



## Conduite à tenir en cas de situations particulières : dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Dialyse

#### Que faire avant le traitement chez un patient dialysé ?

Un traitement par anti-TNF $\alpha$  n'est pas contre-indiqué en cas de dialyse, mais il y a différentes mesures à prendre :

- Il convient de s'assurer avant de débuter un traitement par anti-TNF $\alpha$  que la fistule artério-veineuse permettant la dialyse est saine et ne nécessitera pas d'intervention à court terme car il existe un risque de retard de cicatrisation et d'un sur-risque infectieux.
- Le risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque suite à une perfusion IV d'anti-TNF $\alpha$  doit être pris en compte chez le patient hémodialysé, le volume de sérum physiologique reçu avec l'infliximab étant de 250 ml.
- En l'absence de donnée sur la dialysance de l'infliximab et des autres anti-TNF $\alpha$  administrés par voie IV, il est recommandé de les administrer après la séance les jours d'hémodialyse (1). Le risque de soustraire une partie du produit lors de l'épuration sanguine est quasi-nul en cas d'hémodialyse mais est certain en cas d'échange plasmatique. Pour les anti-TNF $\alpha$  administrés par voie SC, la dialyse n'aurait pas d'effet.

La prescription concomitante d'un traitement de fond conventionnel (méthotrexate, léflunomide...) avec l'anti-TNF $\alpha$  sera à discuter au cas par cas en cas de dialyse en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients. L'accumulation du médicament immunosuppresseur et/ou de ses métabolites doit impérativement en faire adapter sa posologie chez le patient dialysé (1).

#### Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par anti-TNF $\alpha$ ?

Un patient traité par anti-TNF $\alpha$  doit être considéré comme un patient immunodéprimé. Selon les recommandations de l'HAS (2), il peut bénéficier d'une hémodialyse, technique d'épuration extra-rénale de référence, ou d'une dialyse péritonéale. Il faudra être attentif au risque infectieux accru de ces patients, peut être plus important en cas d'une dialyse péritonéale. Une collaboration optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ chez un patient dialysé ?

- Chez un patient ayant été dialysé, la reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$  sera décidée en fonction de l'activité du rhumatisme ayant conduit à sa prescription. Le choix de la molécule se portera de préférence vers une forme SC ce qui permet aussi de ménager le capital veineux du patient.

- En cas d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III et IV de la classification NYHA) le choix de l'anti-TNF $\alpha$  se portera sur l'étanercept.

#### Pour en savoir plus

- Une production accrue d'interleukine 1 et de TNF $\alpha$  est décrite au cours des séances d'hémodialyse. L'utilisation de traitements ciblant ces cytokines a même été envisagée pour en limiter les effets indésirables (frissons, hyperthermie) chez les patients hémodialysés (3).
- Plusieurs publications font état de patients dialysés au long cours ayant été traités avec succès par anti-TNF $\alpha$  (infliximab et rhumatisme psoriasique (4), adalimumab et SA (5), étanercept et PR (6). Les différents traitements ont été bien tolérés sans complications rénales ou systémiques notamment infectieuses.
- Les taux d'albumine et de pré-albumine, sont inversement corrélés à la mortalité cardiovasculaire des patients dialysés. Un travail a évalué l'intérêt de l'étanercept (vs placebo) chez 10 patients dialysés avec une albumine diminuée et une CRP augmentée dans le but de restaurer leurs taux d'albumine et de pré-albumine (7). Aucun effet indésirable infectieux n'a été constaté parmi ces patients. Aucune différence significative concernant les taux d'albumine et de pré-albumine n'a été observée sous étanercept, en dehors d'une tendance à l'augmentation du taux de pré-albumine.

## Hémoglobinopathie

À ce jour, il n'y a pas de recommandations spécifiques ni d'avis d'experts publiés.

#### Que faire avant le traitement en cas d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...) ?

Il n'y a pas de données qui suggèrent soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinémie chez un patient traité par anti-TNF $\alpha$ .

