



Anti-TNF dans les maladies systémiques

Xavier Puéchal, MD, PhD

Centre de Référence des
Maladies auto-immunes systémiques rares
d'Ile de France
Hôpital Cochin

Université Paris Descartes
<http://www.vascularites.org>



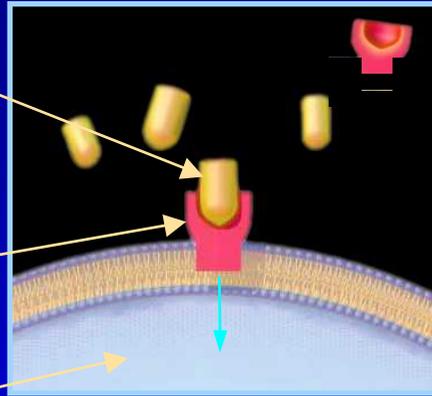
Cytokines – Récepteurs : Interactions

Interaction Normale

Cytokine
Inflammatoire

Récepteur
de la
Cytokine

Signal
Inflammatoire

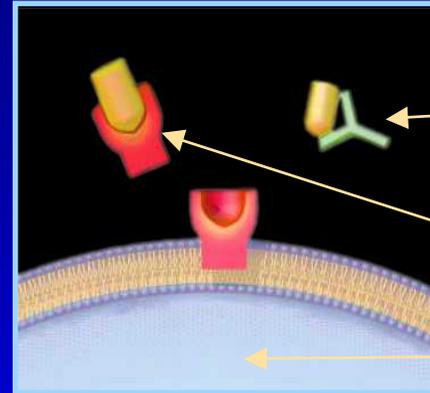


Neutralisation des Cytokines

Anticorps
Monoclonal

Récepteur
Soluble

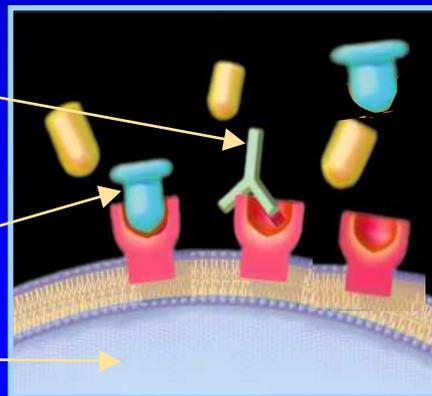
Absence de
Signal



Anticorps
Monoclonal

Antagoniste
du Récepteur

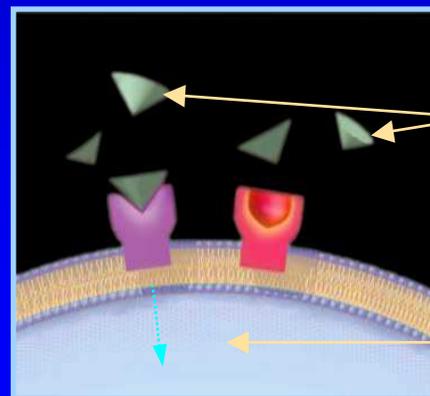
Absence
de Signal



Blocage du Récepteur

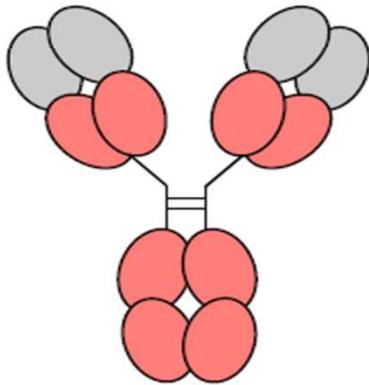
Cytokine
Anti-
inflammatoire

Suppression
de l'effet des
Cytokines
Inflammatoires

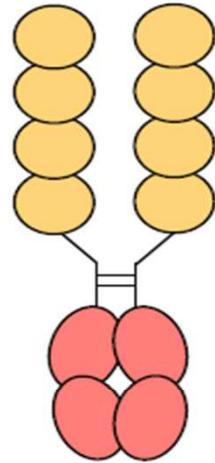


Activation du Réseau Anti-inflammatoire

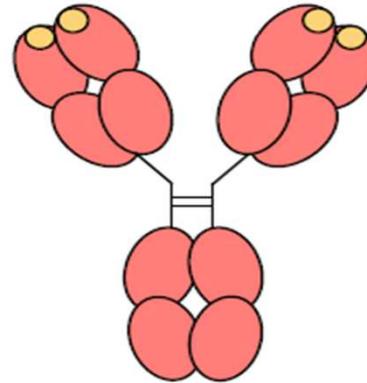
Les inhibiteurs du TNF- α



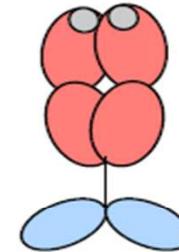
Infliximab
IgG1
75% humain



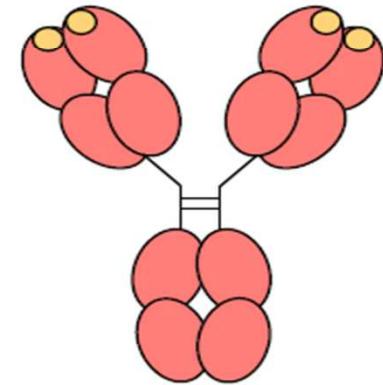
Etanercept
TNFR2-Fc
100 % humain



Adalimumab
IgG1
100 % humain



Certolizumab
Fab IgG4
95% humain



Golimumab
IgG1
100 % humain

Remicade©

Enbrel©

Humira©

Cimzia©

Simponi©

Ils ont tous l'AMM dans :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- Spondyloarthrite axiale dont SPA

