



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une affection hématologique autre qu'un lymphome ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'affection hématologique ?

Dans le RCP (Résumé des Caractéristiques Produit) des anti-TNF α , il n'existe aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant les patients aux antécédents d'affections hématologiques. Dans les recommandations 2008 de l'American College of Rheumatology (ACR), les anti-TNF α sont contre-indiqués chez les patients aux antécédents de syndrome lymphoprolifératif diagnostiqué et/ou traité dans les 5 ans précédents (1). Les recommandations EULAR 2010 ne font état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation des anti-TNF α chez les patients aux antécédents d'affections hématologiques (2). Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire qui a initialement été identifiée sur sa capacité à induire la nécrose hémorragique rapide de tumeurs dans des conditions expérimentales. Les données issues de la recherche fondamentale et de la recherche clinique ont par la suite mis en évidence le rôle ambivalent du TNF α , exerçant un effet anti-tumoral dans certaines conditions ou pro-tumoral dans d'autres, pouvant ainsi représenter un outil ou une cible thérapeutique (3, 4). Cette ambivalence du rôle du TNF α et de l'impact potentiel des anti-TNF α , que ce soit dans le cadre des tumeurs solides ou des affections hématologiques, nous conduit à envisager successivement l'impact d'un ou d'antécédent(s) personnel(s) des différents types d'affections hématologiques, hors lymphomes.

● Les leucémies aiguës

Le rôle du TNF α est controversé dans les leucémies, car le TNF α peut exercer dans certaines conditions un effet cytotoxique sur les cellules leucémiques (5), alors qu'il a été démontré qu'il pouvait entraîner une prolifération clonale leucémique dans un modèle d'anémie de Fanconi (6). Des cas isolés de leucémies aiguës ont été rapportés chez des patients exposés à un anti-TNF α , dans le cadre d'affections rhumatologiques ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (7-10). Les données issues d'un programme international de pharmacovigilance, arrêtées au mois de novembre 2006, font état de 125 cas de leucémies rapportés chez des patients exposés à un traitement anti-TNF α , dont 25 cas de leucémies sans autre précision, 12 cas de leucémies aiguës sans autre précision, 40 cas de leucémies myéloïdes (qualifiées d'aiguës dans 12 cas), 32 cas de leucémies lymphocytaires (qualifiées d'aiguës dans 1 cas) et 2 cas de leucémies aiguës mégacaryocytaires (11), sans qu'il soit possible de mettre en évidence un sur-risque par rapport à une population non traitée. L'efficacité d'un traitement par infliximab a été évaluée chez 21 patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes, ayant justifié d'une greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, compliquée d'une forme aiguë et réfractaire de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Le traitement par infliximab s'est accompagné d'une réponse complète de

la GVHD chez 13/21 patients (62%), sans rechute de l'affection hématologique maligne initiale, au prix d'une augmentation de la fréquence des infections, fongiques notamment (12). L'efficacité d'un traitement par étanercept, combiné à du tacrolimus et à de la méthylprednisolone, a été évalué chez 20 patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes, ayant justifié d'une greffe allogénique, compliquée d'une forme aiguë de GVHD. Le traitement par étanercept s'est accompagné d'une réponse complète de la GVHD chez 15/20 patients (75%) à 4 semaines, avec une survie sans rechute de l'affection hématologique maligne initiale chez 10/20 patients (50%) à l'issue d'une durée médiane de 2 ans de suivi. Sur les 10 patients décédés, 3 sont décédés d'une rechute de l'affection hématologique maligne initiale, 4 d'une progression de la GVHD ou de ses complications, 3 d'une infection fongique (13).

Au vu de ces données, il n'est pas possible d'affirmer un lien de causalité entre leucémies aiguës et l'exposition aux anti-TNF α (11) ou de tirer une conclusion sur l'impact d'un traitement anti-TNF α sur le risque de rechute chez un patient ayant un antécédent de leucémie aiguë (12, 13). Par ailleurs, les résultats encourageants des anti-TNF α sur les formes graves de GVHD pourraient suggérer la réalisation d'études contrôlées dans cette indication.

En pratique, en l'état actuel des connaissances, un antécédent récent (moins de 5 ans) de leucémie aiguë doit demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF α . Toute décision de traitement anti-TNF α chez un patient ayant un antécédent de leucémie aiguë doit être prise en concertation avec un hématologue.

● Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

• Myélome multiple

L'impact d'un traitement par étanercept a été évalué chez 10 patients atteints d'un myélome multiple réfractaire. Le traitement par étanercept ne s'est traduit par aucune réponse objective. La maladie s'est aggravée chez 4 patients, avec une augmentation des concentrations plasmatiques de TNF α au cours du traitement par étanercept (14, 15).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, un myélome multiple doit demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF α .

• Macroglobulinémie de Waldenström

Par analogie au myélome multiple, une macroglobulinémie de Waldenström doit demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF α .

• Leucémies lymphoïdes chroniques

Certains travaux ont identifié le TNF α comme un médiateur de la transformation en lymphome de certaines leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). Dans ce contexte, le TNF α sérique apparaît comme un facteur prédictif de la mortalité, indépendamment du stade de la maladie et des autres marqueurs biologiques (16). L'impact d'un traitement par étanercept a été évalué dans le cadre d'une étude pilote ayant notamment concerné 8 patients atteints de LLC réfractaires. Le traitement par étanercept ne s'est traduit par aucune réponse objective, ni progression de la maladie (17).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, les leucémies lymphoïdes chroniques, doivent demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF α .

● **Les gammopathies monoclonales apparemment bénignes** (ou MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) **et les plasmocytomes solitaires.**

Il n'existe pas d'argument pour suggérer que les anti-TNF α puissent augmenter le risque de transformation en myélome d'une MGUS ou d'un plasmocytome solitaire. **Seule l'observation d'une MGUS (IgG λ) qui a augmenté brutalement (de 3 à 34 g/l) sous étanercept a été publiée. Dans cette observation, il n'y a pas eu apparition d'une prolifération maligne mais une régression de la MGUS (6 g/l) à l'arrêt de l'anti-TNF α (18).**

En l'absence de données cliniques suffisantes, il est recommandé d'utiliser les anti-TNF α avec prudence en cas de gammopathie monoclonale apparemment bénigne, en distinguant différentes situations :

- S'il s'agit d'une gammopathie monoclonale uniquement détectable sur l'immunofixation des protéines plasmatiques (immunoglobuline monoclonale habituellement <1 g/l), survenant en dehors de tout contexte d'hémopathie, on peut considérer cette anomalie comme marginale et engager si besoin un traitement anti-TNF α , sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (trimestrielle ou semestrielle).
- S'il s'agit d'une gammopathie monoclonale détectable à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (immunoglobuline monoclonale habituellement >1 g/l), on peut schématiquement dégager 2 cas de figure :

- celui d'une gammopathie connue et stable, suggérant qu'il s'agit d'une véritable MGUS. Dans ce cas, un traitement anti-TNF α peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (trimestrielle ou semestrielle). La progression de la gammopathie et/ou l'apparition d'une anomalie associée (baisse des autres immunoglobulines, cytopénie, protéinurie...) justifie l'arrêt du traitement anti-TNF α et des explorations complémentaires à la recherche d'un myélome ou d'un lymphome ;

- celui d'une gammopathie découverte lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité. Dans ce cas, il est d'abord indispensable de rechercher des éléments en faveur d'un myélome multiple ou d'un lymphome. Si cette recherche s'avère négative, un traitement anti-TNF α peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques, initialement trimestrielle, puis semestrielle. En cas d'aggravation et/ou d'apparition d'une autre anomalie biologique, l'arrêt du traitement anti-TNF α est justifié.

● **Les syndromes myélodysplasiques**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) : anémie réfractaire, anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et leucémie myélomonocytaire chronique, sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, qui

présentent un trouble de différenciation aboutissant à un avortement intramédullaire des précurseurs myéloïdes et à des cytopénies sanguine. Une dérégulation des voies de signalisation du TNF α a été mise en évidence au cours des SMD, faisant du TNF α une cible thérapeutique potentielle. L'efficacité d'un traitement par infliximab a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte ayant concerné 10 patients atteints de SMD, de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire. Alors qu'une augmentation de la cellularité médullaire était présente chez la majorité des patients, une réponse hématologique mineure n'était observée que chez 2/10 patients, avec une maladie considérée comme stable chez les 8 autres patients (19). L'efficacité d'un traitement par étanercept, combiné à des globulines anti-thymocytaires, a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte ayant concerné 25 patients atteints de SMD, de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire, justifiant de transfusions itératives. Quatorze des 25 patients (56%) ont été considérés comme répondeurs à la combinaison étanercept et globulines anti-thymocytaires (20). Une autre étude ouverte a évalué l'efficacité d'un traitement par étanercept, combiné à de l'azacitidine, chez 32 patients atteints de SMD. Vingt-trois des 32 patients (72%) ont été considérés comme répondeurs à 3 mois à la combinaison étanercept et azacitidine (21).

