



# 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-IL6R peut, théoriquement, augmenter le risque d'une complication infectieuse et/ou un retard de cicatrisation <sup>(1-4)</sup>. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans le Résumé des Caractéristiques Produit pour ces deux molécules) ce qui justifie des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

## CHIRURGIE

### Données pharmacocinétiques

Classiquement, il était recommandé de respecter la règle des 5 demi-vies comme délai entre la dernière administration du médicament et l'intervention chirurgicale.

#### Voie intraveineuse

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 <sup>(5)</sup>. 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 du tocilizumab, 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 polyarthrite rhumatoïde <sup>(5)</sup>. En respectant la règle des 5 demi-vies, le délai entre la dernière injection et l'intervention devrait être d'environ 60 jours.

Du fait d'une élimination du sarilumab par des voies métaboliques parallèles linéaires et non linéaires liées aux concentrations, la demi-vie initiale du sarilumab est de 8 à 10 jours et de 21 jours à l'équilibre <sup>(6)</sup>. En respectant la règle des 5 demi-vies, le délai entre la dernière injection et l'intervention devrait être d'environ 105 jours.

### 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 polyarthrite rhumatoïde que dans la population générale <sup>(7)</sup>. Il y a peu de données spécifiques concernant le risque infectieux post-opératoire et de retard de cicatrisation chez des patients traités par tocilizumab ou sarilumab.

### **Pour le tocilizumab**

- Plusieurs études japonaises permettent d'apporter quelques éléments de réponse pour le tocilizumab mais les effectifs sont limités <sup>(7-10)</sup>.
- A partir des 167 patients inclus dans le registre REGATE (n=1 499 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 <sup>(11)</sup>. 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 1 hémorragie. Ces complications survenaient généralement après une chirurgie orthopédique. Après analyse multivariée, les principaux facteurs favorisant étaient un antécédent de traitement par le rituximab, un diabète et une chirurgie du pied.
- Plus récemment, dans une étude de cohorte rétrospective incluant 9 911 patients opérés pour une arthroplastie de hanche ou de genou, les risques d'hospitalisation pour une infection dans les 30 jours qui suivaient l'intervention et les risques d'infection de prothèse dans l'année qui suivait son implantation ou sa révision, étaient comparables quel que soit l'agent biologique (abatacept, adalimumab, étanercept, infliximab, rituximab ou tocilizumab) après ajustement avec un score de propension <sup>(12)</sup>. En revanche, le risque d'hospitalisation pour une infection post-opératoire était plus élevé avec les corticoïdes à une posologie supérieure à 10 mg/j <sup>(12)</sup>.
- Le collège japonais de rhumatologie a publié en 2009 un guide pratique d'utilisation du tocilizumab et préconise de retarder la chirurgie en respectant un délai d'au moins 14 jours après la dernière perfusion de tocilizumab du fait 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) <sup>(13)</sup>.
- 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 par voie intraveineuse au moins 4 semaines après la dernière chirurgie <sup>(14)</sup>.
- Dans une revue récente, Goodman SM recommande un délai de 4 semaines avec la voie intraveineuse ou de 3 semaines avec la voie sous-cutanée entre la dernière administration de tocilizumab et la chirurgie <sup>(15, 16)</sup>. L'auteur rappelle que la fièvre et/ou l'augmentation de la CRP peuvent être masquées en cas d'infection chez un patient ayant reçu du tocilizumab.
- Deux sociétés savantes américaines, l'American College of Rheumatology et l'American Association of Hip and Knee Surgeons ont publié récemment, ensemble, des recommandations pour la prise en charge des malades ayant un rhumatisme inflammatoire et requérant une chirurgie de la hanche ou du genou <sup>(17)</sup>.
  - 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 <sup>(17, 18)</sup>.