- En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs déclenchant (déshydratation...) avant de démarrer le traitement par anti-TNF $\alpha$ .
- L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2.000.000 UI/j) est alors recommandée, de même que la vaccination par vaccins conjugués contre le pneumocoque (Prevenar13<sup>®</sup>), *Haemophilus influenzae* de type b (act HIB<sup>®</sup>) et le méningocoque (Méningitec<sup>®</sup>).  
Un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13<sup>®</sup>) suivi au moins 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23<sup>®</sup>). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité de rappel dans cette indication (8).

L'efficacité de ce schéma vaccinal a été évaluée chez le patient infecté par le VIH et, dans l'attente du remboursement du vaccin conjugué 13-valent Prevenar13® chez les patients âgés de 6 à 49 ans (une demande d'inscription a été déposée par le laboratoire pour cette tranche d'âge pour laquelle le vaccin 13-valent dispose aujourd'hui d'une AMM), le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (9) (Voir fiche « Vaccination »).

La vaccination anti-grippale annuelle est également souhaitable et peut se faire le même jour que celle contre le pneumocoque en deux points d'injection différents.

- Une éventuelle carence en folates - dont les réserves sont consommées lors des crises hémolytiques - devra être corrigée, à plus forte raison en cas de traitement associé par méthotrexate.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'une hémoglobinopathie sous anti-TNF $\alpha$ ?

- Si le traitement par anti-TNF $\alpha$  a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée.
- En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie, le contrôle régulier de la NFS est souhaitable sous anti-TNF $\alpha$ .
- Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose.

#### Pour en savoir plus

La drépanocytose et la thalassémie sont des hémoglobinopathies héréditaires, à transmission autosomique récessive. Elles sont dues à une mutation du gène d'une des chaînes de la globine ( $\beta$  pour la drépanocytose,  $\alpha$  ou  $\beta$  pour la thalassémie). L'électrophorèse de l'hémoglobine en assure le diagnostic.

- La drépanocytose entraîne une anémie falciforme, particulièrement en cas d'hypoxie. Elle peut se compliquer d'asplénie fonctionnelle en cas de micro-infarctus spléniques répétés. **Des cas de PR, d'arthrite juvénile idiopathique et de lupus érythémateux systémiques ont été décrits chez les patients drépanocytaires avec exacerbation des épisodes hémolytiques au décours de la survenue du rhumatisme (10, 11).** Des stratégies d'épargne cortisonique sont préconisées chez ces patients dont le taux d'infections et la mortalité sous corticoïdes et/ou méthotrexate sont élevés. Il n'y a pas d'expérience décrite de patients atteints de PR avec drépanocytose et traités par anti-TNF $\alpha$ .
- La  $\beta$  thalassémie est la forme la plus fréquente de thalassémie, conduisant à une réduction (forme dite « bêta + ») ou une absence totale (« bêta 0 ») de synthèse de celle-ci. La thalassémie conduit à une anémie hémolytique chronique qui peut-être sévère dans les formes homozygotes (thalassémie « majeure ») dont le traitement repose sur la triade transfusion, chélation du fer, et éventuellement une splénectomie). **L'association PR/thalassémie est rare (12, 13). Cependant, les taux circulants de TNF $\alpha$  sont plus élevés que la normale en cas de thalassémie (14).**

- Il n'y a pas d'expérience décrite de patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$  et souffrant d'une thalassémie majeure. En cas de thalassémie mineure, il ne semble pas y avoir de complications significatives, même s'il n'existe aucune expérience décrite d'association PR et thalassémie mineure chez des patients traités par anti-TNF $\alpha$ .

## Splénectomie

### Que faire avant le traitement en cas de splénectomie ?

En cas de splénectomie ou d'asplénie fonctionnelle, un traitement par anti-TNF $\alpha$  n'est pas contre-indiqué. Cependant, il y a un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- **L'antibioprophylaxie au long cours.** La pénicilline V (oracilline, 2000000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les 2 ans suivant la splénectomie. Cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$ . Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).

