



SOCIÉTÉ DE
RHUMATOLOGIE
DE L'OUEST



Victor Hugo

InnoVation en ReCherche osTeoArtrculaire
de la région HUGO

Comment limiter les complications infectieuses lors d'un geste chirurgical sous biothérapie?

Pr A Saraux

Service de rhumatologie

CHU de la cavale Blanche et INSERM UMR 1227, Brest, France

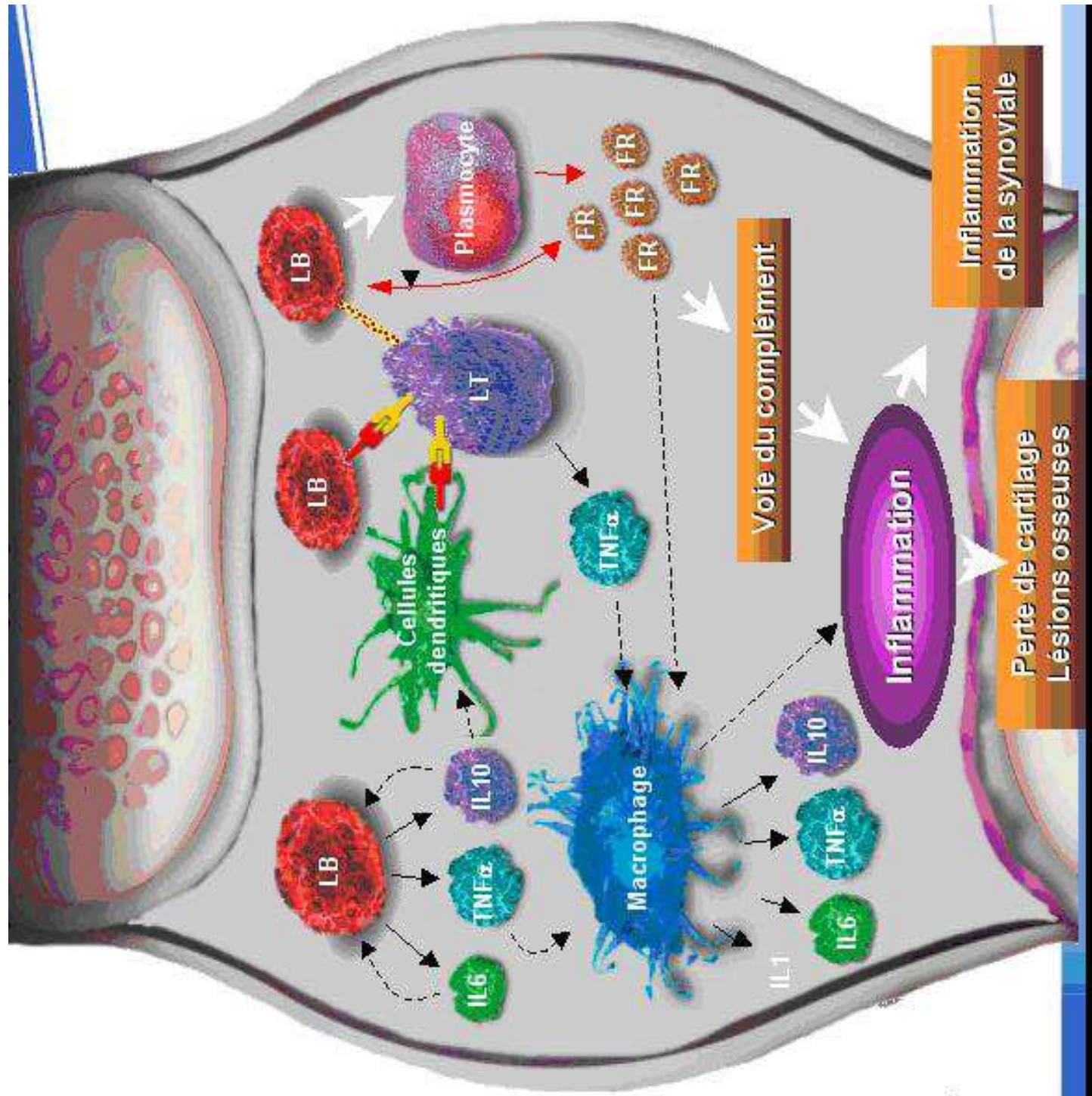
Déclaration d'intérêt

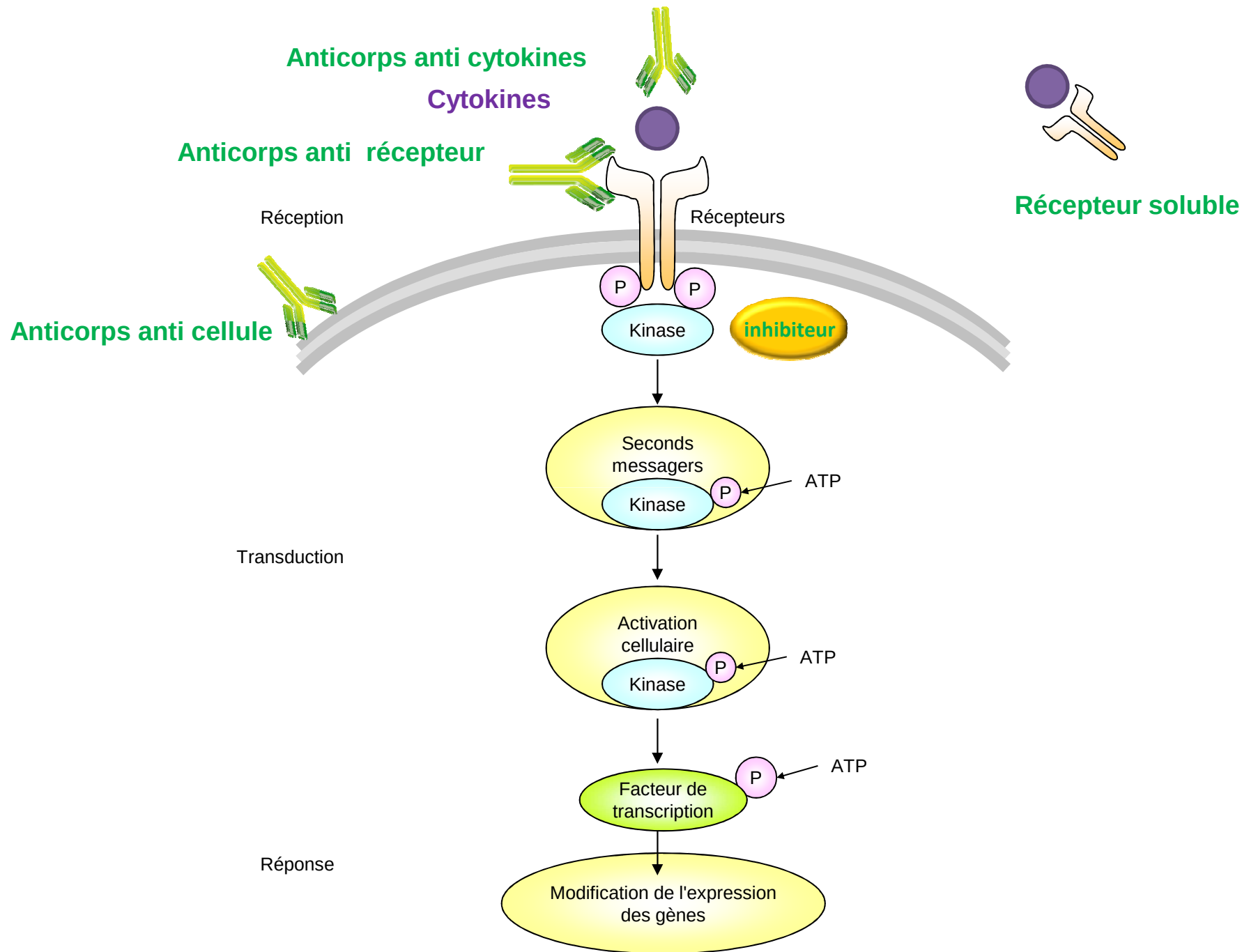
- Clinical trials: Abbvie, Bristol Myers Squibb, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB
- Advisory Boards : Bristol Myers Squibb, Lilly, Roche Chugai, UCB
- Lessons: Abbvie, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB
- Grant for researchs: Abbvie, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB

Traitement des rhumatismes inflammatoires

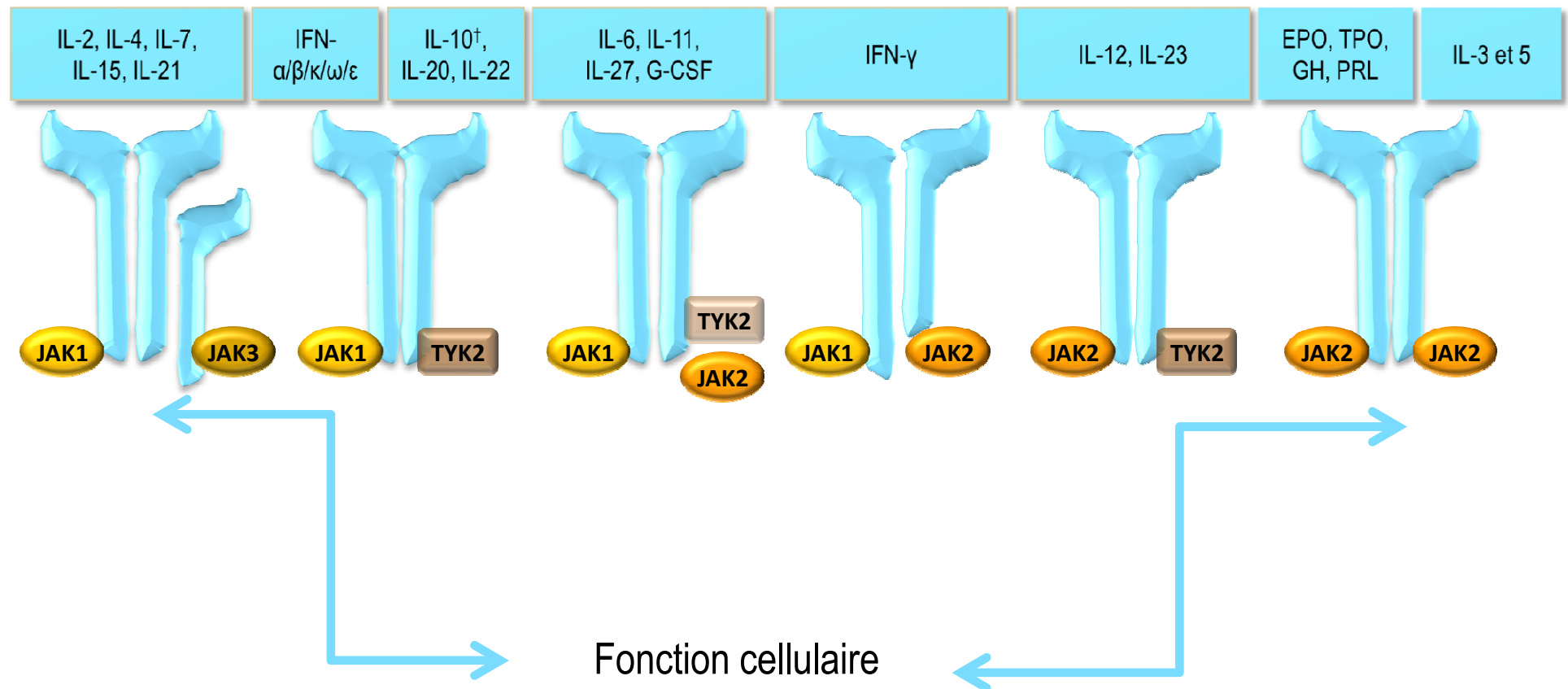
AINS	Corticoïdes	csDMARD Conventional synthetic	bDMARD (biologics)			tsDMARD Targeted synthetic
			Recepteurs solubles	Mono clonaux	Bio similaire	
Oral IV	Oral IV	Oral SC	SC, IV	SC IV	SC IV	Oral
Ketoprofene Naproxene	Prednisone Prednisolone Dexamethasone	Methotrexate Leflunomide Salazopyrine	-cept	-Ximab -Zumab -mumab	-Ximab -Zumab -mumab	-tinib

Cascade phospholipides membranaires	Modulation lymphocytaire	cytokine	cellules	Voies de signalisa tion
Phospholipase, Thromboxane	?	IL1, IL6, TNF	B, T , macrophage	JAK...



