

11

Conduite à tenir en cas de chirurgie et soins dentaires

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une intervention chirurgicale lors d'un traitement par tocilizumab par voie intra-veineuse ou sous-cutanée peut, théoriquement, augmenter le risque d'une complication infectieuse et/ou un retard de cicatrisation ⁽¹⁻⁴⁾. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans le Résumé des Caractéristiques Produit) ce qui justifie des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

Données de pharmacocinétique

Voie intra-veineuse :

La demi-vie du tocilizumab est dépendante de la concentration. A l'état d'équilibre, après une dose de 8 mg/kg toutes les quatre semaines, la demi-vie effective diminue de 14 à 6 jours au fur et à mesure que les concentrations diminuent entre deux perfusions ⁽⁵⁾. En respectant la règle des 5 demi-vies, le délai entre la dernière perfusion et l'intervention devrait être d'environ 70 jours.

Voie sous-cutanée :

A l'état d'équilibre, après l'administration sous-cutanée, la $t_{1/2}$ apparente dépendante de la concentration atteint 12 jours avec la dose de 162 mg une fois par semaine et 5 jours avec la dose de 162 mg toutes les deux semaines chez les patients atteints de PR ⁽⁵⁾. En respectant la règle des 5 demi-vies, le délai entre la dernière injection et l'intervention devrait être d'environ 60 jours.

Traitement par anti-IL6 et risque post-opératoire : données de la littérature

En préambule, il est important de rappeler que le risque infectieux post-opératoire est plus élevé chez les patients atteints de PR que dans la population générale ⁽⁶⁾. Il y a peu de données spécifiques concernant le risque infectieux post-opératoire et de retard de cicatrisation chez des patients traités par tocilizumab. Plusieurs études japonaises permettent d'apporter quelques éléments de réponse :

- Une étude japonaise rétrospective dont l'objectif était d'étudier l'évolution de paramètres évocateurs d'infection (fièvre, taux de CRP, nombre de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes) jusqu'à deux semaines post-opératoires chez 22 patients traités par tocilizumab (8 mg/kg toutes les quatre semaines) et 22 patients recevant un traitement de fond conventionnel (dont 10 sous méthotrexate et 17 sous corticoïdes), appariés pour l'âge, le sexe et le type de chirurgie ⁽⁷⁾. Le traitement par tocilizumab n'a pas été interrompu et le délai moyen entre la dernière perfusion et l'acte opératoire a été de $16,1 \pm 9,5$ jours (3 à 27 jours) ;

aucune infection post-opératoire ou retard de cicatrisation n'a été observé dans le groupe tocilizumab. Le tocilizumab réduisait de façon significative l'augmentation de la température corporelle observée dans le groupe contrôle (0,45 vs 0,78°C) et supprimait totalement l'augmentation de CRP habituellement constatée en post-opératoire : CRP normale chez 18/22 patients du groupe tocilizumab et augmentation de 1 à 10 mg/l chez quatre patients versus une augmentation de la CRP chez tous les patients du groupe traitement de fond conventionnel (55 mg/l à J1, 29 mg/l à une semaine et 22 mg/l à deux semaines en période post-opératoire). Enfin, aucune modification notable du nombre de leucocytes n'a été observée dans les deux groupes.

- Un deuxième travail japonais a évalué l'évolution de huit cas de chirurgie articulaire (deux arthroplasties du poignet, trois prothèses de hanche, une prothèse de genou, une prothèse de coude, une chirurgie du pied) chez cinq patients traités par tocilizumab comparés (appariement pour le type de chirurgie et le sexe) à 16 cas de chirurgie chez des patients traités par anti-TNF α et 16 cas de chirurgie chez des patients traités par DMARDs ⁽⁸⁾. Le traitement par tocilizumab a été interrompu quatre semaines avant le geste chirurgical et repris quatre semaines après. Le taux de CRP au 2^{ème} jour post-opératoire atteignait des valeurs de l'ordre de 80 mg/l dans les groupes anti-TNF α et DMARDs, alors qu'il ne dépassait jamais la valeur de 20 mg/l dans le groupe tocilizumab ($p=0,025$ entre les groupes anti-TNF α et tocilizumab). De même, si la température post-opératoire moyenne était de l'ordre de 37,5°C dans les groupes anti-TNF α et DMARDs, elle n'atteignait jamais 37°C dans le groupe tocilizumab.