Certains ont l'AMM dans :

- Psoriasis (IFX, ETA, ADA)
- Rectocolite hémorragique (IFX, ADA, GOLI)
- Crohn (IFX, ADA)
- Arthrite juvénile idiopathique (ETA, ADA)
- Psoriasis de l'enfant (ETA, ADA)
- Crohn et RCH de l'enfant (IFX, ADA)
- Uvéite non infectieuse

Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Pour que l'ANSM élabore une RTU, il faut que :

- le médicament dispose d'une AMM en France,
- qu'il existe un besoin thérapeutique (absence d'alternative médicamenteuse appropriée) ou un impact de santé publique ou économique.
- soit mis en évidence la présomption d'un rapport bénéfice/risque favorable.
- Toutes les spécialités avec AMM sont concernées.
- Une RTU aura une durée de validité maximale de trois ans
- Le laboratoire met en place un observatoire de suivi efficacité/toxicité.

L'ANSM a proposé en 2012 une RTU dans les situations suivantes sous réserve que le laboratoire mette en place un suivi des patients :

- **infiximab dans la maladie de Takayasu cortico-dépendante ou réfractaire aux CS et aux IS (PTT 2006).**

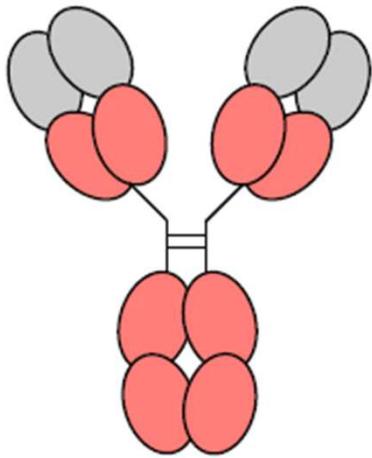
La commission d'AMM a émis un "sursis à statuer" :

- **pour l'infiximab dans les uvéites postérieures de la maladie de Behcet (PTT 2006).**
- **pour l'infiximab dans les uvéites graves non infectieuses réfractaires aux CS et aux IS (PTT 2006).**

La commission d'AMM n'a pas accordé de RTU pour les situations suivantes :

- **infiximab dans la MPA et la GPA réfractaires au traitement IS (PTT 2006), la maladie de Still de l'adulte réfractaire à l'association CS et MTX (PTT 2006), la maladie de Behcet hors uvéite et la sarcoïdose.**

Les inhibiteurs du TNF- α

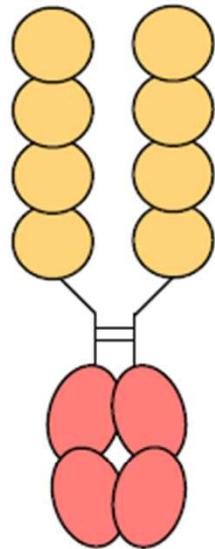


Infliximab

IgG1
75% humain

Remicade© :

Ac monoclonal anti-TNF α chimérique (domaine variable murin, constant humain) 3-5 mg/kg IV : J0, J14, J45 puis /6 à 8 semaines

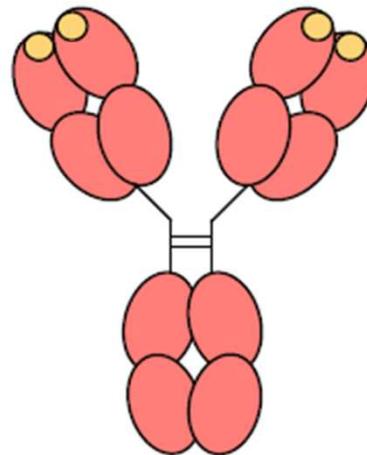


Etanercept

TNFR2-Fc
100 % humain

Enbrel© :

Récepteur soluble, protéine de fusion associant 2 récepteurs RII du TNF à un récepteur Fc humain IgG1.
SC : 50 mg/semaine

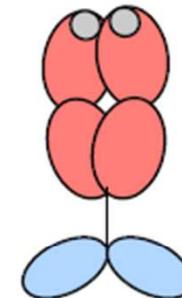


Adalimumab

IgG1
100 % humain

Humira© :

Ac monoclonal humain anti TNF α .
SC : 40 mg / 14 jours

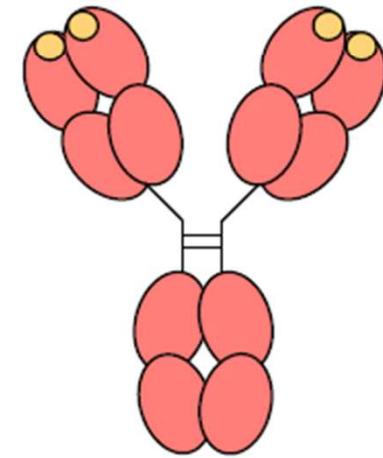


Certolizumab

Fab IgG4
95% humain

Cimzia© :

Ac monoclonal, fragment Fab' pegylé. SC : 200 mg / 14 jours après 400 mg à J0, J14, et J28



Golimumab

IgG1
100 % humain

Simponi© :