En pratique, au vu de ces données, un SMD de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, ne constitue pas une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF α . Toute décision de traitement anti-TNF α chez un patient atteint de SMD doit être prise en concertation avec un hématologue.

● Les syndromes myéloprolifératifs chroniques

Les syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC) : leucémie myéloïde chronique avec translocation t(9;22), leucémie chronique à neutrophiles, leucémie chronique à éosinophiles, polyglobulie primitive, myélofibrose idiopathique chronique et thrombocytopénie essentielle, sont des proliférations hématopoïétiques clonales affectant les cellules souches des lignées granuleuse, érythroïde et/ou mégacaryocytaire, associées à la dérégulation de certaines tyrosines kinases.

Peu de cas de SMC ont été rapportés chez des patients exposés à un anti-TNF α . Une observation fait état de l'apparition d'une leucémie myéloïde chronique chez un patient traité par infliximab pour une PR, ayant répondu à l'arrêt de l'anti-TNF α ainsi qu'à un traitement par interféron (22). Une autre observation fait état de l'amélioration d'une leucémie myéloïde chronique chez une PR après l'introduction d'un traitement par infliximab (23).

En pratique, en l'état actuel des connaissances, les SMC, doivent demeurer une contre-indication de principe à un traitement anti-TNF α .

● Les autres anomalies de la numération formule sanguine

Le RCP des différents traitements anti-TNF α , fait état de pancytopénies, d'anémies aplasiques, de leucopénies, de neutropénies et de thrombocytopénies chez des patients recevant un des cinq anti-TNF dans le cadre de leurs programmes de développement clinique. Dans une étude observationnelle concernant 133 patients exposés à un traitement anti-TNF α pour une PR, 19/133 (14,3%) des patients ont eu au moins un épisode de neutropénie (1020 à 1940 PNN/mm³), après une semaine à 26 mois de traitement (en moyenne 3 mois), avec des fréquences comparables pour les 3 anti-TNF α

adalimumab, étanercept ou infliximab (24). Quelques cas de thrombocytopénies ont été rapportés dans la littérature chez des patients exposés à un anti-TNF α . Ils sont inconstamment associés à la production d'autoanticorps de la série lupique et sont habituellement réversibles à l'arrêt de l'anti-TNF α (25). En pratique, en l'état actuel des connaissances, l'existence d'une cytopénie préalable doit constituer une précaution d'emploi à un traitement anti-TNF α .

Elle impose une enquête étiologique, à l'issue de laquelle se dégagent plusieurs cas de figures :

- En cas de cytopénie révélant une hémopathie sous-jacente, les recommandations vis-à-vis des différents types d'hémopathies seront appliquées.
- En cas de cytopénie auto-immune périphérique et/ou centrale sévère (anémie hémolytique, thrombopénie, pancytopénie), il est justifié de ne pas utiliser un anti-TNF α . Dans cette situation, en cas de PR, on préférera le rituximab. En cas de cytopénie plus modérée, une discussion au cas par cas peut se justifier.
- En cas de cytopénie liée à autre origine comme l'hypersplénisme, une carence vitaminique, une infection, la décision du traitement par un anti-TNF α doit être prise en tenant compte de la réversibilité (cause curable) et de la sévérité de la cytopénie.
- En cas de neutropénie au cours du syndrome de Felty, la décision d'un traitement par anti-TNF α dépendra du risque infectieux.

● **Vis-à-vis des affections hématologiques, le bilan pré-thérapeutique des anti-TNF α , doit comporter :**

- un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique,
- un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales,
- une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'une gammopathie monoclonale ou d'une hypogammaglobulinémie (justifiant alors de la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines et des chaînes légères sériques et d'une immunofixation des protéines plasmatiques et urinaires).

Quels sont les signes d'appel d'une hémopathie autre qu'un lymphome sous anti-TNF α ?

Les signes cliniques et biologiques dépendent de l'affection en cause.

- Les signes cliniques les plus fréquents sont :
 - altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, fièvre persistante),
 - pâleur, dyspnée,
 - infections récidivantes,
 - pétéchies, ecchymoses, hémorragies muqueuses (saignements nez, gencives),
 - adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie,
 - douleurs osseuses, fractures pathologiques,
 - sueurs nocturnes.

