

Tolérance actuelle des anti-TNF. Que sait-on en 2009 ?



→ **M. BAGOT**

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, Inserm U 976,
Centre de Recherche sur la Peau,
PARIS.

Chez les malades recevant un traitement par anti-TNF, le risque de **tuberculose** a été étudié dans l'observatoire RATIO (Recherche Axée sur la Tolérance des biothérapies), observatoire prospectif national français qui a recueilli tous les cas de tuberculoses survenus chez les malades traités par anti-TNF de février 2004 à février 2007. 69 cas de tuberculose ont été colligés. 49 % des malades étaient sous etanercept, 33 % sous infliximab et 18 % sous adalimumab.

Par rapport à la population française, le SIR (*Standardized Incidence Ratio*) était plus élevé chez les malades sous anti-TNF. Ce risque était particulièrement élevé chez les mala-

des traités par un anticorps monoclonal (infliximab ou adalimumab).

Les méta-analyses et les résultats des registres montrent que l'incidence d'**infections bactériennes sévères** est également plus élevée chez les malades traités par anti-TNF. Chez les malades de rhumatologie, le risque est particulièrement augmenté au cours des 3 premiers mois et se normalise après 1 an.

Ce surrisque constaté au début du traitement est attribué aux associations thérapeutiques (corticoïdes, méthotrexate) et à l'exclusion progressive des patients à haut risque. Ce risque augmenté en début de traitement n'est pas constaté chez les malades psoriasiques. La fréquence des infections cutanées et sous-cutanées est particulièrement élevée sous anti-TNF.

Le risque de **réactivation d'infections à HSV et VZV** a été évalué par le registre RABBIT (*Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*), cohorte prospective mise en place en 2001 ayant inclus 5 380 polyarthrites rhumatoïdes. 160 infections herpétiques ont été recensées chez 144 patients, incluant 84 zonas dont 15 infections sévères (13 multidermatomes, 2 ophthalmiques) et 76 herpès.


L'analyse en régression univariée a montré une augmentation significative du risque de zona avec l'âge, l'activité de la maladie initiale mesurée sur le DAS 28, l'utilisation de corticoï-

des, l'utilisation d'anti-TNF, et à un moindre degré, la durée de la maladie. Ce sont surtout les anticorps monoclonaux qui sont associés à une augmentation du risque de zona.

Chez les malades traités par anti-TNF, 281 cas d'infections fongiques ont été rapportés. La majorité de ces cas est survenue chez des malades rhumatologiques, en général des polyarthrites rhumatoïdes, recevant également des corticoïdes et du méthotrexate. Il s'agissait d'histoplasmoses, de candidoses et d'aspergilloses, de localisation le plus souvent pulmonaire.

Concernant le risque de cancers, la méta-analyse de Bongartz des essais cliniques des anticorps anti-TNF a étudié 9 essais comportant au moins 12 semaines de traitement par un anticorps anti-TNF (12 à 54 semaines). 3 493 malades recevant un anticorps anti-TNF ont été comparés à 1 512 malades recevant un placebo. 29 cancers sont survenus dans le groupe anticorps anti-TNF contre 3 cancers dans le groupe placebo. Cette étude montre un surrisque de cancer dose-dépendant. Les cancers les plus fréquemment observés sont des carcinomes cutanés.

Le risque de lymphomes sous traitement par anti-TNF a été évalué dans l'observatoire RATIO. 38 cas de lymphomes ont été rapportés, dont 27 chez des polyarthrites rhumatoïdes, 3 chez des spondylarthrites ankylosantes, 4 chez des rhumatismes psoriasi-



ques, 3 dans des Crohn et 1 cas chez un Sjögren. Le calcul du taux d'incidence standardisée montre un risque augmenté de lymphomes chez les malades ayant une polyarthrite rhumatoïde, particulièrement augmenté chez les malades traités par anticorps monoclonaux. Les résultats de l'observatoire ne montrent pas d'augmentation du risque de lymphomes dans les spondylarthropathies.

Chez les malades psoriasiques, la cohorte de Stern a démontré une augmentation du risque de lymphomes chez les malades ayant été traités par

PUVAthérapie et par méthotrexate pendant une durée supérieure à 3 ans. Les études en cours permettront d'évaluer l'éventuel surrisque de lymphome chez les psoriasiques recevant un traitement anti-TNF.

En conclusion, les anti-TNF sont associés à un risque augmenté de tuberculose, d'infections graves en particulier cutanées, de cancers cutanés et de lymphomes. Ce risque est plus élevé avec les anticorps monoclonaux qui sont également associés à une plus grande efficacité thérapeutique. Le rapport bénéfices-risques des anti-TNF reste

tout à fait acceptable pour des affections sévères et invalidantes en échec des autres traitements.

Ces risques potentiels rendent indispensables l'information du malade et du médecin référent ainsi qu'une collaboration très étroite entre le service hospitalier ayant initié le traitement anti-TNF et le dermatologue traitant qui le suit.

L'auteur a déclaré avoir participé au bureau scientifique Abbott et à des programmes de formation Wyeth et Abbott.