



# Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hématologiques ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

## Existe-t-il un risque de perturbation de l'hémogramme lors d'un traitement par anti-TNF ?

**Le risque de cytopénie sous anti-TNF est très faible et ne justifie pas de surveillance particulière.**

**Le risque de cytopénie n'est pas augmenté par la prise concomitante de méthotrexate (MTX).**

- Cependant, les RCP de tous les produits anti-TNF font mention de cas de pancytopénies, mais aussi d'anémies, leucopénies et thrombocytopénies, survenus au cours du développement des molécules <sup>(1-5)</sup>.
- La fréquence des neutropénies est de l'ordre de 3 à 15%. Elles sont souvent peu profondes (>1 000/m<sup>3</sup>) et transitoires <sup>(6-8)</sup>. Leur fréquence ne différerait pas entre les molécules, en particulier pour les 3 plus anciennes (infliximab, adalimumab et étanercept) pour lesquels les données sont les plus nombreuses. De plus, leur fréquence de survenue ne différerait pas comparativement au MTX. Le principal facteur de risque de neutropénie est le fait d'avoir déjà présenté une neutropénie sous un autre traitement <sup>(6)</sup>.
- La fréquence des thrombopénies est encore plus faible <sup>(9, 10)</sup> et certains cas pourraient être associés à des lupus induits.

### Facteurs aggravants

- L'administration concomitante d'anti-TNF et de l'anakinra a été associée à une augmentation du risque de neutropénies et d'infections graves comparativement à l'anti-TNF seul. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique. L'association anti-TNF + anakinra n'est donc pas recommandée.
- L'association étanercept + sulfasalazine doit être envisagée avec précaution, du fait d'un risque augmenté de leucopénie <sup>(4)</sup>.

## En cas de perturbation de l'hémogramme, que faire avant d'initier un traitement par anti-TNF ?

- Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant initiation d'un anti-TNF, ce d'autant qu'un traitement par MTX est souvent associé. Il est également recommandé d'effectuer une électrophorèse des protides plasmatiques (voir paragraphe MGUS).
- En cas d'anomalies de l'hémogramme avant le début du traitement, il convient d'en faire le bilan étiologique, afin de ne pas méconnaître une hémopathie, une cause infectieuse ou auto-immune.

- Concernant l'initiation du traitement, les RCP ne font aucune mention de conduite à tenir spécifique en cas de cytopénie préexistante. En l'absence de pathologie maligne, les cytopénies ne constituent pas une contre-indication aux anti-TNF (sous réserve du bilan étiologique).
- En présence d'une cytopénie préexistante, il semble raisonnable de surveiller la NFS dans les premières semaines du traitement.

### Quand rechercher une anomalie hématologique chez un patient traité par anti-TNF ?

- Le risque faible de cytopénie sous anti-TNF ne justifie pas de surveillance spécifique de l'hémogramme. Celui-ci peut être réalisé dans les 6 mois suivant l'introduction pour s'assurer de la bonne tolérance hématologique du traitement.
- Cependant, il semble raisonnable de proposer une surveillance au début du traitement en cas d'anomalie préexistante ou en cas d'association à un traitement inducteur de cytopénies, par exemple le MTX. Dans ce dernier cas, la fréquence de surveillance sera celle recommandée pour le traitement associé.
- Enfin, tous les patients doivent être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de signes et de symptômes évoquant une cytopénie (telle que fièvre persistante, ecchymoses, hémorragie, pâleur). L'arrêt du traitement par anti-TNF doit être considéré chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives confirmées <sup>(1-5)</sup>.

### En pratique, quelle conduite à tenir en cas de perturbation de l'hémogramme sous traitement anti-TNF ?

- Du fait de la rareté de cette complication, en cas de cytopénie, il convient en premier lieu de s'assurer qu'elle n'est pas d'une autre origine. Il convient en particulier de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une hémopathie.
- L'arrêt du traitement anti-TNF devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies hématologiques significatives seront confirmées <sup>(1-5)</sup>.

### Quid des lymphomes ?

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire qui a initialement été identifiée sur sa capacité à induire la nécrose 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, exerçant un effet anti-tumoral dans certaines conditions ou pro-tumoral dans d'autres. Du fait de cette ambivalence du rôle du TNF dans les pathologies tumorales, les anti-TNF ont été suspectés de pouvoir augmenter le risque de cancer et de lymphome. Du fait de leur ancienneté de commercialisation, les données actuellement disponibles concernant les 3 premiers anti-TNF sont nombreuses en particulier dans la PR. Les molécules plus récentes et les autres indications ont été beaucoup moins étudiées.

