

# Effets secondaires des traitements biologiques

Dr GREGORY FLEURY<sup>a</sup> et Pr CEM GABAY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 542-8

**Les biologiques ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires. Leur prescription et le nombre de patients sous biothérapies ont largement augmenté. Malheureusement, ces traitements sont occasionnellement accompagnés d'effets secondaires, le plus souvent réversibles à l'arrêt de ceux-ci, qui inquiètent le prescripteur et le patient. Certains effets sont cependant évitables ou peuvent être réduits, notamment grâce au dépistage et à la prévention (dépistage de la tuberculose, vaccination,...). Il est important de connaître ces différents effets secondaires afin d'adapter la prescription des biothérapies au profil des patients (antécédents d'infection, de néoplasie, d'insuffisance cardiaque,...). Il est également très important d'impliquer le patient dans la prise de décision et de l'informer de façon aussi exhaustive que possible.**

## Adverse events of biologic therapies

*Biological therapies have revolutionized the management and the outcome of patients with inflammatory rheumatic diseases. The prescription and the number of patients under biotherapies have greatly increased. Unfortunately, these treatments are occasionally accompanied by side effects usually reversible upon treatment discontinuation. Some are preventable or can be reduced, including through the screening and prevention (tuberculosis screening, vaccination,...). It is important to be aware of these different side effects to adapt the prescription of biologics according to the patient's profile (history of infection, malignancy, heart failure,...). It is also critical to involve the patients into the decision-making and thus, to inform them thoroughly.*

## INTRODUCTION

Les agents biologiques sont des médicaments (protéines) issus d'une production cellulaire à la différence des médicaments de synthèse (ou «classiques») issus de la chimie. Les traitements biologiques, ou biothérapies, sont utilisés en rhumatologie ainsi que dans d'autres spécialités médicales depuis le début des années 2000 pour traiter plusieurs maladies inflammatoires (MI), telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondyloarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les entéro-colopathies inflammatoires et le psoriasis. L'efficacité et les indications des biothérapies ont été démontrées par plusieurs études cliniques et des études observationnelles. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge et le devenir des patients en termes de morbidité/mortalité, de fonction et de qualité de vie, mais ils sont malheureusement accompagnés d'effets secondaires qu'il est essentiel de connaître pour un meilleur suivi des patients et afin d'optimiser

l'adhérence thérapeutique. Les biothérapies (aussi appelées en anglais: biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Disease, bDMARDs) utilisées en rhumatologie sont des médicaments qui modulent les réponses immunitaires avec pour conséquence des effets anti-inflammatoires.

Il existe différentes cibles thérapeutiques pour les médicaments biologiques. La plupart des biothérapies bloquent l'effet de cytokines telles que le TNF, l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-17. Certaines bloquent des interactions intercellulaires (CTLA4-Ig), et d'autres ont un effet déplétant sur une population cellulaire (lymphocytes B). Il existe actuellement sur le marché cinq inhibiteurs du TNF: infliximab (IFX) (Remicade, anticorps monoclonal chimérique); étanercept (ETN) (Enbrel, protéine de fusion recombinante composée de la partie extracellulaire du récepteur du TNF de type 2); adalimumab (ADA) (Humira, anticorps monoclonal humain); certolizumab pegol (CTZ) (Cimzia, fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé pégylé); golimumab (GOL) (Simponi, anticorps monoclonal humain). Des biosimilaires de l'infliximab sont enregistrés en Suisse et les biosimilaires d'autres anti-TNF arriveront prochainement sur le marché.

