le traitement par anti-TNF jusqu'à guérison (AE).

### 4.5. Histoplasmose

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF chez les patients vivant ou s'étant rendus dans une zone endémique (Guyane, Antilles notamment), un avis auprès d'un infectiologue est

recommandé afin de discuter de l'opportunité d'un dépistage par sérologie et imagerie pulmonaire (AE).

#### 4.6. Légionellose

Toute pneumopathie infectieuse chez un patient sous anti-TNF justifie la recherche de l'antigénurie légionelle et une imagerie pulmonaire, ainsi que la mise en place d'une antibiothérapie active sur *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila* (AE).

En cas de doute persistant sur une légionellose chez un patient ayant une antigénurie négative, une sérologie ou une recherche directe de légionelle pourra être proposée (AE). Il est recommandé de suspendre le traitement anti-TNF jusqu'à la guérison (AE).

#### 4.7. 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 (AE).

Chez les patients séronégatifs pour le VHB, il est recommandé de proposer la vaccination anti-VHB avant l'instauration des anti-TNF (AE).

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 (AE).

Chez les patients porteurs de l'AgHBs (hépatite chronique active ou porteurs inactifs), il est recommandé d'instaurer un traitement pré-emptif systématique par analogues nucléos(t)idiques après avis spécialisé, avec une surveillance régulière (à 1 mois puis tous les 3 mois) des transaminases et de l'ADN du VHB. En cas d'arrêt du traitement anti-TNF, le traitement pré-emptif sera poursuivi 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement par anti-TNF. L'hépatite B occulte<sup>1</sup> sera prise en charge de façon identique à toute infection chronique avec positivité de l'AgHBs (AE).

Chez les patients traités par analogues nucléos(t)idiques pour l'infection chronique par le VHB, il est recommandé d'attendre la négativation de l'ADN du VHB avant de débiter le traitement par anti-TNF (AE).

Chez les patients aux antécédents d'hépatite B ancienne et guérie, il est recommandé de réaliser une surveillance régulière (à 1 mois puis tous les 3 mois initialement) des transaminases, de l'AgHBs et de l'ADN du VHB, mais pas de traitement pré-emptif systématique. En cas de réactivation virale B confirmée, la mise en route d'un traitement antiviral B est alors recommandée. L'arrêt du traitement par anti-TNF sera préféré, mais son maintien pourra se discuter au cas par cas (AE).

#### 4.8. Hépatite C (VHC)

Avant d'instaurer 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 (AE).

L'instauration d'un traitement par anti-TNF chez les patients infectés par le VHC est possible (AE).

L'indication d'un traitement antiviral ne sera pas modifiée par l'instauration de l'anti-TNF (AE).

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. Une surveillance à 1 mois puis tous les 3 mois est recommandée (AE).

<sup>1</sup> L'hépatite B occulte est définie par un AgHBs négatif, des Ac anti-HBc positifs, des Ac anti-HBs négatifs et un ADN du VHB détectable.

En cas de symptomatologie évocatrice de vascularite sous traitement anti-TNF, la présence d'une cryoglobuline devra être recherchée (AE).

## 5. Vaccinations et anti-TNF

### 5.1. Vaccination anti-pneumococcique

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée tous les 3 à 5 ans chez les patients recevant des anti-TNF (AE).

Il est recommandé d'effectuer cette vaccination avant l'instauration de l'anti-TNF et idéalement avant celle du méthotrexate ou d'un autre traitement immunosuppresseur (grade C).

### 5.2. 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 (AE).

### 5.3. Vaccination diphtérie tétanos poliomyélite (dTP)

La vaccination dTP est recommandée selon les modalités du calendrier vaccinal avec administration de la valence coqueluche une fois dans la vie adulte, et selon le schéma habituel chez l'enfant (AE).

### 5.4. Hépatite B

Chez les patients séronégatifs pour le VHB, il est recommandé de proposer la vaccination anti-VHB avant l'instauration des anti-TNF (AE).

### 5.5. Vaccination contre les Papillomavirus

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

### 5.6. Vaccination contre la varicelle zona

Si le patient est séronégatif pour VZV, la vaccination peut être proposée 3 semaines avant le début de tout traitement immunosuppresseur mais le retard de contrôle de la maladie nécessitant le recours aux anti-TNF devra être pris en compte dans l'évaluation de l'intérêt de cette vaccination (AE).