### **Lymphome et Polyarthrite Rhumatoïde**

- Le risque de lymphome est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (2 à 3 fois celui de la population générale) <sup>(11)</sup>. Ce risque est corrélé à l'activité « cumulée » de la maladie et se voit surtout dans les formes actives et sévères <sup>(12)</sup>. Ce risque serait équivalent à la population générale (SIR à 1,0) pour les patients avec PR avec un « faible cumul d'activité inflammatoire », alors qu'il est élevé pour les maladies plus actives : SIR à 7,7 pour les patients avec PR avec un « cumul d'activité inflammatoire moyen » et à 71,3 pour les patients avec PR à « fort cumul d'activité inflammatoire ».
- Le risque est donc plus important chez les patients ayant les maladies les plus actives, donc celles chez qui les biomédicaments sont indiqués. Cet élément est important à prendre en compte dans les études observationnelles comparant le risque de lymphome sous biomédicament (chez des patients plus sévères donc à plus haut risque de lymphome), comparativement aux traitements de fonds classiques.

### **Lymphome et PR traitée par anti-TNF**

- **Les méta-analyses des essais thérapeutiques** comparant anti-TNF versus placebo ne sont pas exposées à un tel biais. Dans ces études, il n'a pas été observé de sur-risque de lymphome <sup>(13, 14)</sup>, mais le nombre d'événements est faible, la durée d'exposition est limitée, et ces études n'ont donc pas une puissance suffisante pour étudier ces risques.
- **Dans les études d'extension des essais thérapeutiques**, l'incidence du lymphome est augmentée chez les patients PR avec anti-TNF comparativement à la population générale, mais cette augmentation correspond à ce qui est attendu chez des PR <sup>(15-18)</sup>. Cependant, les patients traités avec une dose plus élevée de golimumab (100 mg par mois) pourraient être plus à risque de lymphome qu'attendu (SIR 14,13 ; 1,71-51,03) au cours de la phase vs placebo et à 6,69 (2,45-14,56) après la phase d'extension à long terme <sup>(17, 19)</sup>. En revanche, à une dose de 50 mg par mois, on ne retrouvait pas cette augmentation (SIR 0,00 ; 0,00-32,66) au cours de la phase vs placebo et à 1,71 (0,04-9,55) après la phase d'extension à long terme <sup>(17, 19)</sup>. Ainsi, même en étant prudent parce que l'IC est large, il est possible qu'à des doses élevées, les anti-TNF puissent avoir un effet délétère sur le risque de lymphome.
- **Les études observationnelles et leur méta-analyse** ont montré une augmentation du risque de lymphome par rapport à la population générale (SIR 2,55 ; 1,93-3,17), mais pas de risque accru dans la population des patients PR traités par anti-TNF comparativement à celle traitée par un traitement conventionnel DMARD (RR 1,11 ; 0,70-1,51) <sup>(20)</sup>. Ces données ont été récemment confirmées dans une étude française menée à partir de la base de l'assurance maladie, avec l'absence d'identification d'un sur-risque de lymphome sous bDMARD <sup>(21)</sup>. Certaines études ont toutefois suggéré que le risque pourrait être différent selon le mécanisme d'action de l'anti-TNF, avec un risque éventuellement moindre avec le récepteur soluble (étanercept) comparativement aux anticorps monoclonaux <sup>(22-24)</sup>. L'étude française précitée, issue des données de l'assurance maladie, est venue infirmer ces résultats avec un risque tout à fait similaire entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble <sup>(21)</sup>.
- **Lymphome et spondyloarthrites (SA)**  
Contrairement à la PR, le risque de lymphome dans la SA n'est pas augmenté par rapport à la population générale <sup>(25, 26)</sup>. Ainsi, le suivi de cohortes de SA sous anti-TNF permet plus facilement d'appréhender ce risque. Les données des registres suédois et danois ont été analysées de façon groupée et ne montrent pas de sur-risque sous anti-TNF avec RR à 0,8 (0,4-1,8) par rapport aux patients naïfs d'anti-TNF.