Il existe encore toute une série d'autres médicaments biologiques:

- un anticorps monoclonal humanisé anti-IL6R: tocilizumab (TCZ) (Actemra®);
- un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20: rituximab (RTX) (MabThera) qui a un effet déplétant sur les lymphocytes B;
- une protéine de fusion composée de la partie extracellulaire du CTLA-4 (antigène extracellulaire du lymphocyte T4) qui lie les molécules costimulatrices CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices d'antigène et bloque l'activation des lymphocytes T: abatacept (ABA) (Orencia);
- un anticorps monoclonal humain anti-sous-unité p40 (sous-unité commune aux cytokines IL-12 et IL-23): ustékinumab (Stelara);
- un anticorps monoclonal humain anti-IL-17A: secukinumab (Cosentyx);
- un anticorps anti-Blyss (ou BAFF, cytokine de la superfamille du TNF qui stimule la prolifération et la survie des lymphocytes B): belimumab (Benlysta);
- un anticorps monoclonal humain anti-RANK ligand (cytokine de la superfamille du TNF impliquée dans la différenciation et l'activation des ostéoclastes) dénosumab (Prolia).

## EFFETS SECONDAIRES

Une récente méta-analyse parue en 2016 (sur 160 essais randomisés, contrôlés, incluant 48 676 patients), qui a analysé

<sup>a</sup> Service de rhumatologie, Département des spécialités de médecine, HUG, Avenue de Beau-Séjour 26, 1206 Genève  
cem.gabay@hcuge.ch | gregory.fleury@hcuge.ch

TABLEAU 1

## Agents biologiques associés à un taux élevé d'effets secondaires

OR: Odds ratio; NNT: number needed to harm.

Effets secondaires des biothérapies	OR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Survenue d'un effet secondaire	1,28 (1,09-1,50)	22 (14-60)
Retrait dû à un effet secondaire	1,47 (1,20-1,86)	26 (15-58)
Survenue d'une infection sévère	1,37 (1,04-1,82)	108 (50-989)
Réactivation d'une tuberculose latente	4,68 (1,18-18,60)	68 (143-14 706)

uniquement la réactivation de tuberculose latente, la survenue de lymphome et d'insuffisance cardiaque, a montré que, de façon générale, les agents biologiques sont associés à un taux plus élevé d'effets secondaires (tableau 1). Le taux de survenue de lymphome et d'insuffisance cardiaque n'est pas statistiquement significatif entre les biologiques et les contrôles.<sup>1</sup>

Par ailleurs, le développement des registres nationaux a permis d'obtenir des données importantes en ce qui concerne la sécurité d'emploi des biothérapies dans la pratique clinique. Ainsi, des données concernant notamment les risques infectieux et le risque de néoplasie sont actuellement disponibles.

## INFECTIONS

De manière générale, les agents biologiques immunomodulateurs augmentent le risque infectieux. Une méta-analyse a montré une incidence augmentée avec un OR de 2 (IC 95%: 1,3-3,1) en ce qui concerne les infections sévères.<sup>2</sup> Une méta-analyse plus récente<sup>3</sup> a montré que l'augmentation du risque était présente en particulier en début de traitement pour les anti-TNF.<sup>4</sup> Ces résultats ont été confirmés par les données du registre de la Société britannique de rhumatologie.<sup>5</sup> Contrairement aux données sur les anti-TNF, il semble que le risque infectieux soit stable tout au long du traitement pour les autres biologiques.<sup>6</sup> Une revue systématique sur 106 études et ayant inclus des patients atteints de PR et sous biothérapies confirme une augmentation de l'incidence d'épisodes infectieux (OR 1,31 (IC 95%: 1,09-1,58)) en comparaison aux traitements de fond conventionnels, et un risque encore plus important lors de l'utilisation de doses plus élevées d'agents biologiques (OR 1,90 (IC 95%: 1,50-2,39)).<sup>7</sup> Le registre CORRONA (registre américain) a montré que les corticoïdes étaient un facteur de risque majeur d'infection.<sup>8</sup> Pour le tocilizumab, il y a également une augmentation de l'incidence des infections (OR 1,30 (IC 95%: 1,07-1,58)).<sup>9</sup> Des résultats comparables ont été retrouvés pour l'abatacept et le rituximab<sup>10</sup> et ont été confirmés lors du suivi à long terme.<sup>11</sup> Il semble qu'une attention particulière doive être portée aux patients souffrant de BPCO sous ABA.<sup>12</sup> Toutefois, il est probable que la présence de comorbidités de façon générale influence défavorablement la survenue d'infections chez les patients sous biothérapie.