- Les signes biologiques en faveur d'une myélodysplasie sont : une anémie normocytaire ou macrocytaire arégénérative, une macrocytose isolée, une neutropénie, une thrombopénie, plus rarement une hyperleucocytose avec monocytose (leucémie myélomonocytaire chronique) ou une thrombocytose.
- Les signes biologiques en faveur d'un syndrome myéloprolifératif sont : une polyglobulie, une hyperleucocytose avec myélémie, une thrombocytose ou une pancytopenie (en cas de myélofibrose).
- Les signes biologiques en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif sont : l'apparition d'une lymphocytose T ou B circulante, une gammopathie monoclonale ou une autre anomalie (cytopénie, hypercalcémie, insuffisance rénale, protéinurie de Bence-Jones) évoquant un myélome.
- Les signes biologiques en faveur d'affections hématologiques aiguës (leucémie) sont : une cytopénie, une présence de blastes circulants.

Vis-à-vis des affections hématologiques, le bilan de suivi d'un traitement anti-TNF α , doit comporter de façon régulière :

- un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie aiguë ou chronique
- un hémogramme à la recherche d'une cytopénie concernant une ou plusieurs lignées ou d'un excès de cellules sanguines normales ou anormales
- une électrophorèse des protéines plasmatiques trimestrielle ou semestrielle chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale.

Conduite à tenir en cas de découverte d'une atteinte hématologique sévère sous anti-TNF α

- Arrêter le traitement par anti-TNF α .
- Arrêter le méthotrexate et les autres traitements immunosuppresseurs.
- Effectuer des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, préciser l'étiologie (ex. : cytopénie), la sévérité et l'extension.

Quand peut-on reprendre un traitement anti-TNF α ?

En l'absence de recommandation, la décision de réintroduction d'un traitement anti-TNF α chez un patient ayant un antécédent d'affection hématologique doit être prise en concertation avec un hématologue. Les règles suivantes peuvent être proposées :

1 - En cas d'apparition d'une hémopathie maligne lymphoïde ou myéloïde (leucémie aiguë, myélome, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique T ou B, leucémie myéloïde chronique), le traitement ne doit pas être repris sauf cas très particulier en l'absence d'alternative thérapeutique.

2 - En cas d'apparition d'une gammopathie monoclonale apparemment bénigne (confirmée par plusieurs électrophorèses des protéines plasmatiques) détectée par la réalisation d'examen complémentaires demandés en dehors de la surveillance

biologique habituelle d'un anti-TNF α , la poursuite du traitement anti-TNF α doit être discutée en raison du risque de transformation en myélome. Ce type de transformation est de l'ordre de 1% par an. Compte tenu de la fréquence de détection d'une gammopathie monoclonale apparemment bénigne après 50 ans (2 à 3% de la population), cette découverte n'empêche pas la poursuite du traitement anti-TNF α avec une surveillance trimestrielle puis semestrielle de l'électrophorèse, à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline monoclonale reste stable. En cas de progression quantitative, le traitement doit être arrêté.

3 - En cas de syndrome myéloprolifératif apparu au cours d'un traitement anti-TNF α , il est préférable d'arrêter l'anti-TNF α , même s'il n'existe actuellement aucun argument en faveur de leur imputabilité dans le déclenchement de ces affections.

4 - En cas d'apparition d'un syndrome myélodysplasique, la poursuite d'un traitement anti-TNF α peut se discuter après un avis hématologique spécialisé. Dans ce cas, il faut apprécier le rapport bénéfice/risque individuel et notamment le risque de transformation maligne aiguë.

5 - En cas de cytopénie, la décision de reprise du traitement anti-TNF α dépendra de la cause, de la sévérité et de la réversibilité de la cytopénie.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque d'hémopathie sous anti-TNF

1. Données de pharmacovigilance et études de cohortes.

• **Il y a peu de données épidémiologiques robustes et récentes, mais le registre national suédois, regroupant plus de 70% des PR suédoises, permet d'avoir une évaluation du risque d'hémopathie maligne sous anti-TNF α (26).** Il s'agit de 3 cohortes de PR, l'une prévalente comprenant des patients avec PR hospitalisés de 1990 à 2003 (n=53067), l'autre incidente avec des patients avec PR diagnostiqués entre 1995 et 2003 (n=3703) et la dernière comportant les patients avec PR traités par anti-TNF α de 1999 à 2003 (n=4160). Ces 3 cohortes ont été comparées à la population générale en se référant au registre suédois des cancers. Cette étude confirme le risque augmenté de leucémie et de lymphome (voir fiche « Lymphome ») mais pas de myélome au cours de la PR. Il n'y a pas dans ce registre de risque accru en cas d'exposition à un traitement anti-TNF α si les populations sont ajustées pour le sexe, l'âge et la durée de la maladie (Tableau 1).