Les vaccins contre les virus de la varicelle et du zona sont contre-indiqués chez les patients sous anti-TNF ou recevant tout autre immunosuppresseur.

### 5.7. Rougeole – oreillons – rubéole (ROR)

Les vaccins contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole sont contre-indiqués chez les patients sous anti-TNF.

Il est recommandé de réaliser une sérologie rougeole avant traitement par anti-TNF en cas de doute sur une infection ancienne (AE).

La vaccination pourra être proposée 3 semaines avant le début de tout traitement immunosuppresseur mais le retard de contrôle de la maladie nécessitant le recours aux anti-TNF devra être pris en compte dans l'évaluation de l'intérêt de cette vaccination (AE).

### 5.8. Vaccin anti-amarile

La vaccination contre la fièvre jaune est contre-indiquée chez les patients sous anti-TNF.

### 5.9. BCG

Le BCG, vaccin vivant, est contre-indiqué chez les patients recevant des anti-TNF.

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 (AE).

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 (AE).

### 5.10. Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les personnes recevant des immunosuppresseurs, notamment des anti-TNF. Si un patient est déjà sous anti-TNF, un délai d'au moins 3 mois d'arrêt est nécessaire avant de vacciner par un vaccin vivant atténué. La reprise de l'anti-TNF pourra se faire 3 semaines après la vaccination.

## 6. Grossesse et anti-TNF

Une contraception efficace et adaptée à l'état immunitaire de la patiente, est recommandée chez la femme en âge de procréer avant de débuter un traitement par anti-TNF, et est à poursuivre tout au long de celui-ci. La contraception devra être adaptée en fonction du risque infectieux plus important en cas d'immunosuppression et des pathologies sous-jacentes (AE).

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu de recommander préférentiellement un traitement anti-TNF en particulier chez une femme en âge de procréer et qui souhaite mener ultérieurement une grossesse (AE).

Chez une femme sous anti-TNF désirant mener une grossesse, après avis du spécialiste prescripteur de l'anti-TNF, la contraception pourra être arrêtée tout en poursuivant l'anti-TNF jusqu'à conception (AE).

Chez l'homme désirant concevoir un enfant, il n'est pas justifié d'arrêter le traitement anti-TNF avant la conception (AE).

Dès confirmation de la grossesse, il est recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF (AE).

Au cas par cas, et en concertation avec la patiente et le gynécologue-obstétricien, la poursuite du traitement anti-TNF pourra être discutée jusqu'au deuxième trimestre révolu de grossesse, si l'activité de la maladie est telle qu'elle entraîne un risque sévère pour la mère ou pour l'évolution de la grossesse (AE).

Au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, il n'est pas recommandé de poursuivre l'utilisation de l'anti-TNF (AE).

En cas d'apparition d'une grossesse sous traitement anti-TNF, il n'y a pas lieu de préconiser une interruption de la grossesse (AE).

La fréquence du suivi systématique de la grossesse n'a pas lieu d'être modifiée chez une patiente traitée par anti-TNF (AE).

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 (AE).

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 particu-

lier par rapport au risque infectieux et en prévision du calendrier vaccinal de l'enfant (AE).

## 7. Chirurgie et anti-TNF

### 7.1. 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, et au moins 4 semaines pour l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab (AE).

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 postopératoire. Une prudence particulière sera de mise en cas de remplacement prothétique (AE).

### 7.2. Intervention chirurgicale urgente

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

### 7.3. Soins buccodentaires

Des soins buccodentaires appropriés devront être effectués avant de débuter un traitement par anti-TNF pour réduire le risque infectieux (AE).

Sous traitement anti-TNF, des soins usuels (caries, détartrage) ne justifient pas l'arrêt du traitement. Une antibioprofylaxie pourra être proposée en fonction du terrain (AE).