## Infections atypiques et opportunistes

## Réactivation de tuberculose

Les anti-TNF augmentent les risques de tuberculose (réactivation de tuberculose latente, notamment extrapulmonaire)

et d'infections granulomateuses (histoplasmose, listériose).<sup>13</sup> Le risque est plus particulièrement augmenté avec l'infliximab et l'adalimumab, mais ceci semble être moins le cas avec l'énanercept.<sup>14</sup> Grâce au dépistage de la tuberculose latente (anamnèse d'exposition à la tuberculose), une radiographie de thorax et un IGRA (Interferon Gamma Release Assays) (T-SPOT. TB, QuantiFERON-TB Gold) et si nécessaire, à l'administration d'un traitement prophylactique (isoniazide pendant 9 mois ou rifampicine pendant 4 mois), l'incidence de tuberculose a diminué de 78%.<sup>15</sup> Il n'existe, par contre, pas de test spécifique pour les mycobactéries atypiques, et on observe une augmentation de leur prévalence.<sup>16</sup> Pour le tocilizumab, de rares cas de tuberculose ont été rapportés dans des pays avec forte incidence de tuberculose, sans que ceci n'ait abouti à une recommandation de dépistage systématique. L'abatacept n'est pas lié à une augmentation de tuberculose.<sup>17</sup>

Les infections opportunistes bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires sont plus fréquentes chez les patients traités par des biologiques.<sup>18</sup> Une méta-analyse rapporte un OR de 1,79 (IC 95%: 1,17-2,74) pour tous les biologiques (abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, énanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab).<sup>19</sup>

## Infection virale

## Zona (réactivation VZV)

L'âge<sup>20</sup> et les corticoïdes sont des facteurs de risque indépendants, associés avec la survenue d'un zona, de même que la présence d'une PR ou d'un lupus érythémateux systémique.<sup>21</sup> Concernant les agents biologiques, les résultats ne sont pas aussi clairs; on observe des résultats discordants pour les anti-TNF avec pour une étude, un RR de 1,61 (IC 95%: 1,16-2,23)<sup>22</sup> et selon le registre CORRONA un HR de 1.<sup>23</sup> Il ne semble cependant pas y avoir d'augmentation du risque de zona sous tocilizumab comparé à l'abatacept, avec un HR de 1,05 (IC 95%: 0,60-1,84).<sup>24</sup>

## Réactivation d'une hépatite B

Cette complication a surtout été décrite chez les patients sous anti-TNF ou sous rituximab. En ce qui concerne les anti-TNF, les réactivations sont surtout décrites chez les patients avec hépatite active en présence d'un Ag HBs positif,<sup>25</sup> avec un risque plus faible en cas d'infection occulte. Le risque serait potentiellement moindre avec l'énanercept qu'avec l'infliximab.<sup>26</sup> Ce risque augmente en cas de traitement immunosupresseur concomitant (par exemple méthotrexate). Les facteurs de risque de réactivation sont le sexe masculin, l'absence d'Ac antiHBs, la présence de l'Ag HBs, une virémie positive et des stéroïdes concomitants.<sup>27</sup> Lors de traitements par des biologiques, en cas d'infection apparemment guérie (Ag HBs négatif et Ac antiHBc et antiHBs positifs), il faut doser l'ADN viral circulant et surveiller les tests hépatiques. En cas de positivité de l'Ag HBs, il faut envisager un traitement curatif ou prophylactique par un analogue nucléosidique (entécavir (Baraclude) ou lamivudine (Zeffix)).<sup>28</sup>

## Hépatite C

On note une absence de risque reconnu de réactivation sous anti-TNF<sup>29</sup> avec un effet potentiellement bénéfique de l'énanercept.<sup>30</sup> On observe également une absence de réactivation

sous abatacept.<sup>31</sup> Des cas de réactivation d'hépatite C ont été décrits sous rituximab lors de thérapie des lymphomes.<sup>32</sup>

#### Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare, due à la réactivation du virus JC (famille des polyomavirus), qui est présente dans une large proportion de la population générale (80%) sous forme latente dans les reins, les organes lymphoïdes et la moelle osseuse. La LEMP se manifeste par des déficits neurologiques subaigus (confusion, ataxie). Le diagnostic est établi par une IRM cérébrale et par la ponction lombaire avec une PCR à la recherche du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien. Cette complication est essentiellement décrite chez les patients sous rituximab (essentiellement chez ceux traités pour un lymphome), mais aussi chez des patients sous anti-TNF ou autres immunosuppresseurs.<sup>33</sup> Elle reste heureusement exceptionnellement rapportée chez les patients avec PR.

#### VACCINATIONS

Afin de prévenir les complications infectieuses, la Société suisse de rhumatologie préconise la mise à jour des vaccins usuels (diphthérie et tétonos) et une vaccination contre la grippe saisonnière (1 x/an) et le pneumocoque.<sup>34</sup>

#### NÉOPLASIE

De manière générale, les patients atteints de rhumatisme inflammatoire sont plus à risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs que la population générale, indépendamment de leur traitement.<sup>35-38</sup> La PR est associée à un risque augmenté de tumeur prostatique avec un HR de 1,66 (IC 95%: 1,27-2,18), de cancer du poumon avec un HR de 2,24 (IC 95%: 1,49-3,36) et de lymphome non hodgkinien avec un HR de 1,75 (IC 95%: 1,04-2,96).<sup>39</sup> Le risque de lymphome est en particulier associé avec la sévérité et l'activité inflammatoire de la PR.<sup>40,41</sup> Une méta-analyse récente a montré que le risque de cancer solide chez les patients sous anti-TNF n'est pas augmenté en comparaison des patients sous traitements de fond conventionnels (RR 0,84 (IC 95%: 0,60-1,18)). Un résultat comparable a été retrouvé pour l'abatacept et le rituximab en comparaison du méthotrexate. Cette étude a aussi montré une absence de récidive (introduction du traitement biologique après 5 à 13 ans de rémission oncologique) chez les patients atteints d'un cancer (RR 0,77 (IC 95%: 0,29-2,03)).<sup>42</sup> Les anti-TNF ne semblent pas non plus augmenter le risque de lymphome,<sup>43</sup> résultats confirmés avec un RR à 0,90 (IC 95%: 0,62-1,31).<sup>42</sup> En ce qui concerne le risque de mélanome sous biologiques (anti-TNF, rituximab, tocilizumab et abatacept), on n'observe pas d'augmentation du risque, avec un RR à 1,17 (IC 95%: 0,86-1,59).<sup>42</sup> Ces résultats sont confirmés par deux autres méta-analyses (l'une avec anti-TNF<sup>44</sup> et l'autre avec biologiques en Europe<sup>45</sup>) et il n'y a également pas d'augmentation significative du risque pour un second mélanome primaire, avec HR de 3,2 (IC 95%: 0,8-13,1).<sup>42</sup>

A noter, pour la PR, qu'une étude récente sur le risque de cancer du col utérin a montré une augmentation du risque de

lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et de cancer cervical invasif chez les patientes traitées par anti-TNF avec des limitations importantes dues à certains facteurs confondants non ajustés comme: 1) une exposition préalable à d'autres DMARD, 2) la consommation de tabac, 3) la présence d'une maladie sexuellement transmissible ou d'HPV, qui n'ont pas été prises en compte.<sup>46</sup>

#### DÉMYÉLINISATION

Des syndromes démyélinisants ont été décrits pour tous les anti-TNF.<sup>47</sup> D'autres atteintes neurologiques ont été décrites comme la névrite optique, le syndrome de Guillain-Barré ou encore la mononévrite multiple. Les symptômes et les signes incluent des paresthésies, des troubles visuels, la confusion et des troubles de l'équilibre. En cas de tels symptômes, un arrêt rapide des anti-TNF est nécessaire, associé ou non à une corticothérapie ou à des cures d'immunoglobulines.<sup>48</sup> L'évolution est le plus souvent favorable avec une régression des symptômes, qui peut malheureusement être incomplète. Par conséquent, les anti-TNF sont contre-indiqués chez les patients déjà atteints d'un syndrome démyélinisant.