Tableaux

- **Tableau 1** - Registre national suédois : évaluation du risque de maladie hématologique (autre que lymphome) chez des patients atteints de PR traités ou non traités par anti-TNF α

Type d'affections hématologiques malignes	PR prévalentes n=53067		PR incidentes n=3703		PR exposées aux anti-TNF α n=4160	
	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)
Toutes affections malignes	481	1,7 (1,5-1,8)	15	1,6 (0,9-2,6)	11	2,1 (1,1-3,8)
Lymphomes (incluant les LLC*)	319	1,9 (1,7-2,1)	11	2,0 (1,0-3,5)	9	2,9 (1,3-5,5)
Myélome	45	0,8 (0,6-1,1)	0	0 (0-2,2)	0	0 (0-4,4)
Leucémie (excluant les LLC*)	107	2,1 (1,7-2,5)	4	2,2 (0,6-5,7)	2	2,0 (0,2-7,3)
- Leucémie aiguë lymphoblastique	2	0,9 (0,1-3,2)	0	0 (0-40,8)	0	0 (0-61,1)
- Leucémie aiguë myéloïde	68	2,4 (1,9-3,0)	4	4,3 (1,2-10,9)	0	0 (0-7,4)
- Leucémie myéloïde chronique	13	2,4 (1,3-4,1)	0	0 (0-17,7)	0	0 (0-27,0)
- Autres leucémies	23	1,5 (1,0-2,3)	0	0 (0-6,8)	0	6,8 (0,8-24,7)
- Polyglobulie (maladie de Vaquez)	10	0,9 (0,4-1,6)	0	0 (0-10,2)	0	0 (0-18,5)

* LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique.

** SIR : Standard Incidence Ratio : rapport entre le nombre d'événements observés divisé par le nombre d'événements attendus dans une population de même structure d'âge et de sexe. Un SIR égal à 1 signifie un risque similaire dans les deux populations et un SIR > 1 signifie un risque accru si l'intervalle de confiance (IC95%) ne chevauche pas 1.

- **Dans une autre étude rassemblant 3 cohortes (USA, Canada) de patients avec PR âgés de 65 ans, et plus et traités par méthotrexate (n=7306) et par biothérapie (anti-TNF α , anakinra), il n'y a pas de sur-risque d'affection hématologique maligne (hors lymphome) avec un risque relatif (RR) de 1,37 [IC95% 0,71-2,60] après ajustement sous biothérapie (27).** Cette étude confirme le risque de lymphome et de myélome mais pas de leucémie dans la PR par rapport à la population générale. Il faut cependant rester prudent car la rareté de certaines affections fait que ces registres ne permettent pas formellement d'observer un sur-risque modéré ou faible. De plus, ces résultats ne permettent pas d'affirmer qu'il n'y a pas de sur-risque après une exposition plus longue.
- Les données issues du réseau de pharmacovigilance nord-américain, arrêtées au mois d'avril 2008, font état de 48 cas d'affections néoplasiques rapportées chez des enfants exposés à un traitement anti-TNF α , 2 cas sous adalimumab, 15 cas sous étanercept, 31 cas sous infliximab. La moitié de ces cas de néoplasies sont des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens (notamment des lymphomes hépatospléniques à cellules T). Seuls 3 de ces cas sont des leucémies (1 cas de

leucémie sans autre précision, 1 cas de leucémie lymphocytaire et 1 cas de leucémie myéloïde chronique) (28).

- Une publication récente recense, à partir des données issues des programmes de recherche clinique, des réseaux de pharmacovigilance et de littérature scientifique, jusqu'au mois d'août 2009, 18 cas d'affections néoplasiques rapportées chez des enfants exposés à un traitement par étanercept. Sept de ces cas sont des lymphomes, 4 sont des leucémies (1 cas de leucémie sans autre précision, 2 cas de leucémies aiguës lymphocytaires et 1 cas de leucémie myéloïde aiguë) (29).