Sous anti-TNF, en cas de soins dentaires à risque infectieux élevé (extraction dentaire, granulome apical, abcès), il est recommandé de stopper le traitement par anti-TNF au moins 15 jours avant (si traitement par etanercept) voire au moins 4 semaines si infliximab, adalimumab, certolizumab ou golimumab. Ce délai souhaitable d'arrêt de l'anti-TNF ne doit cependant pas retarder une intervention urgente. Il est également recommandé de prescrire une antibioprofylaxie de couverture (AE).

## 8. Sujets âgés et anti-TNF

### 8.1. Existe-t-il un âge limite pour recevoir une prescription d'anti-TNF ?

L'utilisation des anti-TNF n'est pas contre-indiquée chez les sujets âgés de plus de 65 ans (AE).

La décision d'instaurer un traitement par anti-TNF repose, particulièrement chez un patient âgé, sur le rapport entre les bénéfices attendus et les risques de complications tout en tenant compte de ceux des autres alternatives thérapeutiques (corticothérapie, association de traitements de fond immunomodulateurs) (AE).

### 8.2. Faut-il adapter la posologie d'un traitement par anti-TNF chez un patient de plus de 65 ans ?

Il n'y a pas lieu d'envisager d'adaptation posologique chez les sujets âgés de plus de 65 ans (AE).

Au cours du bilan préalable à l'instauration d'un anti-TNF, il est recommandé de rechercher à l'interrogatoire les antécédents de néoplasie solide et d'hémopathie maligne et de suivre les recommandations correspondantes (cf. chapitre spécifique) (AE).

Il n'est pas recommandé de renforcer le dépistage carcinologique avant et pendant le traitement par anti-TNF (PSA, sénologie... ) des patients de plus de 65 ans par rapport à la population du même âge et de même sexe (grade C).

## 9. Évènements indésirables paradoxaux et anti-TNF

### 9.1. Lupus

Il est recommandé de réaliser une évaluation clinique et une enquête immunologique avant le début d'un traitement par anti-TNF afin de dépister une maladie auto-immune préexistante avec notamment la réalisation d'anticorps antinucléaires (grade C).

L'apparition isolée d'anticorps antinucléaires (AAN) n'impose pas en soi l'arrêt des anti-TNF quels que soient leurs taux. Une surveillance clinique est recommandée (grade C).

Il est recommandé de surveiller de manière clinique la survenue, lors du suivi des patients sous anti-TNF, de manifestations évocatrices de lupus (AE).

Il convient d'évoquer le diagnostic de lupus induit sous anti-TNF devant les signes suivants : signes généraux : asthénie, fièvre ; érythème cutané sur les zones exposées, rash malaire, éruption discoïde ; ulcération buccale ; engelures ; thrombose ; pleurésie ; péricardite ; cytopénie ; recrudescence de douleurs articulaires ou de myalgies.

Devant des symptômes évocateurs de lupus induit par les anti-TNF, il est recommandé de rechercher la présence d'AAN par immunofluorescence, le dosage du complément, la recherche d'anticorps antiphospholipides, un bilan rénal (protéinurie ; ECBU), et selon les manifestations : test de Coombs, anticorps antiplaquette... (grade C).

Il est possible, si cela est nécessaire, de maintenir le traitement anti-TNF devant une atteinte cutanée minime (ex. : lupus engelure) sous réserve d'un suivi clinique et biologique rapproché (AE).

Il est recommandé d'arrêter l'anti-TNF devant des manifestations cutanéarticulaires modérées et sans autre signe de gravité du lupus induit (grade C).

L'arrêt de l'anti-TNF est obligatoire en cas de manifestations sévères, notamment rénales, neurologiques, cardiaques ou hématologiques ou des signes généraux importants. Le plus souvent, un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs est aussi nécessaire (grade C).

En cas d'arrêt de l'anti-TNF, si les manifestations de lupus induites par l'anti-TNF n'ont pas été sévères, il peut être proposé un traitement par un autre anti-TNF. Une surveillance rapprochée sur le plan clinique et biologique est recommandée à la recherche d'une éventuelle rechute du lupus induit (AE).

### 9.2. Sarcoidose

Avant d'évoquer une sarcoidose induite par les anti-TNF, il est recommandé de rechercher une tuberculose (grade B).