Anticorps monoclonal humain IgG1 κ , SC : 50 mg / mois

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2018

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2016

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

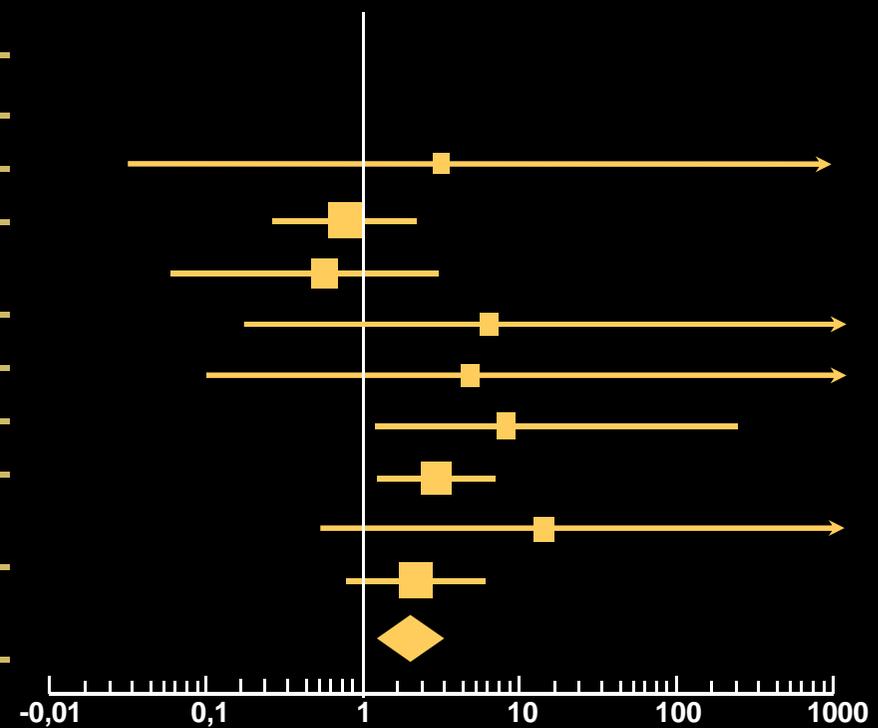
Risque infectieux sous Ac monoclonal anti-TNF

Méta-analyse des essais cliniques PR / Ac monoclonal anti-TNF

- 9 essais \geq 12 semaines de traitement
- 3493 patients PR Ac anti-TNF versus 1512 placebo

Infections sévères

| | anti-TNF | placebo | OR | IC95% |
|--------------|-------------------|------------------|-------------|--------------------|
| Maini | 2 / 87 | 0 / 14 | 3,13 | 0,06 - ∞ |
| Lipsky | 21 / 342 | 7 / 86 | 0,76 | 0,30 - 2,18 |
| Furst | 4 / 318 | 6 / 318 | 0,66 | 0,14 - 2,83 |
| Van de Putte | 4 / 214 | 0 / 70 | 6,33 | 0,30 - ∞ |
| Weinblatt | 3 / 209 | 0 / 62 | 4,93 | 0,19 - ∞ |
| Keystone | 16 / 419 | 1 / 200 | 7,90 | 1,21 - 333 |
| St Clair | 40 / 749 | 6 / 291 | 2,68 | 1,11 - 7,81 |
| Van de Putte | 11 / 434 | 0 / 110 | 15,34 | 0,71 - ∞ |
| Westhovens | 25 / 721 | 6 / 361 | 1,50 | 0,12 - 79,2 |
| TOTAL | 126 / 3192 | 26 / 1428 | 2,01 | 1,31 - 3,09 |



Synthèse des registres de PR : infections sévères sous anti-TNF

| | Anti-TNF | Contrôles | Infections sévères / 100 patients-années | Infections sévères Risque relatif |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|--|--|
| RABIT# | 512 ETA | 601 PR | | 2,16 [0,9-5,4] |
| RABIT# | 346 INF | 601 PR | | 2,13 [0,8-5,5] |
| ARTIS* | 3 673 PR | 46 937 PR | 5,3 | |
| BSR** | 7664 PR | 1354 PR | 5,3 Idem pour les 3 anti-TNF | 1,28 [0,94- 1,76] 1,03 [0,68-1,57] après ajustement |
| US large health care association° | 2393 PR (3894 PA) | 2933 PR MTX (4846 PA) | bactériennes documentées hospitalisées | 1,9 [1,3-2,8] |
| MEDICARE* | 469 PR débutant anti-TNF | 1 900 PR débutant MTX | | 1,0 [0,6-1,7] |

Synthèse des registres de PR : infections sévères sous anti-TNF

| | Anti-TNF | Contrôles | Infections sévères / 100 patients- années | Infections sévères Risque relatif |
|---|-----------------------------|--------------------------|---|---|
| RABIT# | 512 ETA | 601 PR | | 2,16 [0,9-5,4] |
| RABIT# | 346 INF | 601 PR | | 2,13 [0,8-5,5] |
| ARTIS* | 3 673 PR | 46 937 PR | 5,3 | |
| BSR** | 7664 PR | 1354 PR | 5,3 | 1,28 [0,94- 1,76] |
| | | | Idem pour les 3 anti-TNF | 1,03 [0,68-1,57] après ajustement |
| US large health care association° | 2393 PR (3894 PA) | 2933 PR MTX (4846 PA) | bactériennes documentées hospitalisées | 1,9 [1,3-2,8] |
| MEDICARE* | 469 PR débutant anti-TNF | 1 900 PR débutant MTX | | 1,0 [0,6-1,7] |

