



Que faire en cas de Chirurgie, de Soins Dentaires ou de Brûlures ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une intervention chirurgicale lors d'un traitement par anti-TNF peut, théoriquement, conduire à une complication infectieuse. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans le Résumé des Caractéristiques Produit pour ces molécules) ce qui justifie des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

CHIRURGIE

Données pharmacocinétiques

La demi-vie des anti-TNF est variable selon les molécules comme indiqué dans le tableau ci-dessous ⁽¹⁻⁵⁾. Classiquement, il est recommandé de respecter la règle des 5 demi-vies comme délai entre la dernière administration du médicament et l'intervention chirurgicale.

Molécules	Demi-vies	5 demi-vies
Adalimumab	15 jours	10 semaines
Certolizumab	10 - 15 jours	10 semaines
Etanercept	70 heures	2 semaines
Golimumab	10 - 15 jours	10 semaines
Infliximab IV	8 - 10 jours	8 semaines
Infliximab SC	11 - 14 jours	10 semaines

Données de la littérature

- Le risque d'infections ou de complications post-opératoires est plus élevé chez les patients souffrant de PR que chez les patients souffrant de coxarthrose ou de gonarthrose pour lesquels un remplacement prothétique est indiqué ^(6, 7). Le risque d'infections opératoires per ou post-opératoires sous anti-TNF a été évalué à travers plusieurs études. Dans une méta-analyse publiée très récemment, le risque d'infection péri-opératoire a été comparé d'une part chez des patients traités par anti-TNF et des patients traités par DMARDs conventionnels, et d'autre part chez des patients ayant interrompu ou non leur traitement avant chirurgie ⁽⁸⁾. Globalement, le risque d'infection post-opératoire chez un patient traité par anti-TNF était multiplié par 2 (RR=1,88 ; IC95% 1,32-2,66) ⁽⁸⁾. Le risque de survenue d'infection péri-opératoire était plus élevé chez les patients traités par anti-TNF que par DMARDs conventionnels (RR=1,81 ; IC95% 1,31-2,50) ⁽⁸⁾. En revanche, le risque

d'infection péri-opératoire était comparable chez les patients qui interrompaient ou non leur traitement biologique (RR=0,69 ; IC95% 0,39-1,21) ⁽⁸⁾. Le risque d'infection était augmenté en cas d'utilisation des corticoïdes d'où l'importance de prendre en compte les comorbidités (diabète, tabagisme, antécédents infectieux...) et l'activité du rhumatisme pour définir le délai d'interruption du traitement avant la chirurgie ⁽⁸⁾.

- Cependant, dans une autre méta-analyse, Clay M et al. ont comparé le risque d'infection au niveau du site chirurgical chez des patients ayant poursuivi leur anti-TNF par rapport à des patients ayant interrompu leur anti-TNF. Les patients qui interrompaient leur anti-TNF avaient significativement moins d'infections post-opératoires que les autres (RR=0,62 ; IC95% 0,43-0,89) ⁽⁹⁾.
- Dans une étude rétrospective incluant 9 911 patients et 10 923 procédures chirurgicales entre 2006 et 2015, le risque d'hospitalisation pour une infection post-opératoire, ajusté à l'aide d'un score de propension, était de 8,16% avec l'abatacept, de 6,87% (5,30% à 8,90%) avec l'adalimumab et de 8,90% (5,70% à 13,52%) avec le rituximab ⁽¹⁰⁾. La corticothérapie à plus de 10 mg/j augmentait considérablement le risque d'hospitalisation pour une infection post-opératoire de façon dose-dépendante (par rapport à l'absence de corticothérapie) RR=13,25% (9,72% à 17,81%) ⁽¹⁰⁾.
- Deux sociétés savantes américaines, l'American College of Rheumatology et l'American Association of Hip and Knee Surgeons ont publié, ensemble, des recommandations pour la prise en charge des malades ayant un rhumatisme inflammatoire et requérant une chirurgie de la hanche ou du genou ⁽¹¹⁾.
 - Les experts recommandent de prévoir la chirurgie en fin de cycle c'est-à-dire juste après l'injection suivante théorique. Ils s'appuient sur le fait que le risque infectieux péri-opératoire avec les agents biologiques augmente surtout avec les doses élevées de médicament, au-dessus des doses classiques recommandées. Ils en déduisent que la demi-vie sérique n'est pas le reflet de la durée de l'immunosuppression ^(11, 12).
 - En effet, la règle des 5 demi-vies n'est applicable que s'il existe une relation dose/effet linéaire. Ils ont donc choisi le rythme d'administration du biomédicament pour établir des recommandations plutôt que la demi-vie.