Ainsi, on peut retenir qu'après 20 ans de commercialisation des anti-TNF, **les données sont plutôt rassurantes vis-à-vis du risque de lymphome sous anti-TNF :**

- Le risque de lymphome chez les patients atteints de PR sous anti-TNF est superposable à celui lié à la maladie (2 à 3 fois celui de la population générale).
- Les données ne montrent pas de sur-risque de lymphome chez les patients atteints de PR sous anti-TNF comparativement aux patients traités par traitements de fond classiques (DMARDs).
- Certaines données pourraient suggérer que le récepteur soluble serait associé à un risque moindre que les anticorps monoclonaux, mais ceci nécessite confirmation par d'autres études.
- Il n'y a pas non plus de sur-risque de lymphome chez les patients atteints de spondylarthrites traités par anti-TNF.

Dans le RCP (Résumé des Caractéristiques Produit) des anti-TNF, il n'existe aucune contre-indication concernant les patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes, celles-ci apparaissent uniquement dans les « précautions d'emploi »<sup>(1-5)</sup>.

Les recommandations EULAR 2019 ne font état d'aucune contre-indication ou précaution d'emploi concernant l'utilisation des anti-TNF chez les patients aux antécédents d'affections hématologiques<sup>(27)</sup>, ou d'autres affections malignes.

Dans les recommandations 2015 de l'American College of Rheumatology (ACR), il est logiquement recommandé d'utiliser préférentiellement un traitement par rituximab chez les patients aux antécédents de syndrome lymphoprolifératif<sup>(28)</sup>. Le tocilizumab ou l'abatacept sont mentionnés comme des alternatives, cependant cette recommandation a un très faible niveau de preuve ; elle est plus liée à l'absence de données concernant ces molécules qu'à une accumulation des données rassurantes.

Dans l'état actuel des connaissances, la prudence incite à ne pas entreprendre un tel traitement même en cas de lymphome ancien et considéré comme guéri.

Cette règle générale pourrait être modulée à l'échelon individuel en fonction du rapport bénéfice/risque chez un patient présentant un lymphome guéri ancien et un rhumatisme très actif. Mais, même dans cette situation, il est clair que l'on préférera aujourd'hui chez un patient atteint de PR l'utilisation du rituximab plutôt que d'un anti-TNF.

#### **Cas particulier de l'association anti-TNF à l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine**

- Entre 1998 et début 2006, une dizaine de cas de lymphome T hépatosplénique survenus (LHSLT) (forme de lymphome non hodgkinien rare, agressive et de mauvais pronostic), la plupart d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients jeunes (<30 ans), dont quatre enfants, traités par infliximab pour des maladies inflammatoires de l'intestin. Par la suite, 3 cas similaires ont été rapportés en 2008 avec l'adalimumab. Tous, sauf 1, étaient traités de façon concomitante avec l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine<sup>(1-5)</sup>.

Cette complication est suffisamment grave pour qu'elle soit mentionnée ainsi dans les RCP avec une précaution d'emploi : « Certains de LHSLT observés sous anti-TNF sont survenus chez des adultes jeunes ayant un traitement concomitant par l'azathioprine ou par la 6-mercaptopurine utilisé dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Le risque potentiel de l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec anti-TNF doit être soigneusement pris en considération. Un risque de développement de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T chez des patients traités par anti-TNF ne peut pas être exclu ».

- Le risque de lymphome associé aux thiopurines était déjà connu au cours des maladies inflammatoires de l'intestin, mais jusque-là la plupart des cas étaient des lymphomes B pour la plupart non-hodgkiniens <sup>(29, 30)</sup>. Une étude plus récente portant sur les données de l'assurance maladie française (SNIIRAM) s'est intéressée au risque de lymphome sous anti-TNF au cours des maladies inflammatoires intestinales. Cette étude retrouve un sur-risque de lymphome modéré en cas d'exposition aux thiopurines en monothérapie (aHR=2,60 ; 1,96-3,44) et aux anti-TNF en monothérapie (aHR=2,41 ; 1,60-3,64), mais beaucoup plus important en cas de combinaison des 2 (aHR=6,11 ; 3,46-10,8) <sup>(31)</sup>.

Ainsi, l'ensemble de ces données conduit à la plus grande prudence quant à l'utilisation de l'association thiopurines + anti-TNF, que nous conseillons d'éviter.