Synthèse des registres de PR : infections sévères sous anti-TNF

| | Anti-TNF | Contrôles | Infections sévères / 100 patients-années | Infections sévères Risque relatif |
|---|--------------------------|-----------------------|---|---|
| RABIT# | 512 ETA | 601 PR | | 2,16 [0,9-5,4] |
| RABIT# | 346 INF | 601 PR | | 2,13 [0,8-5,5] |
| ARTIS* | 3 673 PR | 46 937 PR | 5,3 | |
| BSR** | 7664 PR | 1354 PR | 5,3 Idem pour les 3 anti-TNF | 1,28 [0,94- 1,76] 1,03 [0,68-1,57] après ajustement |
| US large health care association [°] | 2393 PR (3894 PA) | 2933 PR MTX (4846 PA) | bactériennes documentées hospitalisées | 1,9 [1,3-2,8] |
| MEDICARE* | 469 PR débutant anti-TNF | 1 900 PR débutant MTX | | 1,0 [0,6-1,7] |

#Listing J. AR 2005; 52: 3403-12.

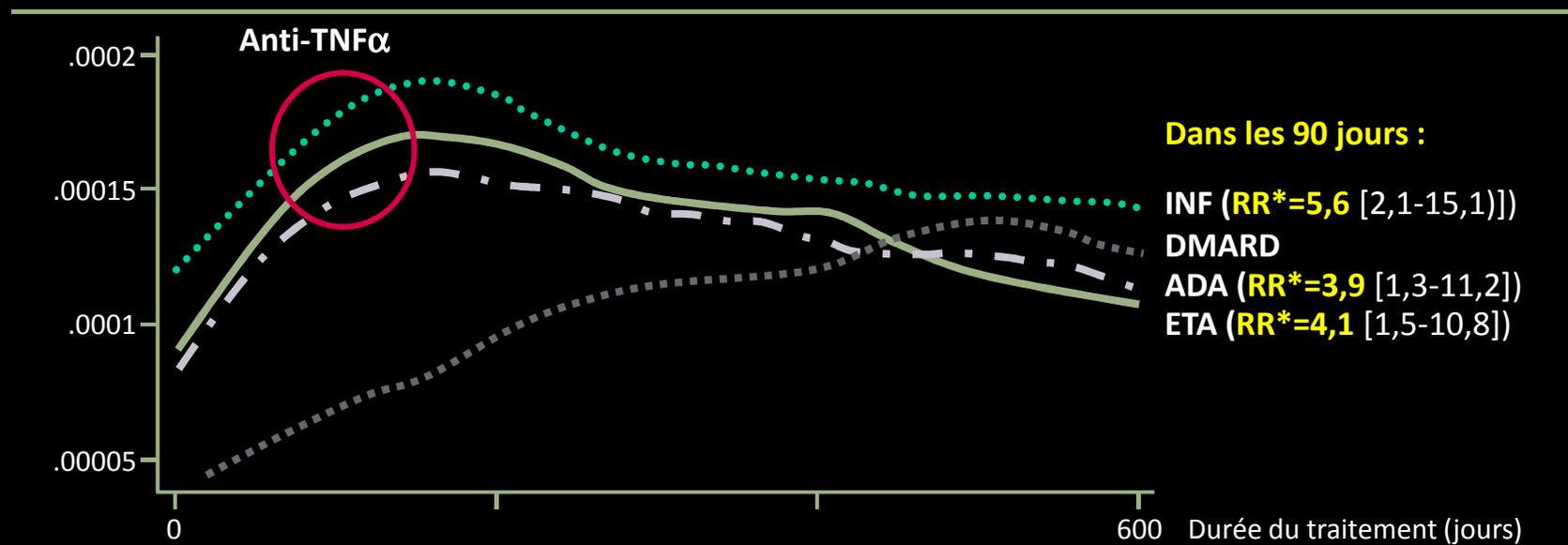
*Schneeweiss S. AR 2007;56:1754-64. ° Curtis JR. AR 2007;56 :1125-33. **Dixon WG. AR2006; 54: 2368-76.

Risque d'infection sévère et anti-TNF α : augmenté en début de traitement dans la PR

(Registre anglais de la BSR**)

Risque d'infection sévère sous anti-TNF α x 4 *versus* DMARD
dans les 3 premiers mois de traitement (IRR=4,6 [1,8-11,9])
sur une cohorte de 10 755 patients

Evolution du taux d'infections bactériennes sévères nécessitant
une antibiothérapie IV ou une hospitalisation au cours du traitement



- Risque Relatif ajusté sur l'ensemble des patients traités
- DMARD n=2170 patients (etanercept n=3844, infliximab n=2944, adalimumab n=1871)
- La diminution graduelle du risque sur 6 mois est en partie liée à l'exclusion progressive des patients à haut risque