Ces deux sociétés savantes recommandent les délais d'interruption suivants ⁽¹¹⁾ :

Molécules	Rythme des injections	Délai d'interruption du médicament
Adalimumab	2 semaines	2 semaines
Certolizumab - 200 mg - 400 mg	2 fois par mois 1 fois par mois	2 semaines 1 mois
Etanercept	7 jours	7 jours
Golimumab	4 semaines	4 semaines
Infliximab IV	8 semaines	8 semaines
Infliximab SC	2 semaines	2 semaines

- À partir d'opinions d'experts, l'American Academy of Dermatology et la National Psoriasis Foundation ont défini des niveaux de risque selon le type de chirurgie ⁽¹³⁾ :
 - Les interventions chirurgicales **à faible risque infectieux** sont des procédures chirurgicales en conditions stériles sans effraction des voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires. Il s'agit des endoscopies digestives, génito-urinaires ou respiratoires, de la chirurgie ophtalmologique, de la chirurgie dermatologique, des biopsies mammaires et de la chirurgie orthopédique prothétique.
 - Les interventions chirurgicales **à risque modéré infectieux** concernent la chirurgie du crâne, du cou, du thorax, de l'abdomen et la chirurgie urologique.
 - Les interventions chirurgicales **à risque élevé infectieux** comportent les actes chirurgicaux en urgence, la chirurgie d'un foyer infectieux et la chirurgie thoracique, abdominale ou génito-urinaire compliquée.

L'American Academy of Dermatology et la National Psoriasis Foundation recommandent la poursuite des agents biologiques en cas d'intervention chirurgicale à faible risque selon des avis d'experts ⁽¹³⁾. Pour les interventions chirurgicales à risque modéré ou élevé, l'American Academy of Dermatology et la National Psoriasis Foundation recommandent une discussion au cas par cas avec le chirurgien en fonction du risque infectieux de l'intervention, du type de chirurgie, des comorbidités, des traitements associés (corticothérapie), de l'activité de la maladie et du risque de poussées ⁽¹³⁾. Si l'agent biologique doit être interrompu, il faudra un délai entre 3 et 4 fois la demi-vie, soit pour chaque molécule :

Molécules	3 à 4 demi-vies
Adalimumab	45 à 60 jours
Certolizumab	30 à 60 jours
Etanercept	8 à 12 jours
Golimumab	30 à 60 jours
Infliximab IV	24 à 40 jours
Infliximab SC	33 à 56 jours

- La British Society for Rheumatology a émis des recommandations intermédiaires entre l'American College of Rheumatology et l'American Academy of Dermatology. En effet, la BSR recommande d'interrompre le traitement biologique au moins pour une période de temps équivalent à la durée de l'inter-cure ⁽¹⁴⁾. En cas de chirurgie à haut risque sur le plan infectieux, elle recommande de prendre une période d'interruption de 3 à 4 demi-vies ⁽¹⁴⁾.
- Si la poursuite du traitement par anti-TNF majeure à des degrés divers, le risque d'infection per ou post-opératoire, selon le contexte nosologique et la nature de la chirurgie, le risque de défaut ou de retard de cicatrisation reste peu probable. **En effet, dans une étude ouverte japonaise durant laquelle le devenir de patients opérés d'une chirurgie orthopédique lourde (arthrodèse de cheville, prothèses de cheville, genoux, hanches, coudes, épaules) a été comparé selon qu'ils avaient été traités par anti-TNF (39 patients) ou non (groupe contrôle de 74 patients), le taux de défaut de cicatrisation n'a été que dans 5,1% dans le groupe anti-TNF versus 6,8% dans le groupe sans anti-TNF ⁽¹⁵⁾, confortant les données d'une autre série japonaise ⁽¹⁶⁾.** En cas d'interruption, l'anti-TNF pourra être repris 1 à 2 semaines après l'intervention chirurgicale en absence de complication post-opératoire ^(11, 13, 14).

Conduite à tenir en cas de chirurgie

Les deux risques à redouter sont :

- La survenue d'une infection per- ou post-opératoire.
- La survenue d'une poussée de la maladie.

Quel délai entre la dernière prise d'anti-TNF et la réalisation d'une chirurgie programmée ?