#### MORBIDITÉ ET MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

De manière générale, la morbidité/mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les patients atteints de PR.<sup>49</sup> L'activité de la maladie et la durée de la maladie (> 10 ans) sont des facteurs de risque indépendants pour l'insuffisance cardiaque<sup>50</sup> avec un HR de 1,61 (IC 95%: 1,08-2,39) de risque d'hospitalisation pour ce problème.<sup>51</sup> On observe également une augmentation de 28% du risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par des anti-TNF comparés à l'abatacept<sup>52</sup> mais une méta-analyse récente comparant les anti-TNF aux cDMARD montre un effet protecteur des anti-TNF avec une diminution des événements cardiovasculaires (infarctus, insuffisance cardiaque et AVC) et de la mortalité avec un RR de 0,62 (IC 95%: 0,44-0,88) et de 0,60 (IC 95%: 0,38-0,94) respectivement. Même signal pour le rituximab, avec un HR de 0,57 (IC 95%: 0,39-0,84) et les autres biologiques, avec un HR de 0,64 (IC 95%: 0,42-0,99).<sup>42</sup> La contre-indication des anti-TNF dans l'insuffisance cardiaque provient d'études voulant prouver leur efficacité dans cette indication (taux de TNF $\alpha$  corrélé à la sévérité de l'insuffisance cardiaque). Des études avec l'infliximab<sup>53</sup> et l'étanercept<sup>54</sup> chez des patients avec insuffisance cardiaque (sans maladie inflammatoire) non seulement n'ont pas permis de démontrer leur efficacité, mais ont plutôt mis en évidence un effet délétère pour l'infliximab (mais utilisé dans ce cas à des doses élevées de 10 mg/kg). Les anti-TNF sont donc contre-indiqués chez les insuffisants cardiaques de stade III/IV.

#### ANOMALIES DE LABORATOIRE

Il convient de se souvenir que l'augmentation des taux sériques de CRP peut être absente en cas d'infection ou d'inflammation chez les patients traités par tocilizumab. En effet, l'IL-6 est une cytokine qui stimule la production de CRP et d'autres protéines de la phase aiguë par les hépatocytes. Il

faudra donc être attentif à une CRP faussement rassurante chez un patient sous tocilizumab.

### Hépatotoxicité

Pour les anti-TNF, l'hépatotoxicité est peu fréquente et peu sévère. Elle a été le plus souvent décrite avec l'infliximab et moins fréquemment avec l'adalimumab, mais n'a pas été observée avec l'étanercept.<sup>55</sup> L'étiologie proviendrait de la clairance des complexes immuns par les sinusoides hépatiques avec une activation des cellules de Kupffer résultant en la production de radicaux libres conduisant à une atteinte hépatique focale.<sup>56</sup> Une augmentation occasionnelle des transaminases est observée sous tocilizumab. Elle est le plus souvent transitoire et sans conséquence.<sup>57</sup>

### Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie (LDL et HDL) est une anomalie de laboratoire rapportée sous tocilizumab<sup>58</sup> mais, a priori, sans augmentation du risque cardiovasculaire.<sup>52</sup> L'augmentation des taux de cholestérol peut occasionnellement nécessiter l'introduction d'une statine.<sup>59</sup>

### Cytopénie

Une neutropénie transitoire (en particulier au début de traitement), sans augmentation du risque infectieux, a été décrite avec le tocilizumab<sup>57</sup> les anti-TNF<sup>60</sup> et le secukinumab.<sup>61</sup> De rares cytopénies (neutropénies tardives) ont été rapportées avec le rituximab et ont été associées à des infections.<sup>62</sup>