Synthèse des registres de PR : infections sévères sous anti-TNF

| | Anti-TNF | Contrôles | Infections sévères / 100 patients-années | Infections sévères Risque relatif |
|--|--------------------------|-----------------------|---|--|
| RABIT# | 512 ETA | 601 PR | | 2,16 [0,9-5,4] |
| RABIT# | 346 INF | 601 PR | | 2,13 [0,8-5,5] |
| ARTIS* | 3 673 PR | 46 937 PR | 5,3 | |
| BSR** | 7664 PR | 1354 PR | 5,3 | 1,28 [0,94- 1,76] |
| | | | Idem pour les 3 anti-TNF | 1,03 [0,68-1,57] après ajustement |
| US large health care association° | 2393 PR (3894 PA) | 2933 PR MTX (4846 PA) | bactériennes documentées hospitalisées | 1,9 [1,3-2,8] |
| MEDICARE* | 469 PR débutant anti-TNF | 1 900 PR débutant MTX | | 1,0 [0,6-1,7] |

Risque d'infection sévère et anti-TNF α : augmenté en début de traitement dans la PR

(US large health care association°)

Cohorte rétrospective à partir d'une base de données d'association de soins

Risque d'infection bactérienne hospitalisée sous anti-TNF α
versus MTX :

x 4 dans les 6 premiers mois de traitement (HR=4,2 [2,0-8,8])

Etat des lieux en 2018 : Infections sévères et anti-TNF

- Augmentation modérée mais significative du risque d'infections sévères avec **tous les anti-TNF**
- **4,8 à 5,9 pour 100 patients / années dans l'ensemble des études et registres**
 - surtout pneumopathies bactériennes
 - et infections peau et parties molles
- **RR entre 1,0 et 2,16**
- **Risque maximal dans les 6 premiers mois de traitement**
- Possibilité d'infections opportunistes
 - ▶ Bilan pré-thérapeutique
 - ▶ **Vaccination grippe et pneumocoque à conseiller**
 - ▶ **Vigilance particulière en début de traitement**
 - ▶ **Education des patients +++**

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2018

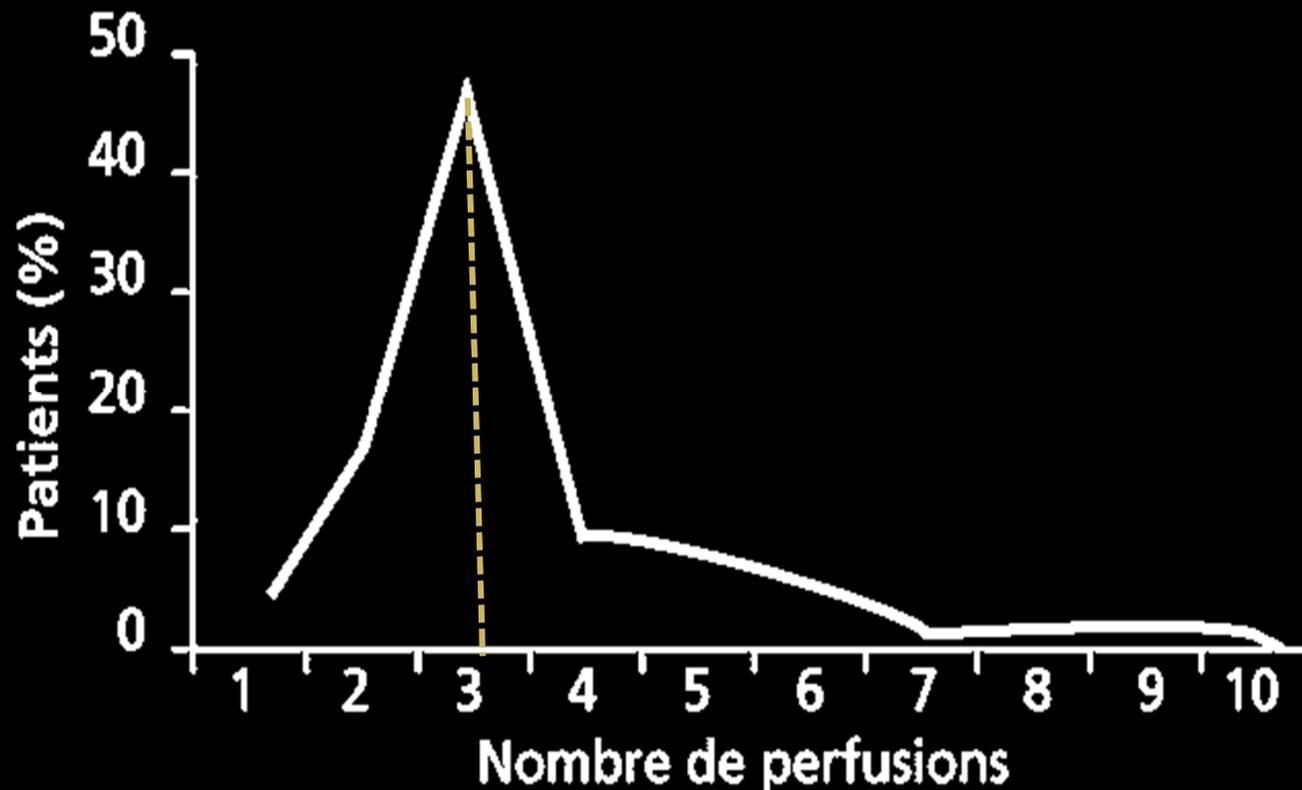
- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Tuberculose : suivi post marketing de l'infliximab