- Le troisième travail japonais, publié en 2013, était plus ambitieux puisqu'il colligeait les suites post-opératoires et les complications chez les patients traités par tocilizumab dans 25 hôpitaux japonais (posologie 8 mg/kg toutes les quatre semaines) entre 1999 et 2010. Le délai entre la dernière perfusion de tocilizumab et l'acte opératoire étant laissé à l'appréciation de chaque centre ⁽⁹⁾. De plus, les auteurs ont évalué le taux de poussée de PR en post-opératoire et le taux de retard de cicatrisation (impossibilité d'enlever les fils de suture après deux semaines ou nécessité de suturer à nouveau). Cent soixante et un cas ont ainsi été analysés [âge moyen de 56,9 \pm 12,3 ans ; durée moyenne de la maladie de 12,8 \pm 8,5 ans ; 89 cas de chirurgie prothétique ; nombre de perfusions de tocilizumab : 22,8 \pm 26,6 (médiane=13, extrêmes 1-29) ; délai entre la dernière perfusion de tocilizumab et l'intervention : 23,5 \pm 12,7 jours (médiane=21, extrêmes 1-71) ; délai entre l'intervention et la reprise du tocilizumab : 24,8 \pm 12,7 jours (médiane=22,5, extrêmes 0-76)]. Seuls trois cas d'infection post-opératoire ont été observés chez les 161 patients opérés (1,9%), dont deux infections superficielles de la cicatrice nécessitant une simple antibiothérapie et un cas d'infection de prothèse de hanche nécessitant un remplacement prothétique. Du fait de ces faibles effectifs, il n'a pas été possible de comparer les patients avec et sans infection post-opératoire pour identifier les facteurs favorisants. Toutefois, ce taux apparaît très faible comparativement aux chiffres observés chez les patients traités par anti-TNF α ou chez ceux atteints de PR en général.

- Le taux de retard de cicatrisation, 20/161 (12,4%), était significativement plus élevé en cas de chirurgie du rachis, et avait tendance à être plus élevé en cas de chirurgie du pied ou d'utilisation de corticoïdes. L'analyse en régression multivariée donnait les résultats suivants : utilisation de corticoïdes : $p=0,046$; $OR=5,49$; chirurgie du pied : $p=0,048$, $OR=3,07$; chirurgie du rachis : $p=0,0002$, $OR=158,75$. Ce retard de cicatrisation n'était pas associé au délai entre la dernière perfusion de tocilizumab et l'acte opératoire ou au taux de CRP pré-opératoire.

- Trente-six des 161 patients (22,4%) ont eu une poussée de la maladie en post-opératoire ; les éléments favorisants étaient : utilisation antérieure d'anti-TNF α ($p=0,042$, $OR=2,88$) et délai entre la dernière perfusion de tocilizumab et l'acte opératoire ($p=0,0015$, $OR=1,03$).

Parmi les 67 patients ayant une CRP pré-opératoire normale, et n'ayant pas eu d'événement infectieux, la CRP est restée dans les limites de la normale dans la grande majorité des cas. La température post-opératoire est restée inférieure à 37°C.

- Dans une autre étude japonaise, Kubota et al ont évalué le risque d'infection superficielle ou profonde au niveau du site opératoire chez des patients atteints de PR opéré pour une arthroplastie entre 2006 et 2011 en fonction de l'exposition ou non à un agent biologique ⁽¹⁰⁾. Parmi les 267 patients exposés à un agent biologique et opérés, 20 d'entre eux étaient sous tocilizumab, interrompu en moyenne 21 (10-38) jours avant l'intervention. Le risque d'infection au site opératoire chez les patients sous agents biologiques (13 sous infliximab, 220 sous étanercept, 12 sous adalimumab, 2 sous abatacept et 20 sous tocilizumab) était comparable à celui des patients non exposés aux agents biologiques (0,37 versus 0,67% ; $p=0,632$) pour les infections superficielles et 1 versus 0% ($p=0,065$) pour les infections profondes ⁽¹⁰⁾. Après analyse multivariée, les principaux facteurs de risque étaient la chirurgie du pied et de la cheville ($OR=19,27$; 4,67-79,45 ; $p=0,001$) indépendamment du type d'agent biologique.