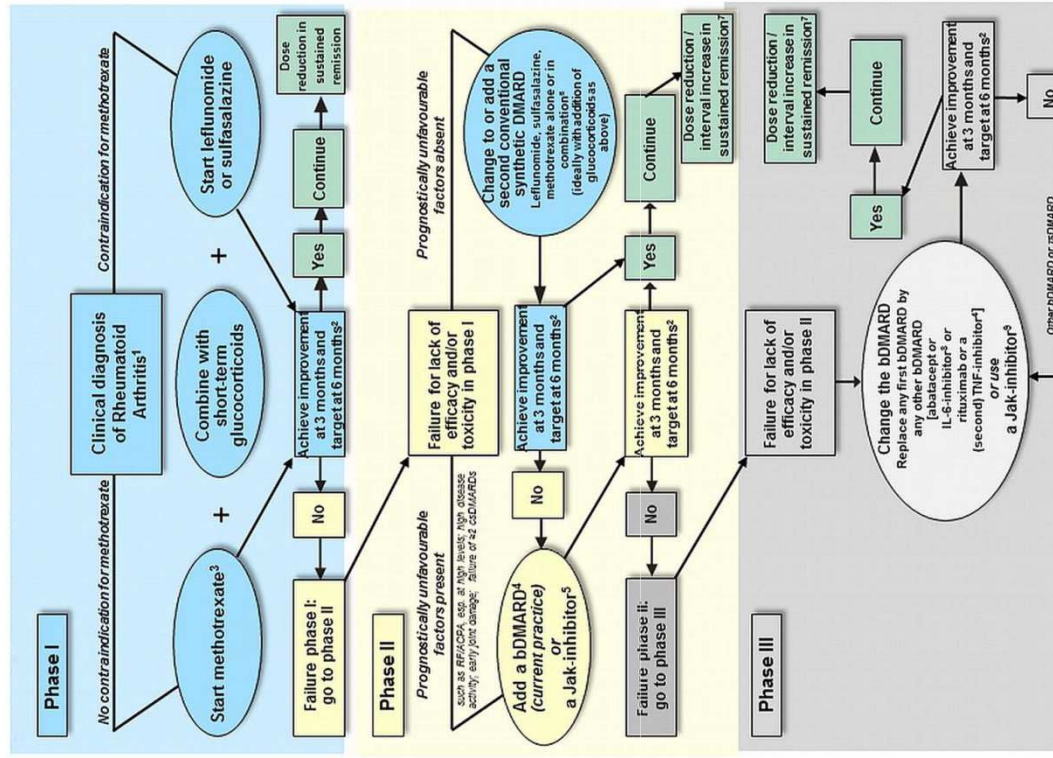


Voies de signalisations utilisées selon les cytokines impliquées



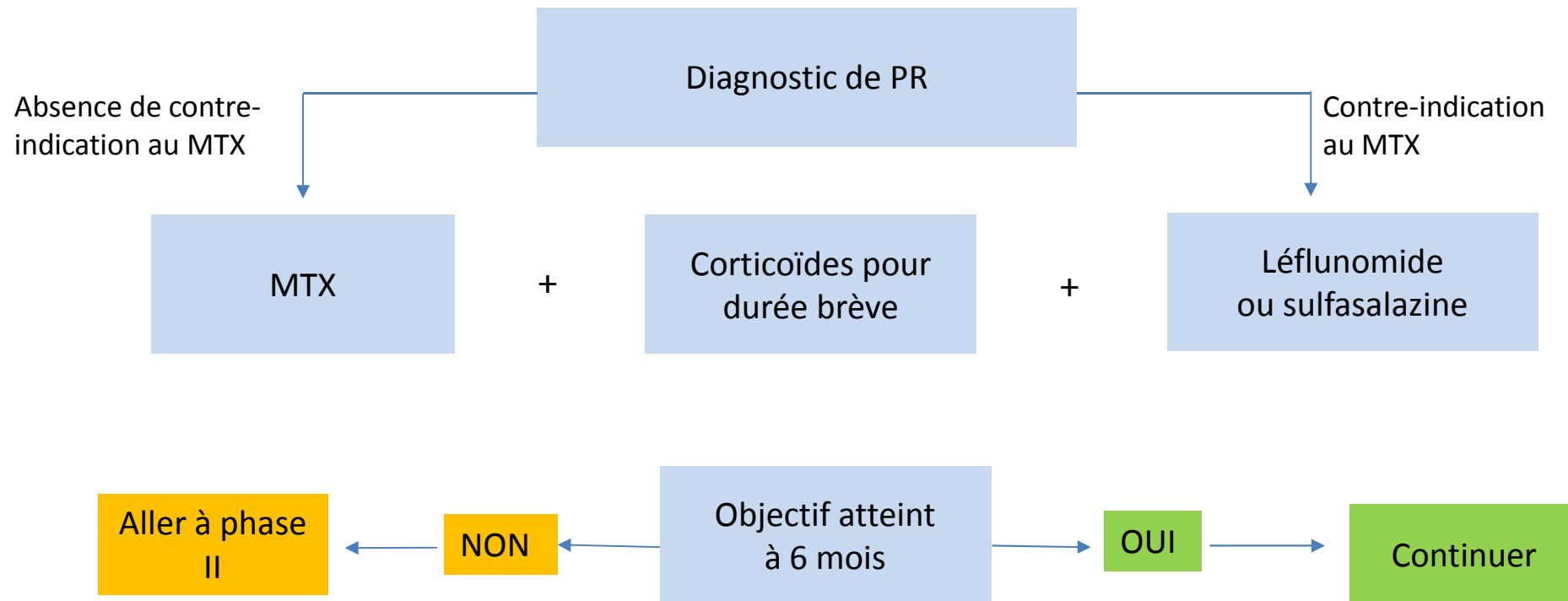
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Johannes Bijlsma,⁵ Gerd Burmester,⁶
 Katerina Chatzidiomyssi,⁷ Maxime Dougados,⁸ Jackie Nam,⁹ Sofia Ramiro,¹⁰
 Marieke Voshaar,¹¹ Ronald van Vollenhoven,^{3,4} Daniel Aletaha,¹² Martin Aringer,¹²
 Maarten Boers,¹³ Chris D Buckley,¹⁴ Frank Buttgerieit,⁶ Vivian Byrker,^{15,16}
 Mario Cardiel,¹⁷ Bernard Combe,¹⁸ Maurizio Cutolo,¹⁹ Yvonne van Eijk-Hustings,²⁰
 Paul Emery,¹⁰ Axel Finckh,²¹ Cem Gabay,²¹ Juan Gomez-Reino,²² Laure Gossec,²³
 Jacques-Eric Gottenberg,²⁴ Johanna M W Hazes,²⁵ Tom Huizinga,¹¹ Meghna Jani,²⁶
 Dmitry Karateev,²⁷ Marios Kouloumas,^{28,29} Tore Kvien,³⁰ Zhangui Li,³¹
 Xavier Mariette,³² Iain McInnes,³³ Eduardo Mysler,³⁴ Peter Nash,³⁵ Karel Pavelka,³⁶
 Gyula Póór,³⁷ Christophe Richéz,³⁸ Piet van Riel,³⁹ Andrea Rubbert-Roth,⁴⁰
 Kenneth Saag,⁴¹ Jose da Silva,⁴² Tania Stamm,⁴³ Tsutomu Takeuchi,⁴⁴
 René Westhovens,^{45,46} Maarten de Wit,⁴⁷ Désirée van der Heide¹⁰