### Hypogammaglobulinémie

L'hypogammaglobulinémie est un effet secondaire décrit sous rituximab; elle est associée à une augmentation du risque infectieux<sup>63</sup> notamment si les IgG sont inférieures à 6 g/l avant le début du traitement avec un OR de 4,9 (IC 95%: 1,6-15,2; p = 0,005).<sup>64</sup>

## AUTO-IMMUNITÉ

Les patients sous anti-TNF (plus fréquemment sous IFX (31,2%) qu'avec les autres inhibiteurs du TNF étanercept (11,8%) et adalimumab (16,1%))<sup>65</sup> peuvent développer des anticorps antinucléaires (FAN), des anticorps anti-ADN natifs<sup>66</sup> et rarement des anticorps anti-histones.<sup>67</sup> Les manifestations de lupus induites par les anti-TNF sont essentiellement cutanées et sont rares (0,2%).<sup>68</sup> Cet effet secondaire disparaît en quelques semaines après l'arrêt du traitement.<sup>67</sup> Les manifestations systémiques, quant à elles, se présentent le plus souvent sous forme atypique d'un point de vue clinique, avec une atteinte prédominante des grosses articulations, un rash rarement malaire et une atteinte rénale bénigne s'observe plus fréquemment dans les PR (72%),<sup>67</sup> mais reste exceptionnelle.<sup>69</sup> Le dépistage de la présence de FAN avant introduction d'un anti-TNF ou d'un autre traitement biologique n'est pas recommandé<sup>65</sup> en Suisse. Par contre, il est important de se souvenir de cette complication autoimmune rare en cas de manifestations cliniques évocatrices.

## SIGNES CUTANÉS

### Réaction lors de l'injection

Les réactions à l'injection dépendent de la voie d'administration (intraveineuse versus sous-cutanée) et des médicaments impliqués. Pour l'infliximab, deux types de réaction sont décrites:

- les réactions aiguës dans les 24 h (20%: prurit, flush, urticaire),<sup>70</sup> se traitent, la plupart du temps, par une diminution de la vitesse de perfusion. En général, cette manifestation aiguë tend à ne pas se reproduire.
- Les réactions retardées peuvent se manifester dans les 3 à 14 jours (2,5%: rash, prurit, œdème facial, fièvre, arthromyalgie, syndrome sec).<sup>70</sup> Elles peuvent être diminuées par l'administration de paracétamol, d'un antihistaminique ou de stéroïdes selon la gravité de l'atteinte.<sup>71</sup>

Pour l'abatacept, l'incidence des réactions est de 2% et celles-ci n'ont pas nécessité l'arrêt de la médication.<sup>72</sup> Il peut exister des réactions lors de la première injection de rituximab, en lien avec la lyse des cellules B. Le tocilizumab peut induire des réactions dans les 24 h sous forme d'un rash, de maux de tête ou d'une hypertension artérielle.

### Réactions au site d'injection

Ces réactions sont observées dans 20% des cas sous adalimumab et 37% sous étanercept;<sup>70</sup> elles sont plus rares avec les autres biologiques mais ont également été décrites pour le golimumab et le certolizumab.<sup>73</sup> Elles se manifestent par un érythème localisé associé ou non à des démangeaisons et à un gonflement. Elles tendent à disparaître spontanément avec le temps bien que, en de rares occasions, un traitement topique de glace ou d'anti-inflammatoires puisse être nécessaire. La rotation du site d'injection est un moyen de prévenir ce type de complication. Elles ne posent pas l'indication à une suspension du traitement et encore moins à son arrêt.