101 cas de TB / 175.000 patients traités

Rapidité d'apparition par rapport au début de l'infliximab

Délais du diagnostic de tuberculose par rapport à la chronologie des perfusions



Tuberculose chez les patients PR traités par anti-TNF α

| | Etanercept | Infliximab | Adalimumab |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Patients traités | 150 000 | 200 000 | 2 500 |
| Exposition en patients-années | 230 000 | 230 000 | 4 900 |
| Tuberculose rapportée | 38 | 172 | 13 |
| Localisation des TB : | | | |
| - USA | 90% | 64 % | 60 % |
| - Hors USA | 10 % | 36 % | 40 % |
| Délai avant apparition TB | 1-22 mois (med : 11.2) | 75 % à 6 sem 97 % à 7 mois | 3-8 mois |
| Atteinte extrapulmonaire/miliaire | 50 % | 45 % | 40 % |

Tuberculose : un risque plus élevé avec les anticorps monoclonaux anti-TNF α qu'avec le récepteur soluble

Observatoire RATIO : Recherche Axée sur la Tolérance des biOthérapies

Résultats à 3 ans (Etude déclarative prospective 2004-2006 ; 486 services)

| | Infliximab | Adalimumab | Etanercept |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Tuberculose* (n = 67) | n = 35 | n = 27 | n = 5 |
| Estimation de l'incidence de TB pour 100.000 patients exposés/an | 71,5 | 71,5 | 6,0 |
| HR versus Etanercept | 8,6 [1,4-53,8] p = 0,02 | 10,5 [1,9-52,6] p = 0,006 | |

40 PR, 14 SA, 3 Rhumatisme Psoriasique , 7 maladie de Crohn, 1 Takayasu, 1 Behcet,, 1 psoriasis

Tuberculose sous anti-TNF : efficacité du dépistage

- Registre espagnol des biothérapies : BIOBADASER
 - recommandation de dépistage des tuberculoses (TB) latentes en vigueur en Espagne depuis février 2002
 - 15 cas de TB active depuis leur mise en place IFX 8, ADA 4, ETA 3
- Enquête sur l'application du dépistage → évolution du risque de TB active

| | Patients-années | Cas TB actives | IRR versus population générale | IRR versus PR sans anti-TNF |
|------------------------|-----------------|----------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Avant mars 2002 | 8 671 | 41 | 19 [11-32] | 5,8 [2,5-15,4] |
| Après mars 2002 | 8 717 | 15 | 7 [3-13] | 2,4 [0,8-7,2] |
| | | | | |
| | | | | |

Tuberculose sous anti-TNF : efficacité du dépistage

- Registre espagnol des biothérapies : BIOBADASER
 - recommandation de dépistage des tuberculoses (TB) latentes en vigueur en Espagne depuis février 2002
 - 15 cas de TB active depuis leur mise en place IFX 8, ADA 4, ETA 3
- Enquête sur l'application du dépistage → évolution du risque de TB active

| | Patients-années | Cas TB actives | IRR versus population générale | IRR versus PR sans anti-TNF |
|-------------------------|-----------------|----------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Avant mars 2002 | 8 671 | 41 | 19 [11-32] | 5,8 [2,5-15,4] |
| Après mars 2002 | 8 717 | 15 | 7 [3-13] | 2,4 [0,8-7,2] |
| Application suboptimale | 4 170 | 13 | 13 [6-25] | ND |
| Application optimale | 4 546 | 2 | 1,8 [0,3-7,1] | ND |

- ▶ Le dépistage n'annule pas le surrisque de TB active mais le diminue
- ▶ Le respect du dépistage semble presque l'annuler

- Le risque de tuberculose sous anti-TNF :
 - diminue avec le dépistage mais reste présent
 - est plus important avec les Ac monoclonaux qu'avec le récepteur soluble
- ▶ dépistage attentif
- ▶ nécessite l'utilisation d'autre outil (T-Spot-TB ; Quantiféron gold)

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2018

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Insuffisance cardiaque

Mortalité chez les patients IC traités par anti-TNF- α

| Etude | RENAISSANCE | RECOVER | ATTACH | | | |
|-----------------------------------|--|---|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Anti-TNF- α | Etanercept | Etanercept | Infliximab | | | |
| Traitement | Placebo 25 mg BIW, TIW | Placebo 25 mg QW, BIW | Placebo 5 mg/kg ou 10 mg/kg | | | |
| Durée de l'étude (médiane) | 12.7 mois | 5.7 mois | 28 sem. | | | |
| Taux de décès (fin de l'étude) | Placebo : 14.2 % ETAN BIW : 17.9 % ETAN TIW : 19.8 % | Placebo : 8.8 % ETAN QWK : 5.9 % ETAN BIW : 7.2 % | 28 sem. 54 sem. | <u>Placebo</u> 0 8.2 % | <u>5mg/kg</u> 2.0 % 8.0 % | <u>10 mg/kg</u> 5.9 % 15.7 % |

IC Grades III/IV :

CI pour infliximab et adalimumab

Précaution d'emploi pour étanercept

ACR Hotline. Update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis. Part II : CHF, infection and other safety issues. 2003.