Ainsi, une IDR à la tuberculine, les tests immunologiques Quantiferon-TB-Gold, ainsi que l'examen direct et la mise en culture de différents prélèvements à la recherche de bacille de Koch sont indispensables.

L'arrêt de l'anti-TNF est recommandé devant la survenue d'une sarcoidose sous traitement (AE).

En cas de manifestations sévères ou de persistance de la sarcoidose malgré l'arrêt du traitement, une corticothérapie orale peut être proposée après avoir écarté un diagnostic différentiel notamment infectieux (AE).

En cas de nécessité de maintenir le patient sous anti-TNF, il est recommandé de changer d'anti-TNF en privilégiant un anticorps monoclonal en fonction des indications et des AMM. Il est alors

recommandé de surveiller régulièrement l'absence de rechute de la sarcoidose (grade C).

### 9.3. Psoriasis

Devant l'apparition de lésions de psoriasis sous anti-TNF, l'avis d'un dermatologue est recommandé (AE).

En cas d'atteinte psoriasique sous anti-TNF de moins de 5 % de la surface corporelle, il est recommandé de maintenir l'anti-TNF sous couvert d'un traitement local du psoriasis. En cas de persistance, il est recommandé l'arrêt de l'anti-TNF puis la prescription d'un autre anti-TNF (remplacement des anticorps monoclonaux anti-TNF par un récepteur soluble du TNF ou vice versa) (AE).

En cas d'atteinte de plus de 5 % de la surface corporelle ou en cas de psoriasis palmoplantaire survenant sous anti-TNF, il est recommandé de rechercher une alternative aux anti-TNF (AE).

En cas d'atteinte psoriasique sévère, le traitement du psoriasis et l'arrêt de l'anti-TNF sont recommandés. Cependant, si le traitement par anti-TNF est indispensable et tout en prenant en charge le psoriasis, il est recommandé de discuter au cas par cas la réintroduction d'un autre anti-TNF (remplacement des anticorps monoclonaux anti-TNF par un récepteur soluble du TNF et vice versa) (AE).

### 9.4. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Avant tout traitement par anti-TNF, il est recommandé de rechercher un antécédent de MICI (AE).

Avant de débiter un traitement par anti-TNF, en cas de suspicion de MICI, il est recommandé de prendre un avis hépatogastroentérologique pour discuter de l'intérêt d'une endoscopie et de biopsies digestives (grade C).

En cas de MICI associée à la pathologie éligible à un traitement par anti-TNF, il est recommandé d'utiliser les anticorps monoclonaux anti-TNF en fonction de l'indication et de leur AMM plutôt que le récepteur soluble (grade C).

Il est recommandé devant les signes et symptômes suivants, de rechercher une MICI se développant sous anti-TNF : fièvre, altération de l'état général, douleur abdominale, diarrhées éventuellement glairo-sanglantes, ulcérations buccales, fissure ou abcès anaux, syndrome pseudo occlusif (AE).

En cas de suspicion de MICI induite par les anti-TNF, il est recommandé de suspendre le traitement par anti-TNF et de prendre un avis hépatogastroentérologique pour discuter de l'intérêt d'une endoscopie avec biopsies et/ou d'un entéroscooper. Il est recommandé de rechercher un diagnostic différentiel, notamment une infection bactérienne, parasitaire ou virale (copro-culture ± sérologies) (AE).

En cas d'apparition ou de poussée de MICI sous anti-TNF, son remplacement par un autre anti-TNF de type anticorps monoclonal est recommandé en fonction des indications et des AMM. Un traitement complémentaire de la MICI peut être nécessaire sous la forme de traitement par mésalazine, corticothérapie courte et/ou immunosuppresseurs associés (grade C).

### 9.5. Manifestations oculaires

En cas de survenue d'un premier épisode d'uvéite sous anti-TNF, sans signe de gravité ophtalmologique, et sous couvert d'un traitement local efficace, l'anti-TNF, y compris l'etanercept, pourra être poursuivi (grade C).

En cas de premier épisode d'uvéite sous etanercept avec signe de gravité ophtalmologique ou répondant mal au traitement local, ou en cas de rechute après un premier épisode d'uvéite, il est recommandé que le récepteur soluble soit définitivement remplacé par un anticorps monoclonal anti-TNF (grade C).