### Autres réactions

Des réactions cutanées sévères (comme un syndrome de Stevens-Johnson, DRESS...) ont été décrites avec les anti-TNF. Des éruptions psoriasiformes (en gouttes, en plaques, palmoplantaires ou pustulaires) ont été décrites avec les anti-TNF dans la littérature, soit de novo, soit en lien avec une aggravation du psoriasis connu. Les psoriasis en plaques et palmo-plantaire sont les formes les plus fréquentes. Ces réactions ont été plus fréquemment associées à l'infliximab, survenant en moyenne entre 10 et 31 mois de traitement.<sup>74</sup> A noter qu'elles ont été également décrites avec le tocilizumab de même qu'avec le rituximab.<sup>75,76</sup> La physiopathologie serait en lien avec une augmentation de l'interféron de type I produite par les cellules dendritiques chez des individus prédisposés. Dans sa forme modérée (< 5%), cela ne nécessite pas de changement de traitement mais il faut ajouter un traitement local ou du méthotrexate en cas d'atteinte > 5% de la surface corporelle.<sup>77</sup> Dans ses formes plus sévères, un changement d'anti-TNF, voire de classe de médicament doit se discuter.<sup>78</sup>

## COMPLICATIONS PULMONAIRES

Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle ont été décrits

sous anti-TNF, avec une mortalité élevée. Une attention particulière doit être donnée aux patients âgés, tabagiques, atteints d'une connectivite et/ou lors de pneumopathies pré-existantes.<sup>79</sup> En cas de survenue de ce type de complication, il convient de stopper la thérapie et de discuter de l'introduction d'une corticothérapie associée ou non à un autre immunosuppresseur (mycophénolate mofétil, rituximab). A noter que des cas de fibrose pulmonaires ont également été décrits sous rituximab (RALI: Rituximab Associated Lung Injury).<sup>80</sup>

## COMPLICATIONS DIGESTIVES

Il existe une augmentation du risque de perforation digestive avec le tocilizumab.<sup>57</sup> Une prise de poids sous tocilizumab a aussi été décrite.<sup>81</sup>

## CONCLUSION

Les patients traités avec des anti-TNF ou d'autres agents biologiques présentent un risque accru de développer des infections, notamment sévères et en particulier au niveau de la peau et du système respiratoire, ceci de façon prédominante au cours des six premiers mois du traitement pour les anti-TNF. Il existe une augmentation du risque de réactivation d'une ancienne tuberculose lorsqu'un patient est traité avec des anti-TNF et en particulier avec les anticorps monoclonaux (non retrouvé avec les autres biologiques). Grâce au dépistage avant le traitement et à l'introduction d'une prophylaxie antibiotique, l'incidence des réactivations de tuberculose a diminué de manière significative. Il existe également

une augmentation du risque de zona. Les données de registres sont rassurantes en ce qui concerne les craintes de néoplasies induites par les agents biologiques. Il convient malgré tout, en prévention, de prêter attention à l'exposition solaire ainsi qu'à la consommation de tabac. L'insuffisance cardiaque de stade III/IV est une contre-indication à l'administration d'anti-TNF. Par contre, ces traitements semblent avoir un effet protecteur en ce qui concerne le risque d'événements cardio-vasculaires.

La prescription des médicaments biologiques est souvent nécessaire pour améliorer la sévérité de la maladie et la qualité de vie des patients. Aucun d'entre eux n'est cependant totalement dénué d'effets secondaires. Par conséquent, avant toute prescription, il convient d'avoir une discussion ouverte avec les patients, afin de mettre en relation la sévérité de la maladie, avec les éventuels effets secondaires du traitement, et si possible de choisir une molécule adaptée au profil du patient.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Avec les médicaments biologiques, les infections demeurent les effets secondaires les plus fréquents avec également la survenue d'infections opportunistes (tuberculose)
- Les craintes concernant le risque de néoplasies induites semblent s'éloigner avec l'absence d'augmentation du taux de lymphome et de mélanome comparé aux traitements de fond conventionnel
- Les réactions cutanées au site d'injection sont rarement à l'origine d'un arrêt du traitement

1 \* Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Syst Rev: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.

2 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. 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.

3 \*\* Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529-35.

4 Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.

5 Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1810-4.

6 van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid

arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37:558-67.

7 Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:258-65.

8 Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-6.

9 Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011;50:552-62.

10 Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: Meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.