A partir des 167 patients inclus dans le registre REGATE ($n=1499$ patients) ayant interrompu le tocilizumab moins de 12 semaines avant une intervention chirurgicale, Locci et al ont évalué le risque de complications post-opératoires et identifié des facteurs prédictifs de telles complications ⁽¹¹⁾. Le délai moyen entre la dernière perfusion et la chirurgie était de $4,94 \pm 1,74$ semaines (médiane = 4 semaines). Le pourcentage de complications post-opératoires était de 8,9% (15 patients ont eu 15 complications) : 10 infections sévères, 1 occlusion intestinale, 1 poussée de PR, 1 retard de cicatrisation, 1 complication thromboembolique et une hémorragie. Ces complications survenaient généralement après une chirurgie orthopédique. Après analyse multivariée, les principaux facteurs favorisants étaient un antécédent de traitement par le rituximab, un diabète et une chirurgie du pied.

Les seules recommandations disponibles, hormis celles du CRI, émanent du collège japonais de rhumatologie qui a publié en 2009 un guide pratique d'utilisation du tocilizumab ⁽¹²⁾. En raison d'un possible retard de cicatrisation et de la capacité du tocilizumab à masquer des signes infectieux post-opératoires (absence de fièvre et

CRP normale), les auteurs recommandent de retarder la chirurgie en respectant un délai d'au moins 14 jours après la dernière perfusion de tocilizumab.

Dans un document émanant de la HAS relatif à l'utilisation temporaire du tocilizumab dans le traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8, il est recommandé d'utiliser le tocilizumab au moins 4 semaines après la dernière chirurgie⁽¹³⁾.

Dans une revue récente, Goodman SM recommande un délai de 4 semaines avec la voie intra-veineuse ou de 3 semaines avec la voie sous-cutanée entre la dernière administration de tocilizumab et la chirurgie^(14, 15). L'auteur rappelle que la température et/ou la CRP peuvent être masquées en cas d'infection chez un patient ayant reçu du tocilizumab^(14, 15).

Chirurgie programmée

En tenant compte de la demi-vie et de la faisabilité pratique, et du fait qu'il persiste une concentration active de produit à quatre semaines, nous recommandons une durée d'arrêt du tocilizumab avant l'intervention d'au moins quatre semaines aussi bien pour la voie sous-cutanée que pour la voie intra-veineuse.

Ce délai d'arrêt sera adapté et pourra être modifié, au cas par cas, en fonction :

- Du type de chirurgie dont le risque infectieux post-opératoire peut être variable : chirurgie en « milieu stérile » (exemple : cataracte) ou chirurgie en « milieu septique » (exemple : sigmoïdite) ou situation à « risque septique » (exemple : prothèse articulaire, chirurgie du pied et de la cheville)
- Du terrain et du risque infectieux propre au patient : antécédents infectieux, existence de prothèses articulaires, d'un diabète, d'une corticothérapie associée
- De la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement (un délai d'arrêt plus long, diminuant probablement le risque infectieux post-opératoire, n'expose pas toujours le patient à une recrudescence de sa maladie)

Dans tous les cas, la reprise du traitement par tocilizumab ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

Chirurgie « en urgence »

Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, nous recommandons la stratégie suivante :

- Arrêt du traitement par tocilizumab
- Discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique (exemple : péritonite)⁽¹⁶⁾
- Surveillance rigoureuse post-opératoire : une attention toute particulière devra être portée à l'état local du site opératoire et à l'existence de symptômes douloureux, l'appréciation de l'existence d'une fièvre ou d'une augmentation de la CRP étant faussée par l'administration de tocilizumab

- Reprise du traitement autorisée uniquement après cicatrisation (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection

Soins dentaires

Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers. En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par tocilizumab.

Une antibiothérapie prophylactique est proposée par l'ANSM en 2011⁽¹⁷⁾. Celle-ci s'utilise en l'absence de tout foyer infectieux et consiste en l'administration par voie systémique d'une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif (Tableau 1).