## 10. Vascularite et anti-TNF

Un antécédent de vascularite guérie ou l'existence d'une vascularite rhumatoïde active ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par anti-TNF (AE).

En cas de survenue d'une vascularite cutanée pure sous anti-TNF, il est recommandé d'arrêter l'anti-TNF jusqu'à guérison et de rechercher systématiquement une étiologie infectieuse (grade C).

Si la reprise d'un traitement anti-TNF est nécessaire, il est recommandé de prescrire un autre anti-TNF (AE).

En cas de survenue d'une vascularite systémique sous anti-TNF, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement anti-TNF impliqué (AE), de rechercher une étiologie infectieuse (AE), et de mettre en œuvre un traitement adapté à la sévérité de la vascularite (AE).

La survenue d'une vascularite rhumatoïde ne contre-indique pas la poursuite du traitement par anti-TNF (AE).

Il est nécessaire de faire une déclaration auprès de la pharmacovigilance en cas d'apparition d'une vascularite sous anti-TNF (AE).

## 11. Conclusion

Ces Recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF ont été élaborées selon les méthodes de travail de la HAS concernant les recommandations de bonne pratique (RBP) avec pour objectifs d'améliorer et d'homogénéiser la pratique des différents médecins prescrivant des anti-TNF ou étant amené à suivre les patients nécessitant un traitement par anti-TNF (principales pathologies concernées : PR, spondyloarthrites, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques intestinales, arthrites juvéniles idiopathiques...). Le demandeur et promoteur de ce projet est la Société française de rhumatologie (SFR). L'actualisation de ces recommandations sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis leur publication.

## Déclaration d'intérêts

A. B. a perçu une rémunération du laboratoire Abbott au titre d'orateur de séminaire.

X. P. a été investigateur ou sous-investigateur d'études menées en partenariat avec Abbott, Schering Plough et Pfizer. Il a également animé des réunions scientifiques pour ces trois laboratoires.

M. A. est investigateur dans des essais cliniques pour les laboratoires Wyeth/Pfizer, UCB et Schering-Plough.

J. S. a effectué des interventions ponctuelles (expertises, conseils, symposiums, études cliniques, formations) pour Roche, Chugai, Bristol Myers Squibb, Abbott, UCB, GSK, LFB, Actelion, Pfizer, Merck Sharp et Novartis. Il perçoit également des subventions de recherche pour Roche, Pfizer, Merck Sharp et Bristol Myers Squibb.

## Remerciements

À la Société de pathologie infectieuse de langue française, la Société nationale française de médecine interne et la Société française de pédiatrie pour leur soutien à ce travail. Au Dr Christine Revel-Delhom, médecin de la HAS, pour sa contribution dans le suivi régulier du processus de réalisation de ces recommandations. Au différents experts du groupe de relecture des recommandations : Rhumatologie : Pr Thao Pham (Marseille), Dr Charles Masson (Angers), Pr Xavier Mariette (Kremlin-Bicêtre, AP-HP), Pr Jacques Morel (Montpellier), Pr Daniel Wendling (Besançon), Médecine interne : Pr Mohamed Hamidou (Nantes), Pr Eric Hachulla (Lille), Infectiologie : Pr Dominique Salmon-Céron (AP-HP), Pr Lionel Piroth (Dijon), Hématologie : Pr Jean-Pierre Marolleau (Amiens), Dermatologie : Pr Hervé Bachelez (AP-HP), Pr Denis Jullien (Lyon), Hépatogastroentérologie : Pr Stanislas Pol (Cochin, AP-HP), Pédiatrie : Pr Isabelle Koné-Paut (Kremlin-Bicêtre, AP-HP), Pr Pierre Quartier (Necker, AP-HP), Gynécologie : Pr Elisabeth Elefant (CRAT), Patients : Mr René Mazar (AFP<sup>pic</sup>), Chirurgie : Pr Yves Panis (Beaujon, AP-HP), Gériatrie : Pr Jean Doucet (Rouen). À Mme Catherine Reillat et à la Société française de rhumatologie pour leur soutien actif tout au long de ce projet.

## Annexe. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Annexe) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2013.08.004>.