11 Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: Integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1987-97.

12 Miller KL, Sawitzke AD, Doane J. Abatacept and serious respiratory

infections in patients with previous lung disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:1569-71.

13 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.

14 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 factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.

15 Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, 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.

16 Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1556-61.

17 Simon TA, Askling J, Lacaille D, et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R67.

18 Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective

French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.

19 Kourbeti IS, Zikakis PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1649-57.

20 Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005;352:2266-7.

21 Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: Population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911.

22 Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014;81:215-21.

23 Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1671-8.

24 Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017;84:21-7.

25 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.

26 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.

27 Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol* 2015;7:2344-51.

28 European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.

29 Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.

30 Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.

31 Mahajan TD, Hooker R, Maher L, Brown G, Reimold A. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J Clin Rheumatol* 2010;16:332-4.

32 Tsutsumi Y, Ichiki K, Shiratori S, et al. Changes in hepatitis C virus antibody titer and viral RNA load in non-Hodgkin's lymphoma patients after rituximab chemotherapy. *Int J Lab Hematol* 2009;31:468-70.

33 Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012;64:3043-51.

34 Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:135-45.

35 Fallah M, Liu X, Ji J, Forst A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2014;25:2025-30.

36 Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt I, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003;48:963-70.

37 Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Invest Med* 1998;46:217-22.

38 Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.

39 Hellgren K, Smedby KE, Feltelius N, Baecklund E, Askling J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors? A comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1252-8.

40 Baecklund E, Backlin C, Iliadou A, et al. Characteristics of diffuse large B cell lymphomas in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3774-81.

41 Cush JJ, Dao KH. Malignancy risks with biologic therapies. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:761-70.

42 de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine* 2016;epub ahead of print.

43 Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune-mediated diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:48-58.

44 Olsen CM, Hyrich KL, Knight LL, Green AC. Melanoma risk in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2016;26:517-23.

45 Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: Results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:386-91.

46 Wadstrom H, Frisell T, Sparen P, Askling J, group As. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1272-8.

47 Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2010;44:2862-9.

48 Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, Group BS. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2011;7:165-72.

49 Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.

50 Schau T, Gottwald M, Arbach O, et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *J Rheumatol* 2015;42:2029-37.

51 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.

52 Zhang J, Xie F, Yun H, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1813-8.

53 Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. 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.

54 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.

55 Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1612-7.

56 Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:139-50.

57 Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tofacitinib clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R141.

58 Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, et al. Efficacy and tolerability of tofacitinib in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: Results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol* 2011;21:122-33.

59 Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tofacitinib therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:372-80.

60 Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:764-9.

61 Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.

62 Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: Case series and comprehensive review of the literature. *Medicine* 2010;89:308-18.

63 van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: Final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.

64 Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.

65 Takase K, Horton SC, Ganesha A, et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1695-9.

66 Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Association Francaise des Centres Regionaux de P. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology* 2014;53:1864-71.

67 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.

68 De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: A French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545-51.

69 Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1107-11.

70 Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut* 2009;58:1033-9.

71 Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: Experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307-14.

72 Khraishi M, Russell A, Olszynski WP. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: A review. *Clin Ther* 2010;32:1855-70.

73 Moccia G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:769-79.

74 Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasisiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: A single academic center case series. *J Crohns Colitis* 2014;8:480-8.

75 Palmou-Fontana N, Sanchez Gavino JA, McGonagle D, Garcia-Martinez E, Iniguez de Onzono Martin L. Tocilizumab-induced psoriasisiform rash in rheumatoid arthritis. *Dermatology* 2014;228:311-3.

76 Brunasso AM, Massone C. Plantar pustulosis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e148-50.

77 Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.

78 Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasisiform exanthema: First 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.

79 Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M, group Bs. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:56-64.

80 Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): A pediatric case and systematic review of the literature. *Pediat Pulmonol* 2009;44:922-34.

81 Younis S, Rosner I, Rimar D, et al. Interleukin 6 blockade-associated weight gain with abdominal enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2013;19:48-9.

\* à lire

\*\* à lire absolument