### Cas des autres hémopathies

- **En pratique**, en l'état actuel des connaissances, **les autres hémopathies malignes** : myélome multiple, maladie Waldenström, leucémies aiguës ou chroniques, syndromes myéloprolifératifs chroniques **doivent demeurer des contre-indications de principe à un traitement anti-TNF**.
- En l'absence d'alternative thérapeutique, les dossiers doivent être discutés au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avec un hématologue.

### Cas des MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

- Il n'existe **pas d'argument pour suggérer que les anti-TNF puissent augmenter le risque de transformation d'une MGUS en myélome**, ni qu'ils pourraient induire des gammopathies. Quelques observations avaient suggéré une possible survenue ou aggravation de gammopathies sous anti-TNF <sup>(32, 33)</sup>. Mais les études sur de plus grands effectifs et/ou avec suivi prospectif, montrent une prévalence et une incidence comparable à celle attendue en population générale <sup>(34-36)</sup>.

● **En pratique, on propose de distinguer différentes situations :**

- 1- **En cas de gammopathie monoclonale minime** : immunoglobuline monoclonale <1 g/l ou uniquement détectable sur l'immunofixation des protéines plasmatiques :
  - S'assurer de l'absence d'hémopathie.
  - En l'absence d'hémopathie, le traitement anti-TNF peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
  
- 2- **En cas de gammopathie monoclonale détectable** à l'électrophorèse des protéines plasmatiques ou >1 g/l, on peut schématiquement dégager 2 cas de figure :
  - a) Si la gammopathie est une MGUS connue et stable :
    - Le traitement anti-TNF peut être envisagé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.
  
  - b) Si la gammopathie est découverte lors du bilan pré-thérapeutique, sans que l'on en connaisse l'ancienneté et l'évolutivité :
    - Il est indispensable de faire un bilan à la recherche d'un myélome multiple ou d'un lymphome.
    - Si cette recherche s'avère négative, un traitement anti-TNF peut être utilisé, sous réserve d'une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

**Dans tous les cas, 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 et des explorations complémentaires à la recherche d'un myélome ou d'un lymphome.**

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Enbrel® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Humira® .
3. Résumé des Caractéristiques du Produit Remicade® .
4. Résumé des Caractéristiques du Produit Cimzia® .
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Simponi® .
6. Hastings R, Ding T, Butt S et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:764-9.
7. Sebastian S, Ashton K, Houston Y et al. Anti-TNF therapy induced immune neutropenia in Crohns disease- report of 2 cases and review of literature. *J Crohns Colitis*. 2012;6:713-6.
8. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D et al. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1678-9.
9. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNFalpha blocker-induced thrombocytopenia. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1313-4.
10. Chen M, Holland MJ, Mir MR et al. Frequency of thrombocytopenia in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:280-4.
11. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
12. Baecklund E, Iliadou A, Askling J et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701.
13. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898-908.
14. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD008794.
15. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-24.
16. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:373-82.
17. Kay J, Fleischmann R, Keystone E et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, doubleblind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:538-46.
18. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:96-103.
19. Smolen JS, Kay J, Doyle M et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:14.
20. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895-904.
21. Seror R, Lafourcade A, De Rycke Y et al. Risk of Malignancies Across Biologic Classes in Rheumatoid Arthritis: Analysis of a National Claim Database [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).

22. Harigai M, Nanki T, Koike R et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol* 2016;26(5):642-50.
23. Mariette X, Tubach F, Bagheri H et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.
24. Morgan CL, Emery P, Porter D et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:186-94.
25. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1282-90.
26. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P et al. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1184-7.
27. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. pii: annrheumdis-2019-216653. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. [Epub ahead of print]
28. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.
29. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
30. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-25.
31. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017;318:1679-86.
32. Smale SW, Lawson TM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Scand J Rheumatol* 2007;36:405-6.
33. Prignano F, Pescitelli L, Ricceri F et al. Development of MGUS in psoriatic patients: a possible undiagnosed event during anti-TNF- $\alpha$  treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1444-8.
34. Conti A, Esposito I, Lasagni C et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with psoriasis: is it really a side effect of biological therapy? *Drug Dev Res*. 2014;75 Suppl 1:S35-7.
35. Di Lernia V, Ficarelli E, Lallas A et al. Frequency of monoclonal gammopathy in psoriatic patients receiving anti-TNF therapy compared with patients taking conventional drugs: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2262-3.
36. Mielnik P, Hjelle AM, Szatkowski D. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF- $\alpha$  treatment: comments on the article by Smale and Lawson. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:335-6.