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2016

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

immunisation sous anti-TNF

- **Habituellement limités à l'apparition d'auto Ac**
- Les Auto-Ac apparaissent en 4 à 10 semaines
- Ils disparaissent à l'arrêt de l'anti-TNF en 3 à 6 mois
- AAN : 20 à 50 % des patients
- Anti-ADN : 15 à 20 % des patients
- Ces anomalies biologiques surviennent quelle que soit la pathologie de base
- Elles n'ont pas de conséquence sur l'efficacité du traitement
- Elles sont plus fréquentes avec INF qu'avec ADA ou ETA
- **Le plus souvent sans aucune traduction clinique**
- Rares lupus induits décrits : forme mineure, limitée souvent à une atteinte cutanée réversible

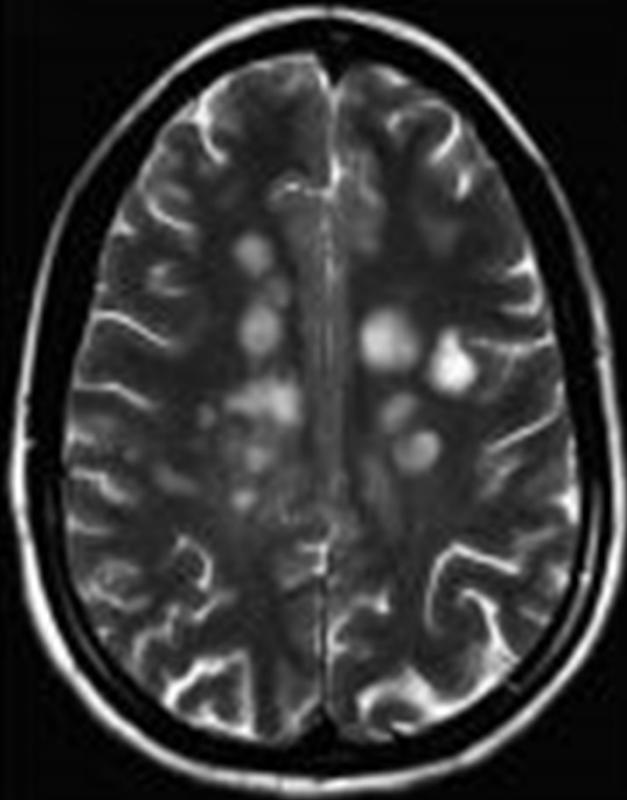
Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2016

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

Bilan préthérapeutique

Évaluer le risque de pathologie démyélinisante



- ATCD familiaux
- ATCD personnels de SEP ou NORB
- En cas de doute :
 - examens habituels (PL, IRM cérébrale, potentiels évoqués)

Evénements indésirables et anti-TNF :

Etat des lieux en 2016

- Infections sévères
- Tuberculose
- Insuffisance cardiaque
- Phénomènes dysimmunitaires
- Démyélinisation
- Néoplasies

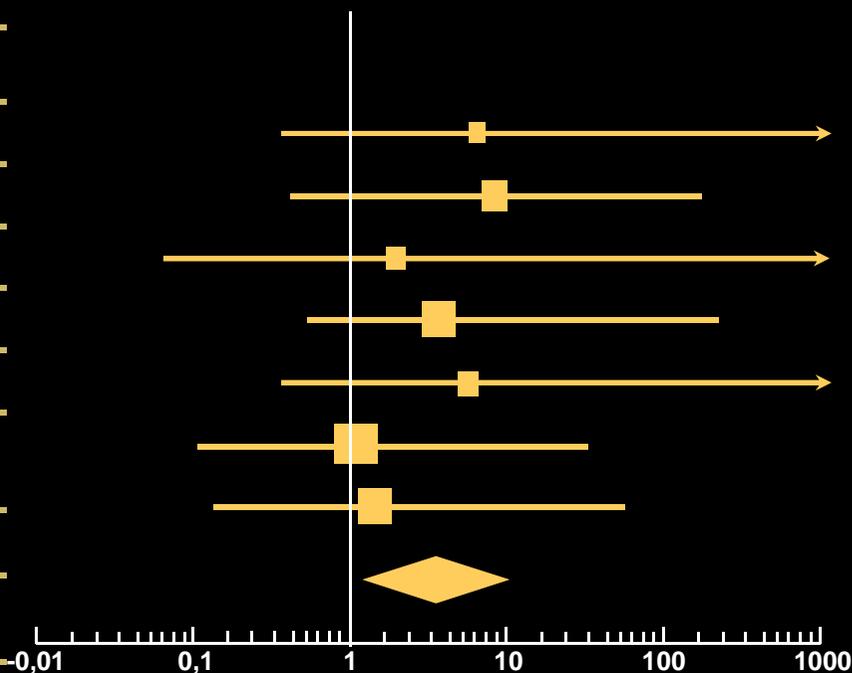
Risque néoplasique et anti-TNF

Méta-analyse des essais cliniques PR / Ac monoclonal anti-TNF

- sélection de 9 essais dans la PR ≥ 12 semaines de traitement
- 3493 patients PR / anti-TNF vs 1512 placebo

Pathologie maligne

| | anti-TNF | placebo | OR | IC95% |
|--------------|------------------|-----------------|-------------|--------------------|
| Lipsky | 5 / 342 | 0 / 86 | 7,57 | 0,30 - ∞ |
| Furst | 4 / 318 | 0 / 318 | 9,11 | 0,40 - 199 |
| Weinblatt | 1 / 209 | 0 / 62 | 2,29 | 0,06 - ∞ |
| Keystone | 8 / 419 | 1 / 200 | 3,87 | 0,51 - 173 |
| St Clair | 4 / 749 | 0 / 291 | 6,58 | 0,36 - ∞ |
| Van de Putte | 4 / 434 | 1 / 110 | 1,01 | 0,10 - 50,4 |
| Westhoven | 3 / 721 | 1 / 361 | 1,50 | 0,12 - 79,2 |
| TOTAL | 29 / 3192 | 3 / 1428 | 3,29 | 1,19 - 9,08 |



En incluant START et PREMIER **OR : 2,4** [IC 95% : **1,2-4,8**]

Bongartz T. JAMA 2006; 295: 2275-85.
Costenbader KH. JAMA 2006; 296: 2201-4 .