- **Les vaccinations par vaccins conjugués.** La réponse aux vaccins à base de polysaccharide de bactérie encapsulée est altérée (vaccin polysaccharidique de type Pneumo 23) et n'induit pas de formation d'anticorps chez le patient splénectomisé (15).

Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée :

- Prevenar13<sup>®</sup> contre le pneumocoque (*cf. supra*) ;
- act HIB<sup>®</sup> contre *Haemophilus influenzae* de type b ;
- Méningitec<sup>®</sup>, Menjugatekit<sup>®</sup> ou Neisvac<sup>®</sup> contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

La vaccination anti-grippale annuelle est également souhaitable (16).

### Conduite à tenir en cas d'indication de splénectomie sous anti-TNF $\alpha$ ?

Les patients traités par anti-TNF $\alpha$  devant subir une splénectomie sont en théorie à haut-risque d'infection post-interventionnelle.

La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :

- **soit en cas d'urgence** (lésions post-traumatiques...), ce qui justifie l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  dès que l'indication est posée. Pour les patients encore sous l'effet de l'anti-TNF $\alpha$  lors de la splénectomie, on considérera qu'ils sont à haut risque infectieux.

- **soit de façon différée**, ce qui nécessite d'arrêter l'anti-TNF $\alpha$  avec un délai dépendant de sa demi-vie.

Ces infections potentielles sont dues à des « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituellement recommandée dans ce type de chirurgie par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Une attention particulière devra être apportée au décours immédiat de l'opération car il existe une majoration du risque infectieux et un possible retard de cicatrisation. Ainsi, une antibioprophylaxie par cefazoline (2g IV avant l'intervention suivie d'une réinjection d'1g si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée pour prévenir les complications infectieuses immédiates (17). En cas d'allergie à la cefazoline, l'association d'une dose

unique de gentamicine (5mg/kg) associée à la clindamycine (600mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

Le traitement par anti-TNF $\alpha$  pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2.000.000 UI/j) associée aux vaccinations (conjuguées) est alors recommandée.

#### Pour en savoir plus

En France, 6 à 9000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans. L'ensemble des patients splénectomisés est estimé à 250000 patients. Le taux d'incidence est de l'ordre de 10 à 15 pour 100000 habitants (17).

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50% des cas d'infections invasives sévères ("écrasantes") post-splénectomie (OPSI pour overwhelming postsplenectomy infection) souvent à point de départ respiratoire et qui évoluent rapidement vers une défaillance multiviscérale avec CIVD et sont associées à une mortalité précoce élevée (19).

À ce jour, il n'y a aucune donnée ayant rapportée l'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  chez des patients splénectomisés avec PR. Cette situation rare nécessite néanmoins une attitude prudente en raison du risque infectieux.

#### Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. HAS. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Consensus formalisé. Juin 2007.
3. Dinarello CA. Interleukin-1 and tumor necrosis factor and their naturally occurring antagonists during hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S68-77.
4. Saougou I, Papagoras C, Markatseli TE et al. A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blocking agent and a literature review. *Clin Rheumatol* 2010;29:1455-9.
5. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int* 2012;32:1785-7.
6. Nakamura T, Higashi SI, Tomoda K et al. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1395-401.
7. Don BR, Kim K, Li J et al. The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2010;73:431-8.
8. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
9. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013."
10. Michel M, Habibi A, Godeau B et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:228-40.
11. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol* 2001;28:2125-8.
12. Caporali R, Bugatti S, Rossi S et al. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004;71:117-20.
13. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C et al. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr Med Assoc J* 2005;7:667-9.
14. Butthep P, Rummavav S, Wisedpanichkij R et al. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol* 2002;70:100-6.

15. Krutzmann S, Rosado MM, Weber H et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197:939-45.
16. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E et al. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: an Italian retrospective monocentric study. *Hepatogastroenterology* 2008;55:308-10.
17. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.
18. Legrand A, Bignon A, Borel M et al. Perioperative management of asplenic patients. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:807-13.
19. Jones P, Leder K, Woolley I et al. Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010;39:383-6.