Le délai d'arrêt sera adapté et prolongé, au cas par cas, en fonction du :

- **Type de chirurgie** (risque infectieux post-opératoire variable) : chirurgie en « milieu stérile » et chirurgie en « milieu non stérile » (exemple : chirurgie digestive).
- **Comorbidités et risque infectieux propres au patient** : antécédents infectieux, prothèses articulaires, diabète, corticothérapie associée.
- **Sévérité du rhumatisme inflammatoire et risque de poussée.**
- **Traitements associés notamment la corticothérapie.**

Il faudra être attentif au risque infectieux dans certaines circonstances :

1. Interventions sur les articulations superficielles où les téguments cicatrisent le plus mal (coudes, chevilles).
2. Reprise de prothèse.
3. Infection passée de la peau et/ou d'une cicatrice.
4. Traitement par prednisone, surtout à des posologies supérieures à 5 mg/jour.
5. Autre cause d'immunosuppression associée.
6. Comorbidités (diabète...).

Ces circonstances ainsi que l'âge des patients doivent être pris en compte pour évaluer, au cas par cas le délai nécessaire d'arrêt des anti-TNF avant la chirurgie.

Schématiquement, trois situations cliniques peuvent être rencontrées chez les patients traités par anti-TNF :

- **Pour les chirurgies à faible risque infectieux, incluant la chirurgie programmée orthopédique du genou et de la hanche**, on proposera d'appliquer les recommandations de l'American College of Rheumatology et de l'American Association of Hip and Knee Surgeons ⁽⁸⁾ :

Molécules	Programmation de la chirurgie à partir de la :
Adalimumab	3 ^{ème} semaine après la dernière injection
Certolizumab - 200 mg - 400 mg	3 ^{ème} semaine après la dernière injection 5 ^{ème} semaine après la dernière injection
Etanercept	2 ^{ème} semaine après la dernière injection
Golimumab	5 ^{ème} semaine après la dernière injection
Infliximab IV	9 ^{ème} semaine après la dernière injection
Infliximab SC	3 ^{ème} semaine après la dernière injection

- **Pour les chirurgies en milieu non stérile** (digestive, uro-génitale, thoracique...), le délai sera discuté au cas par cas entre le rhumatologue, le chirurgien et l'anesthésiste en fonction du type de chirurgie et de l'urgence à la réaliser, des comorbidités, de la sévérité du rhumatisme inflammatoire et du risque de poussée, et des traitements associés notamment la corticothérapie.

On se rapprochera des recommandations de l'American Academy of Dermatology et de la British Society for Rheumatology, en proposant un arrêt entre 3 et 5 demi-vies.

Molécules	Demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
Adalimumab	15 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
Certolizumab	10 - 15 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
Etanercept	70 heures	9 jours	12 jours	2 semaines
Golimumab	10 - 15 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
Infliximab IV	8 - 10 jours	4 semaines	6 semaines	8 semaines
Infliximab SC	11 - 14 jours	5 semaines	8 semaines	10 semaines

- **Pour la chirurgie en urgence :**

Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les recommandations d'experts sont :

- Arrêter le traitement par anti-TNF
- Discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture en cas de chirurgie à risque septique (exemple : péritonite)
- Effectuer une surveillance rigoureuse post-opératoire
- Reprendre le traitement uniquement après cicatrisation (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection.

Pour les endoscopies digestives, avec ou sans biopsie, il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement anti-TNF.

On rappellera que, outre le risque infectieux et de trouble de la cicatrisation, il est nécessaire d'apprécier le risque cardiaque et d'épisode thromboembolique en cas de prise en charge chirurgicale dans cette population.

Dans tous les cas, la reprise du traitement par anti-TNF ne sera autorisée qu'après **cicatrisation complète et en l'absence d'infection**, et avec une prudence toute particulière en cas de reprise de prothèse. Le délai entre la chirurgie et la reprise de l'anti-TNF est le plus souvent de 2 semaines en absence de complications post-opératoires.

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 débuter un traitement par anti-TNF.

Ces soins devraient concerner surtout le parodonte, et motiver donc l'avis d'un stomatologue autant que d'un dentiste, **d'autant que plusieurs études ont suggéré que le traitement de la maladie parodontale réduit l'activité de la PR** ⁽¹⁷⁾.

Un autre motif pour prévoir au moins une fois l'avis d'un stomatologue est que le seul travail ayant étudié de manière prospective le statut parodontal des patients traités par anti-TNF a conclu que les anti-TNF n'accéléraient pas l'alvéolyse, mais majoraient l'inflammation gingivale ⁽¹⁸⁾.

● L'ANSM a défini la liste des soins dentaires non-invasifs et invasifs ⁽¹⁹⁾ :

• **Soins dentaires non invasifs :**

- Actes de prévention non sanglants
- Soins conservateurs (exemple carie)
- Soins prothétiques non sanglants
- Dépose post-opératoire de sutures
- Pose de prothèses amovibles
- Pose ou ajustement d'appareils orthodontiques
- Prise de radiographies dentaires.

Quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée pour la réalisation d'actes non invasifs.

• **Soins dentaires invasifs :**

- Soins endodontiques : traitement des dents à pulpe vitale, traitement des dents à pulpe nécrosée, reprise de traitement
- Chirurgie périapicale : avec ou sans comblement à l'aide d'un substitut osseux
- Actes et soins parodontaux : détartrage avec et sans surfaçage radiculaire, sondage parodontal
- Chirurgie parodontale : allongement de couronne clinique, chirurgie de la poche (lambeau d'accès, comblement et greffes osseuses, membrane de régénération parodontale, protéines dérivées de la matrice amélaire...), chirurgie plastique parodontale (lambeau déplacé, greffe gingivale)
- Avulsion dentaire : dent sur arcade, alvéolectomie, séparation de racines, amputation radiculaire, dent de sagesse mandibulaire incluse, dent incluse (hors dent de sagesse mandibulaire), dent en désinclusion, germectomie, chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavées
- Autotransplantation
- Chirurgie préimplantaire, chirurgie implantaire, chirurgie des péri-implantites.

L'antibiothérapie prophylactique est indiquée pour la réalisation d'actes invasifs en prenant en compte le rapport entre bénéfice de l'intervention et risque infectieux.

En pratique, pour les patients sous anti-TNF, considérés comme immunodéprimés, on proposera :

- **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 de l'anti-TNF n'est pas justifié.**

- **Pour la réalisation d'actes invasifs (susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale, voir ci-dessus), l'antibiothérapie prophylactique est habituellement recommandée. L'arrêt de l'anti-TNF doit être effectué dans les mêmes conditions que celles recommandées dans la chirurgie à faible risque infectieux.**
- **Pour le détartrage, nous proposons une antibiothérapie prophylactique sans arrêt de l'anti-TNF.**

BRÛLURES ET TRAUMATISMES

- En cas de **brûlure sévère et étendue**, en raison du risque infectieux potentiel, il est recommandé d'arrêter l'anti-TNF jusqu'à la cicatrisation.
- En cas de **fracture**, il n'y a pas de recommandation d'arrêt de l'anti-TNF, sauf si un geste chirurgical est nécessaire (fracture fermée ou ouverte).
- En cas de **traumatisme important**, notamment en cas d'effraction cutanée, il peut être proposé d'arrêter l'anti-TNF.

En pratique :

- Les anti-TNF doivent être **interrompus si un geste chirurgical est programmé.**
- Le **délai d'interruption** de l'anti-TNF doit être discuté **au cas par cas** en fonction du risque infectieux du patient, du risque infectieux lié au geste chirurgical, des comorbidités, du niveau de contrôle de la maladie traitée par **anti-TNF** et des traitements associés, notamment la corticothérapie.
- En fonction de ces éléments, le délai d'interruption de l'anti-TNF avant la chirurgie est au moins la durée d'une inter-cure et plus si le risque infectieux est moyen ou élevé.
- Après un geste chirurgical, la **reprise de l'anti-TNF** pourra être discutée **au cas par cas après totale cicatrisation** (en pratique au moins 15 jours après l'intervention) en absence de complications post-opératoires.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Humira® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Cimzia® .
3. Résumé des Caractéristiques du Produit Enbrel® .
4. Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi® .
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Remicade® .
6. Schnaser EA, Browne JA, Padgett DE et al. Perioperative Complications in Patients With Inflammatory Arthropathy Undergoing Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31:2286-90.
7. Schnaser EA, Browne JA, Padgett DE et al. Perioperative Complications in Patients with Inflammatory Arthropathy Undergoing Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30(9 Suppl):76-80.
8. Mabile C, Degboe Y, Constantin A et al. Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNFalpha. *Joint Bone Spine* 2017; 84:441-5.
9. Clay M, Mazouyes A, Gilson M et al. Risk of postoperative infections and the discontinuation of TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2016; 83:701-5.
10. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk of Biologics and Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(12):825-836.
11. Goodman SM, Springer B, Guyatt G et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1538-51.
12. 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.
13. Menter A, Strober BE, Kaplan DH et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:1029-72.
14. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):220-26.
15. Hirano Y, Kojima T, Kanavama Y et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29:495-500.
16. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:341-7.
17. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009;80:535-40.
18. Pers JO, Sarau A, Pierre R et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;79:1645-51.
19. Recommandations de l'AFSSAPS pour la prescription d'antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/(offset)/5)