Risque néoplasique et anti-TNF

Données rassurantes des registres de PR

Exemple des cohortes suédoises

- 3 cohortes de PR \approx 70 % des PR en Suède
 - Prévalentes (1990-2003), n = 53067
 - Incidentes (1995-2003), n = 3703
 - Traités par anti-TNF (1999-2003), n = 4160
- Registre suédois des cancers
 - ajustement sexe, âge, période

Risque néoplasique et anti-TNF

Exemple des cohortes suédoises de PR

| | PR prévalentes (n = 53067) SIR (IC : 95%) | PR incidentes (n = 3703) SIR (IC : 95%) | |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Tous cancers | 3379 1.05 (1.01-1.08) | 138 1.1 (0.9-1.3) | |
| Cancers cutanés (non mélanome) | 374 1.66 (1.50-1.84) | 5 0.7 (0.2-1.6) | |
| Poumon | 330 1.48 (1.33-1.65) | 23 2.4 (1.5-3.6) | |
| Sein | 471 0.83 (0.76-0.91) | 13 0.6 (0.3-0.6) | |
| Colorectum | 342 0.74 (0.66-0.81) | 18 1.1 (0.7-1.8) | |

Risque néoplasique et anti-TNF

Exemple des cohortes suédoises de PR

| | PR prévalentes (n = 53067) SIR (IC : 95%) | PR incidentes (n = 3703) SIR (IC : 95%) | |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Tous cancers | 3379 1.05 (1.01-1.08) | 138 1.1 (0.9-1.3) | |
| Cancers cutanés (non mélanome) | 374 1.66 (1.50-1.84) | 5 0.7 (0.2-1.6) | |
| Poumon | 330 1.48 (1.33-1.65) | 23 2.4 (1.5-3.6) | |
| Sein | 471 0.83 (0.76-0.91) | 13 0.6 (0.3-0.6) | |
| Colorectum | 342 0.74 (0.66-0.81) | 18 1.1 (0.7-1.8) | |

Risque néoplasique et anti-TNF

Exemple des cohortes suédoises de PR

| | PR prévalentes (n = 53067) SIR (IC : 95%) | PR incidentes (n = 3703) SIR (IC : 95%) | PR sous anti-TNF (n = 4160) SIR (IC : 95%) |
|-----------------------------------|---|---|--|
| Tous cancers | 3379 1.05 (1.01-1.08) | 138 1.1 (0.9-1.3) | 67 0.90 (0.7-1.2) |
| Cancers cutanés (non mélanome) | 374 1.66 (1.50-1.84) | 5 0.7 (0.2-1.6) | 11 3.6 (1.8-6.5) |
| Poumon | 330 1.48 (1.33-1.65) | 23 2.4 (1.5-3.6) | 10 1.8 (0.9-3.3) |
| Sein | 471 0.83 (0.76-0.91) | 13 0.6 (0.3-0.6) | 8 0.4 (0.2-0.9) |
| Colorectum | 342 0.74 (0.66-0.81) | 18 1.1 (0.7-1.8) | 10 1.2 (0.6-2.3) |

► Pas de \neq entre pts sous anti-TNF et autres pts sf K peau \pm poumon

Etat des lieux en 2018 Néoplasies et anti-TNF

- Augmentation du risque néoplasique à court terme dans méta-analyse (PR avec AC monoclonaux)*, non retrouvé à long terme dans les registres de PR
- Augmentation du risque de lymphome dans PR sous anti-TNF par rapport à la population générale mais risque plus lié à l'activité de la PR qu'à anti-TNF
- Parmi les cancers solides : augmentation sous anti-TNF des cancers cutanés +/- pulmonaires sur BPCO qui sont plus fréquents dans la PR
- risque potentiellement dose-dépendant
- ▶ importance du dépistage de lésions malignes lors du bilan pré-thérapeutique

*Bongartz T. JAMA 2006; 295: 2275-85.

Conclusions (1)

- **La meilleure connaissance** des effets indésirables des anti-TNF **a permis de diminuer les risques** (exemple de la tuberculose sous anti-TNF)
- **Nécessité du respect du bilan thérapeutique** :
 - pour écarter les contre-indications
 - éradiquer un facteur de risque (infectieux, tumoral)
 - instaurer surveillance particulière selon le contexte
- **Intérêt de l'éducation du patient +++**
- **Intérêt de peser les avantages et inconvénients des CS et anti-TNF au cas par cas**

Conclusions (2)

- **Penser aux effets collatéraux bénéfiques des anti-TNF dans la décision thérapeutique :**
 - diminution des complications cardio-vasculaires
 - Rôle bénéfique sur la mortalité ?
 - Possibilité de sevrage des corticoïdes
- **Les différents anti-TNF ont des modes d'action différents expliquant :**
 - des effets indésirables non toujours superposables
 - une efficacité différente par ex dans Crohn
- **Expérience actuelle rassurante avec 18 ans de recul mais ne devant pas faire relâcher :**
 - la surveillance des patients
 - La poursuite du recueil des données d'efficacité et de tolérance des registres

Fiches pratiques du CRI téléchargeables à
l'adresse :

<http://www.cri-net.com>