Pour les patients sous tocilizumab, considérés comme immunodéprimés :

- **Pour la réalisation d'actes non invasifs** (ex: actes de prévention non sanglants, soins conservateurs, soins prothétiques non sanglants, dépose post-opératoire de sutures, pose de prothèses amovibles, pose ou ajustement d'appareils orthodontiques, radiographies dentaires ...), **l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée et l'arrêt du tocilizumab n'est pas justifié**
- **Pour la réalisation d'actes invasifs (susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, Tableau 2), l'antibiothérapie prophylactique est habituellement recommandée et l'arrêt du tocilizumab, au moins quatre semaines avant les soins, est justifié**

Références

1. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J* 2000;14:2525-31.
2. Gallucci RM, Sugawara T, Yucesoy B et al. Interleukin-6 treatment augments cutaneous wound healing in immunosuppressed mice. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:603-9.
3. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6 deficient mice. *J Leukoc Biol* 2003;73:713-21.
4. Lockett-Chastain LR, Gallucci RM. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor-beta expression in skin and dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *Br J Dermatol* 2009;161:237-48.
5. FDA. Arthritis Advisory Committee. Rapport du 29/07/2008. www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/slides/2008-4371s1-01-FDA-Okada.ppt.
6. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1713-20.
7. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2009;68:654-7.

8. Hiroshima R, Kawakami K, Iwamoto T et al. Analysis of C-reactive protein levels and febrile tendency after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with a perioperative 4-week interruption of tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2011;21:109-11.
9. Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol* 2013;23:440-9.
10. Kubota A, Sekiguchi M, Nakamura T et al. Does use of a biologic agent increase the incidence of postoperative infection in surgery for rheumatoid arthritis after total joint arthroplasty? *Mod Rheumatol* 2014;24:430-3.
11. Locci M, Combe B, Lukas C et al. Safety of surgery in patients treated with tocilizumab for rheumatoid arthritis : Data from a French registry. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/safety-of-surgery-in-patients-treated-with-tocilizumab-for-rheumatoid-arthritis-data-from-a-french-registry/>. Accessed October 13, 2016.
12. Koike R, Harigai M, Atsumi T et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009;19:351-7.
13. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/roactemra_rtu_has_15042014_vcollege.pdf
14. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:627-32.
15. Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging* 2015;32:361-9.
16. Martin C, Viviand X, Gouin F et al. Antibioprophylaxie en chirurgie. In Bergogne-Berezin E, Del-lamonica P. *Antibiothérapie en pratique clinique. Abrégés Masson*, 2ème édition, Paris 1999.
17. AFSSAPS. *Recommandations. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire.* Juillet 2011.

Tableau 1. Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique ⁽¹⁷⁾.

| | | Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention | |
|------------------------------------|--------------|--|--|
| Situation | Antibiotique | Adulte Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale | Enfant Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte |
| Sans allergie aux pénicillines | Amoxicilline | 2 g voie orale ou IV * | 50 mg/kg voie orale ou IV* |
| En cas d'allergie aux pénicillines | Clindamycine | 600 mg voie orale ou IV* | 20 mg/kg voie orale** ou IV* |

* IV : Voie intraveineuse, lorsque la voie orale n'est pas possible

** : Du fait de sa présentation pharmaceutique disponible pour la voie orale, la clindamycine est recommandée chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

Tableau 2. Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour réalisation d'actes buccaux-dentaires invasifs (accord professionnel) ⁽¹⁷⁾.

| Actes buccaux-dentaires invasifs | Patient immunodéprimé |
|--|-----------------------|
| Soins endodontiques | R |
| Chirurgie périapicale | R |
| Actes et soins parodontaux (dont détartrage) | R |
| Chirurgie parodontale | R* |
| Avulsion dentaire | R |
| Autotransplantation | R* |
| Chirurgie osseuse | R** |
| Exérèse des tumeurs et pseudotumeurs bénignes de la muqueuse buccale | R** |
| Biopsie de glandes salivaires accessoires | R** |
| Implant | R* |
| Soins prothétiques à risque de saignement | R |
| Soins orthodontiques à risque de saignement | R |

R : Prescription recommandée

* : Chez le patient immunodéprimé, le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux devra être pris en compte

** : Chez le patient immunodéprimé, l'intérêt de l'antibiothérapie prophylactique doit être déterminé en fonction du risque infectieux