2. Données des méta-analyses

- Une première méta-analyse, consacrée au risque d'affections malignes observées dans les études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance des anticorps monoclonaux anti-TNF α (adalimumab, infliximab) dans la PR, n'a pas rapporté de sur-risque d'affections hématologiques malignes, mais la faible durée du traitement (12 à 54 semaines) et la rareté des événements ne permet pas de conclusion formelle (30). Une seconde méta-analyse, consacrée au risque d'affections malignes observées dans les études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'étanercept dans la PR, n'a elle non plus pas rapporté de sur-risque d'affections hématologiques malignes, mais là encore, la faible puissance de cette méta-analyse ne permet pas de conclusion formelle (31)

En conclusion

Les recommandations concernant l'utilisation des anti-TNF α en cas d'affections hématologiques (malignes ou bénignes) peuvent se résumer en 3 points :

- Il est raisonnable de maintenir une attitude prudente en cas d'antécédent d'affection hématologique maligne car il n'y a pas, pour l'instant, de données suffisantes pour autoriser ce traitement, sauf cas particulier.
- En cas d'affection hématologique potentiellement prénéoplasique (gammopathie monoclonale, myélodysplasie), un traitement par anti-TNF α est possible, associé à une surveillance rigoureuse. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale sous anti-TNF α n'empêche pas forcément la poursuite du traitement anti-TNF α à condition qu'une hémopathie ait été éliminée et que le taux de l'immunoglobuline reste stable.
- En cas de cytopénie sévère, la possibilité d'un traitement par anti-TNF α dépend de la cause, de la sévérité et de la réversibilité de la cytopénie

Références

1. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
2. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.
3. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003;4:565-73.
4. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:361-71.
5. Rae C, Langa S, Tucker SJ. Elevated NF-kappaB responses and FLIP levels in leukemic but not normal lymphocytes: reduction by salicylate allows TNF-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12790-5.

6. Li J, Sejas DP, Zhang X *et al.* TNF-alpha induces leukemic clonal evolution ex vivo in Fanconi anemia group C murine stem cells. *J Clin Invest* 2007;117:3283-95.
7. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology* 2003;42:900-1.
8. Nair B, Raval G, Mehta P. TNF-alpha inhibitor etanercept and hematologic malignancies: report of a case and review of the literature. *Am J Hematol* 2007;82:1022-4.
9. Kemta Lekpa F, Zahra K, Pautas C, *et al.* Acute myeloid leukemia after infliximab: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:999-1000.
10. Cesarini M, Vernia P, Angelucci E. Acute lymphoid leukemia in a Crohn's disease patient during treatment with adalimumab after a prolonged treatment with azathioprine and steroids. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:371-2.
11. Meyboom RH, Star K, Bate J, *et al.* TNF-alpha Inhibitors and Leukaemia: International Pharmacovigilance Reports. *Drug Saf* 2008;31:445-7.
12. Couriel D, Saliba R, Hicks K, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104:649-54.
13. Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, *et al.* Pilot trial on the use of Etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:680-7.
14. Tsimberidou AM, Waddelow T, Kantarjian HM, *et al.* Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR: Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res* 2003;27:375-80.
15. Kast RE. Evidence of a mechanism by which etanercept increased TNF-alpha in multiple myeloma: new insights into the biology of TNF-alpha giving new treatment opportunities - The role of bupropion. *Leuk Res* 2005;29:1459-63.
16. Ferrajoli A, Keating MJ, Manshouri T, *et al.* The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1215-9.
17. Tsimberidou AM, Thomas D, O'Brien S, *et al.* Recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein Enbrel in patients with refractory hematologic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:237-42.
18. Smale SW, Lawson TM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol* 2007;36:405-6.
19. Boula A, Voulgarelis M, Giannouli S, *et al.* Effect of cA2 anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2006;12:3099-108.
20. Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, *et al.* Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 2010;149:706-10.
21. Scott BL, Ramakrishnan A, Storer B, *et al.* Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept. *Br J Haematol* 2010;148:944-7.
22. Broussais F, Kawashima M, Marotte H, *et al.* Chronic myeloid leukaemia and tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with Infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:509-10.
23. Mittre H, Marcelli C, Leporrier M. Infliximab in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2007;31:418-9.
24. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, *et al.* Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1678-79.
25. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNFalpha blocker-induced thrombocytopenia. *Rheumatology* 2006;45:1313-4.
26. Askling J, Forde M, Baecklund E, *et al.* Hematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis. Lymphoma risk and characteristics following TNF-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
27. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
28. Diak P, Siegel J, La Grenade L, *et al.* Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517-24.
29. McCroskery P, Wallace CA, Lovell DJ, *et al.* Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2010;8:18.
30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* 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. Erratum in: *JAMA* 2006;295:2482.
31. Bongartz T, Warren FC, Mines D, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177-83.