[illegible]

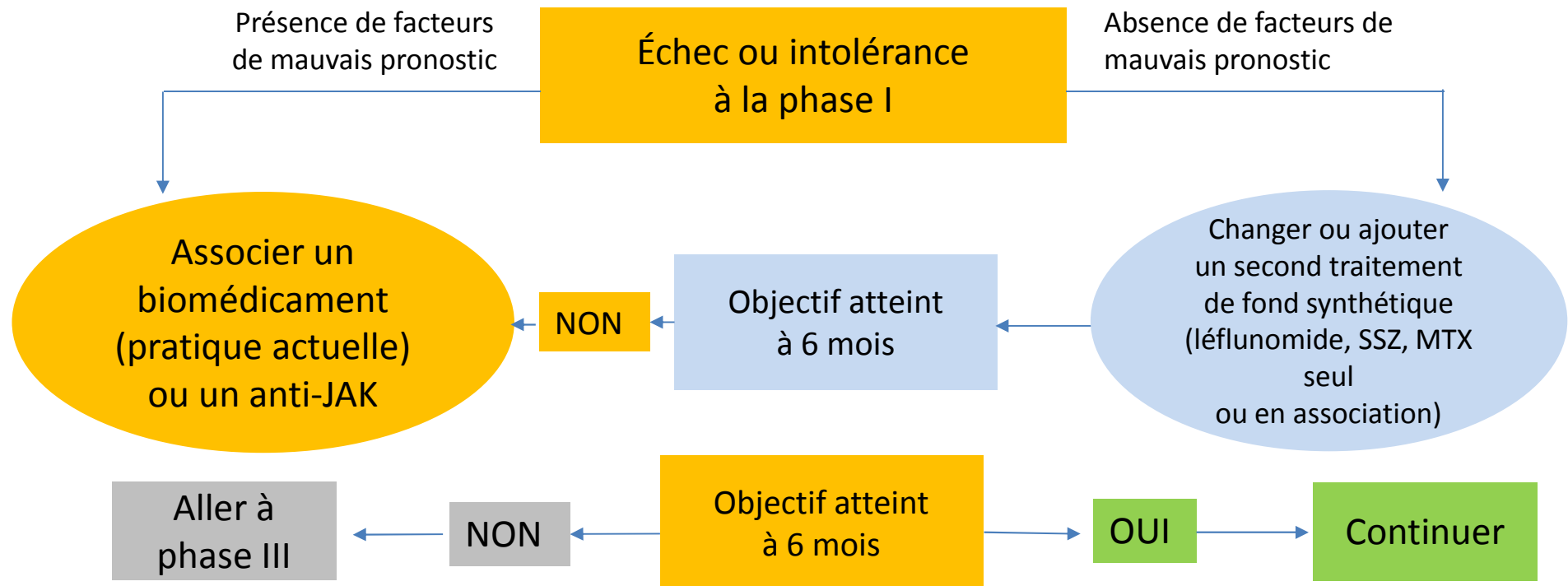
Polyarthrite récente

Phase I



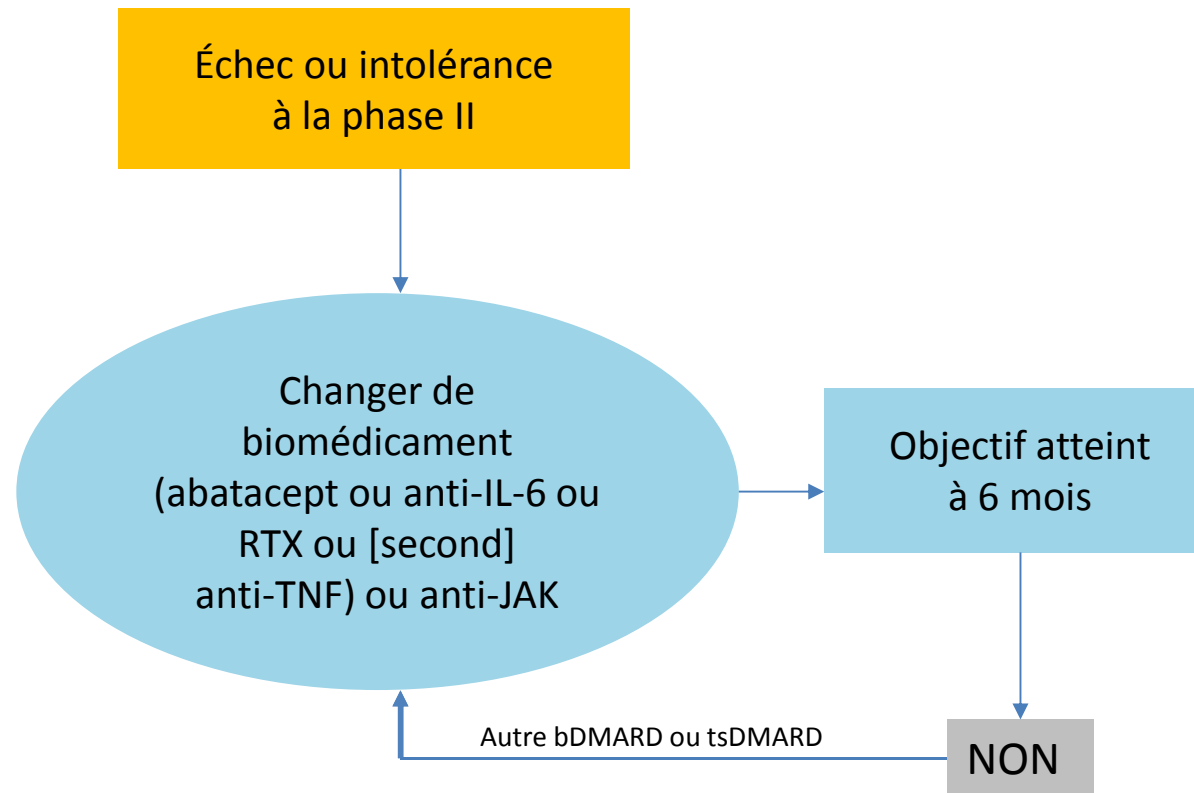
Polyarthrite récente

Phase II



Polyarthrite récente

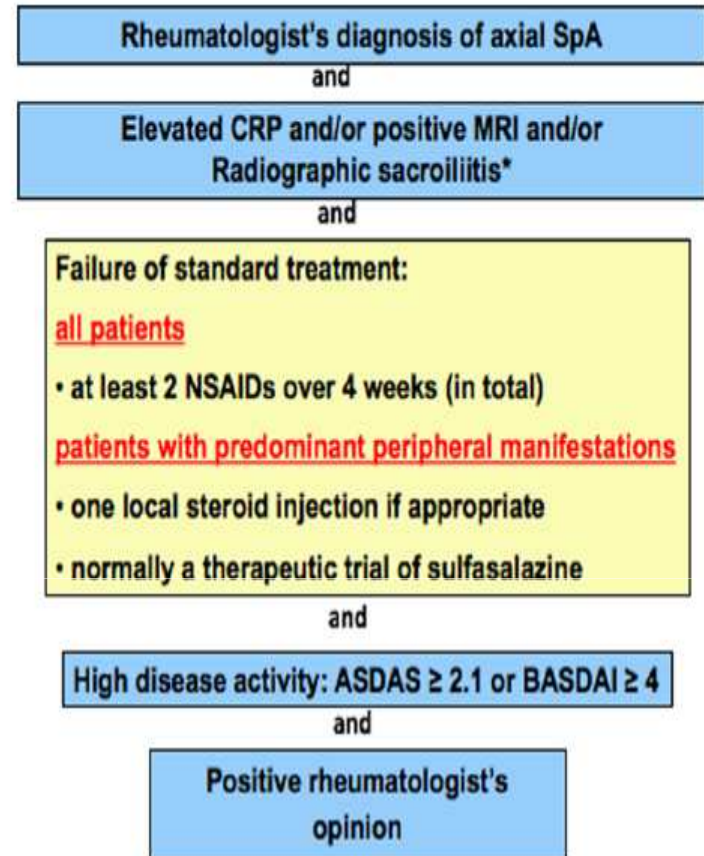
Phase III



Spondyloarthritis

2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis

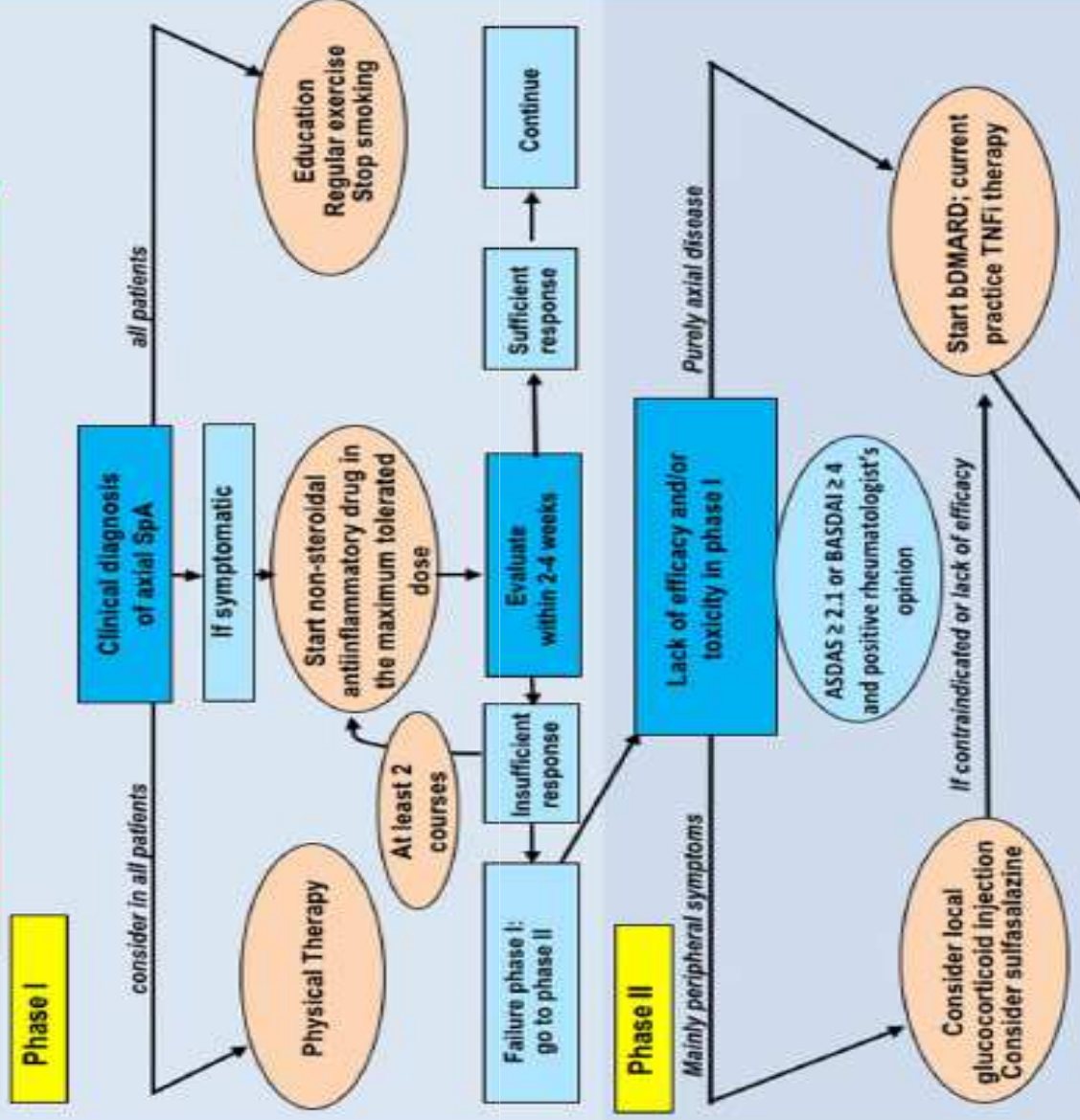
Désirée van der Heijde,¹ Sofia Ramiro,¹ Robert Landewé,^{2,3} Xenofon Baraliakos,⁴ Filip Van den Bosch,⁵ Alexandre Sepriano,^{1,6} Andrea Regel,⁴ Adrian Ciurea,⁷ Hanne Dagfinrud,⁸ Maxime Dougados,^{9,10} Floris van Gaalen,¹ Pál Géher,¹¹ Irene van der Horst-Bruinsma,¹² Robert D Inman,¹³ Merryn Jongkees,¹⁴ Uta Kiltz,⁴ Tore K Kvien,¹⁵ Pedro M Machado,¹⁶ Helena Marzo-Ortega,^{17,18} Anna Molto,^{9,10} Victoria Navarro-Compán,¹⁹ Salih Ozgocmen,²⁰ Fernando M Pimentel-Santos,²¹ John Reveille,²² Martin Rudwaleit,^{23,24,25} Jochen Sieper,²⁶ Percival Sampaio-Barros,²⁷ Dieter Wiek,²⁸ Jürgen Braun⁴



* Radiographic sacroiliitis is mandatory for infliximab and IL17i

Figure 1 ASAS-EULAR recommendations for the treatment of patients with axSpA with bDMARDs. CRP, C-reactive protein; MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IL17i, interleukin-17 inhibitor.

ASAS-EULAR 2016 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS



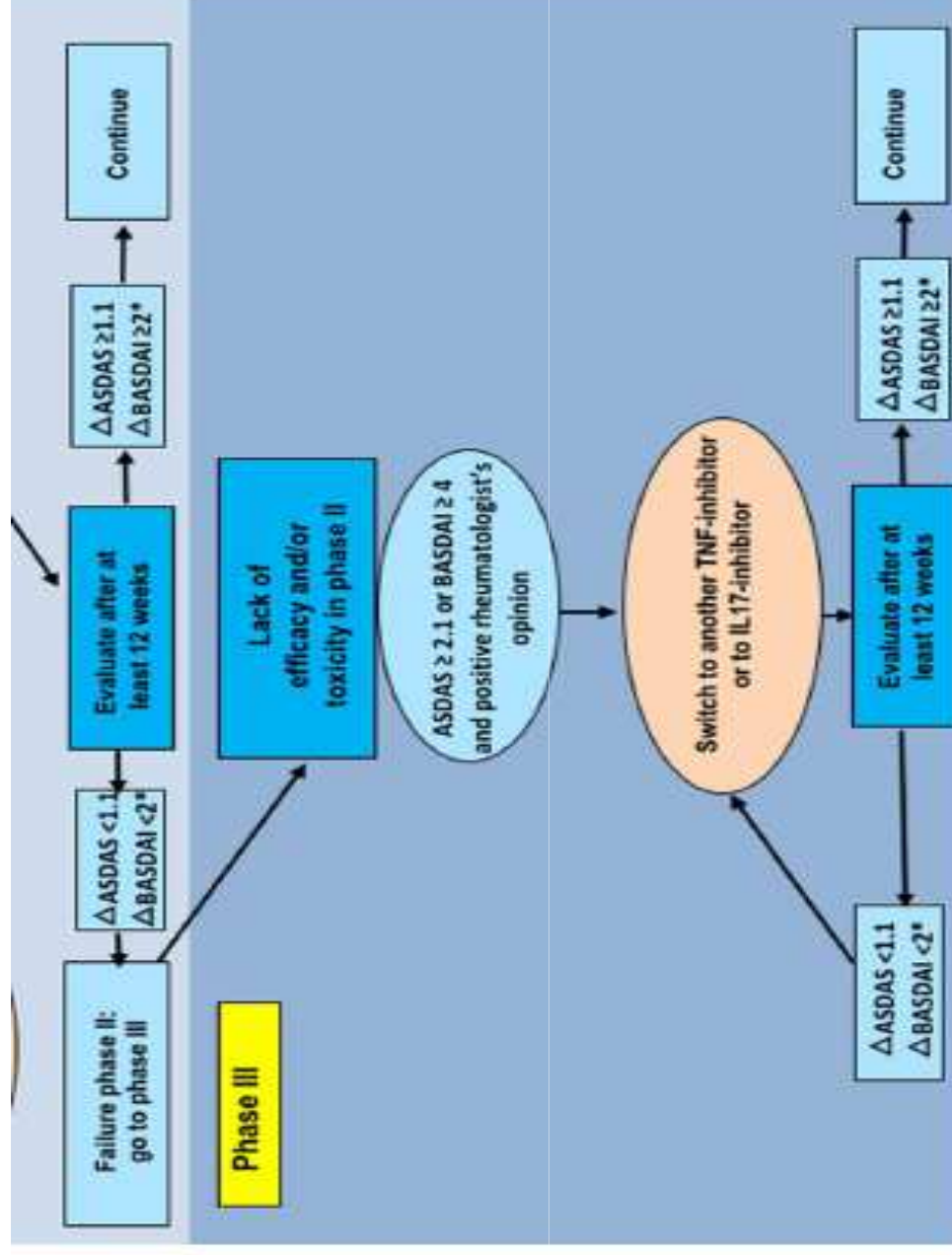


Figure 3 Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor; IL17-inhibitor, interleukin-17 inhibitor. *Either BASDAI or ASDAS, but the same outcome per patient.

LOCAL INFECTIOUS COMPLICATIONS FOLLOWING LARGE JOINT REPLACEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE VERSUS THOSE NOT TREATED WITH METHOTREXATE

ROBERT S. PERHALA, WILLIAM S. WILKE, JOHN D. CLOUGH, and ALLEN M. SEGAL

complications. These results suggest that treatment in the perioperative period with weekly low-dose pulse MTX does not increase the risk of local postoperative infectious complications or poor wound healing in rheumatoid arthritis patients who undergo total joint arthroplasty.

Characteristics	MTX group	Non-MTX group	Un-corrected P†
No. of patients	60	61	—
Males/females	51/9	49/12	—
Age, mean (years)	54.6	59.0	0.03
Age, range (years)	26-87	35-79	—
Disease duration, mean (years)	13.2	15.4	0.14
No. of arthroplasties	92	110	—
Weekly MTX dose, mean (mg)	8.2	—	—
Weekly MTX dose, range (mg)	5.0-12.5	—	—
Cumulative MTX dose, mean (mg)	2,260	—	—
Cumulative MTX dose, range (mg)	195-7,020	—	—
Daily prednisone dose, mean (mg)	4.78	3.69	0.08
Complications			
No. of complications	8	6	
% of procedures with complications	8.7	5.5	0.37
Weekly MTX dose, mean (mg)	8.7	—	—
Weekly MTX dose, range (mg)	7.5-12.5	—	—
Cumulative MTX dose, mean (mg)	2,518	—	—
Cumulative MTX dose, range (mg)	195-5,520	—	—
Daily prednisone dose, mean (mg)	4.78	3.69	0.22

* MTX = methotrexate.

† Bonferroni correction renders all differences not significant.

Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register

J B Galloway,¹ K L Hyrich,¹ L K Mercer,¹ W G Dixon,¹ A P Ustianowski,² M Helbert,³ K D Watson,¹ M Lunt,¹ D P M Symmons¹; on behalf of the BSR Biologics Register

Table 1 Baseline patient characteristics

Characteristic	nbDMARD (n = 3673)	All TNF (n = 11 881)	p Value*
Age, mean (SD)	60 (12)	56 (12)	<0.001
Sex (% female)	2652 (72)	9053 (76)	<0.001
DAS28 (mean (SD))	5.1 (1.3)	6.6 (1.0)	<0.001
HAQ score (mean (SD))	1.5 (0.8)	2.0 (0.6)	<0.001
Disease duration (years (median (IQR)))	6 (1, 15)	11 (6–19)	<0.001
Baseline steroid use (n (%))	845 (23)	5228 (44)	<0.001
Diabetes (n (%))	234 (6.7)	675 (5.8)	0.033
COPD (n (%))	304 (8)	570 (5)	<0.001
Smoking (n (%))			
Current	868 (24)	2580 (22)	0.001
Ex	1454 (40)	4510 (38)	
Never	1333 (36)	4714 (40)	
Prior large joint replacement (n (%)) [‡]	521 (14)	2837 (24)	<0.001
Large joint replacement during follow-up (n (%)) [‡]	481 (13)	4390 (37)	<0.001

Conclusions Anti-TNF therapy use in RA is associated with a doubling in the risk of SA. Physicians and surgeons assessing the RA patient should be aware of this potentially life-threatening complication.

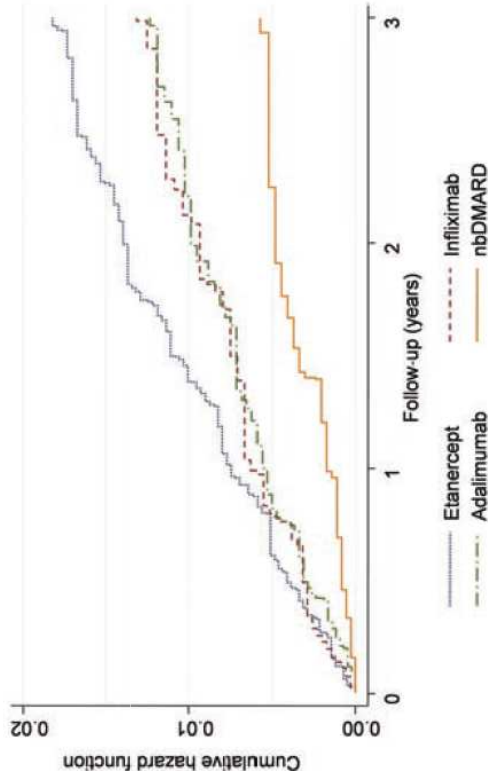


Figure 1 Nelson-Aalen plot comparing nbDMARD and anti-TNF cohorts. Anti-TNF, anti-tumour necrosis factor; nbDMARD, non-biological disease-modifying antirheumatic drug.

Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence

Leslie Goh · Teresa Jewell · Catherine Laversuch ·
Ash Samanta

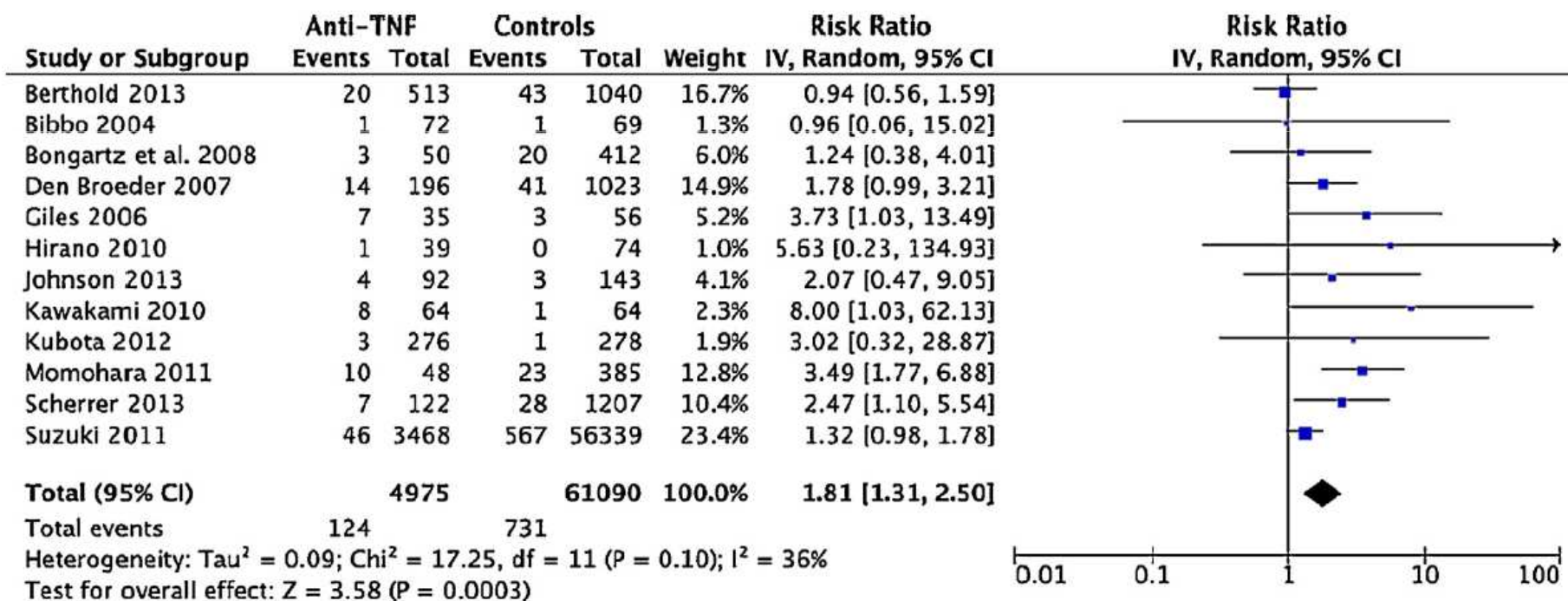
Rheumatoid arthritis patients are at an inherently increased risk of septic arthritis due to dysfunction of the immune system.

results. Larger prospective studies are needed to examine the relationship between postoperative complications and the use of TNF inhibitors. Until these studies are done, this class of drugs needs to be discontinued prior to orthopaedic surgery.

Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNF α

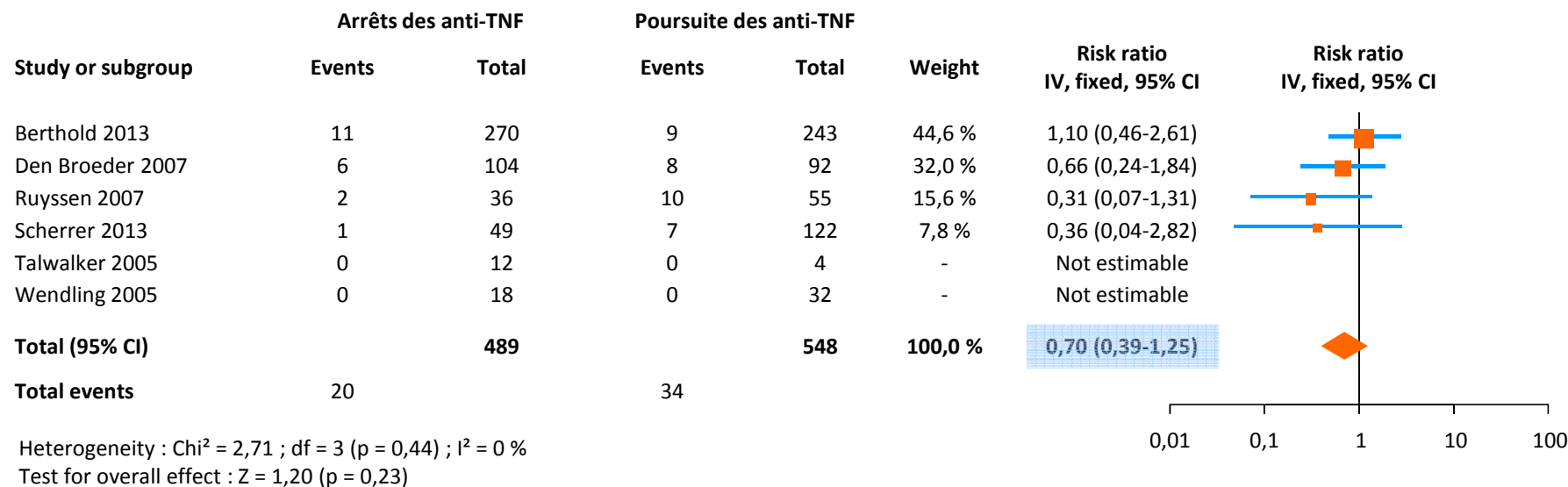
Charlotte Mabile^a, Yannick Degboe^a, Arnaud Constantin^a, Thomas Barnetche^b,
Alain Cantagrel^a, Adeline Ruyssen-Witrand^{a,*}

- Quelques données principalement avec les anti TNF α
- Méta-analyse évaluant la fréquence des infections post-opératoires chez des PR, en comparant les populations avec ou sans biothérapies



L'interruption de l'agent biologique permet-elle de réduire la fréquence des complications infectieuses post-opératoires ?

- Une méta-analyse portant sur 6 études évaluant la fréquence des infections post-opératoires chez des PR, en comparant les populations ayant interrompu (n= 489) ou ayant poursuivi (n = 548) l'agent biologique



- A partir d'un effectif modeste d'événements infectieux, cette méta-analyse ne montre pas de différence significative selon la suspension ou non de l'inhibiteur du TNF avant chirurgie, avec cependant une tendance en faveur d'une diminution de 30 % du risque d'infection post-opératoire

Les recommandations du CRI en cas d'intervention chirurgicale programmée

- Les recommandations du CRI proposent d'adapter la durée d'interruption pré-opératoire en fonction
 - Du terrain et du risque infectieux propres au patient: antécédents infectieux, prothèses articulaires, diabète, corticothérapie...
 - De la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement
 - Du type de chirurgie programmée :

Chirurgie « en milieu stérile »	Chirurgie en « milieu septique »	Chirurgie à « risque septique »
Ex : cataracte	Ex : sigmoïdite	Ex : prothèse articulaire

- La reprise de l'agent biologique est proposée après obtention de la cicatrisation

Les recommandations du CRI en cas d'intervention chirurgicale programmée

- En raison du risque infectieux et du risque de retard de cicatrisation, le CRI recommande l'arrêt des agents biologiques avant toute chirurgie programmée avec des délais variables selon la demi-vie des traitements

Agent biologique	Durée d'interruption pré-opératoire
Adalimumab	4 à 10 semaines
Certolizumab	4 à 10 semaines
Etanercept	2 à 4 semaines
Golimumab	4 à 10 semaines
Infliximab	4 à 8 semaines
Tocilizumab	4 semaines
Abatacept	8 semaines (mais 2 semaines possibles)
Rituximab	24 semaines

Les recommandations du CRI en cas d'intervention chirurgicale programmée

Délais d'arrêt recommandés par le CRI avant acte chirurgical adaptable selon le contexte pour anti TNF:

Risque septique per-opératoire :		Faible	Moyen	Elevé	Très élevé
Molécule	Demie-vie	2 demi-vies	3 demi-vies	4 demi-vies	5 demi-vies
Etanercept	(~5j) :	10j ~ 2 sem	15j ~ 2 sem	20j ~ 3 sem	25j ~ 4 sem
Infliximab	(~10j) :	20j ~ 3 sem	30j ~ 4 sem	40j ~ 6 sem	50j ~ 8 sem
Adalimumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Certolizumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem
Golimumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	45j ~ 6 sem	60j ~ 8 sem	75j ~ 10 sem

- Délai d'arrêt à adapter en fonction du terrain et du risque infectieux du patient, de la sévérité de l'affection rhumatologique et son contrôle par le traitement
- Dans tous les cas, reprise de l'anti-TNF α possible après cicatrisation complète et absence d'infection

Conclusion

- Vigilance plus grande dans les maladies auto-immunes que dans la spondylarthrite car immunité différente, plus de corticoïde, âge plus élevé, traitements antérieurs
- Pas de risque à poursuivre les traitements de fond synthétique (Méthotrexate)
- Le risque des corticoïdes est évident et on en met le moins possible
- Il faut suspendre les biologiques 3 à 5 demi-vies en cas de chirurgie programmée mais s'adapter au contexte

Conclusion

- Il n'y a pas de contre-indication à faire une chirurgie en urgence sous biologique (mais une antibiothérapie peut se discuter en cas de risque important)
- Une particularité des anti IL6 est qu'ils masquent la fièvre et le syndrome inflammatoire
- Le site du CRI (fiches) donne le détail et le site srouest.fr de Victor Hugo sera bientôt opérationnel pour avoir toute information médicale