- 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. Pour le tocilizumab administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, les experts américains recommandent d'attendre la 5<sup>ème</sup> semaine après la dernière perfusion de tocilizumab pour programmer le geste chirurgical <sup>(17)</sup>. Pour le tocilizumab administré par voie sous-cutanée toutes les semaines, les experts américains recommandent d'attendre la 2<sup>ème</sup> semaine après la dernière injection de tocilizumab pour programmer le geste chirurgical.

- La British Society for Rheumatology préconise d'interrompre le traitement par tocilizumab administré par voie intraveineuse au moins 4 semaines avant l'acte chirurgical et le traitement administré par voie sous-cutanée au moins 2 semaines avant la chirurgie <sup>(19)</sup>.
- La reprise du tocilizumab peut être effectuée dès la mise en évidence d'une cicatrisation, le plus souvent 15 jours après l'intervention, en l'absence d'argument pour une infection du site opératoire (érythème, gonflement, écoulement...) <sup>(17)</sup>.

#### **Pour le sarilumab**

Aucune information n'est disponible dans la littérature concernant de délai d'interruption du sarilumab avant un acte chirurgical.

- Les recommandations des deux sociétés savantes américaines (American College of Rheumatology et American Association of Hip and Knee Surgeons) ne précisent pas le délai d'interruption du traitement et la molécule du fait de sa disponibilité récente <sup>(17)</sup>. Cependant, par extrapolation, on propose d'attendre la 3<sup>ème</sup> semaine après la dernière injection de sarilumab pour programmer le geste chirurgical.
- La reprise du sarilumab peut être effectuée dès la mise en évidence d'une cicatrisation, le plus souvent 15 jours après l'intervention, en l'absence d'argument pour une infection du site opératoire (érythème, gonflement, écoulement...) <sup>(17)</sup>.

### **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.
- Un retard de cicatrisation. Il n'y a pas à ce jour de données disponibles relatives au délai de cicatrisation sous anti-IL6R.

### **Quel délai entre la dernière prise d'anti-IL6R 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-IL6R avant la chirurgie.

**Schématiquement, trois situations cliniques peuvent être rencontrées chez les patients traités par tocilizumab ou sarilumab :**

- **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 <sup>(17)</sup> :**

Molécules	Programmation de la chirurgie à partir de la :
<b>Tocilizumab sous-cutané</b>	2 <sup>ème</sup> semaine après la dernière injection
<b>Tocilizumab intraveineux</b>	5 <sup>ème</sup> semaine après la dernière injection
<b>Sarilumab sous-cutané</b>	3 <sup>ème</sup> 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
<b>Tocilizumab sous-cutané</b>	12 jours	5 semaines	7 semaines	9 semaines
<b>Tocilizumab intraveineux</b>	14 jours	6 semaines	8 semaines	10 semaines
<b>Sarilumab sous-cutané</b>	21 jours	9 semaines	12 semaines	15 semaines

- **Pour la chirurgie en urgence :**

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

- Arrêter le traitement par anti-IL6R
- 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-IL6R.**

**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.**

## 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 tocilizumab ou sarilumab.
- L'ANSM a défini la liste des soins dentaires non-invasifs et invasifs <sup>(20)</sup> :
  - **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-IL6R, 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-IL6R 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-IL6R 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-IL6R.**

## **BRÛLURES ET TRAUMATISMES**

- En cas de **brûlure sévère et étendue**, en raison du risque infectieux potentiel, il est recommandé d'arrêter le tocilizumab ou le sarilumab jusqu'à la cicatrisation.
- En cas de **fracture**, il n'y a pas de recommandation d'arrêt du tocilizumab ou du sarilumab, 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 le tocilizumab ou le sarilumab.

**En pratique :**

- Les anti-IL6R doivent être **interrompus si un geste chirurgical est programmé.**
- Le **délai d'interruption** de l'anti-IL6R 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-IL6R et des traitements associés, notamment la corticothérapie.
- En fonction de ces éléments, le délai d'interruption de l'anti-IL6R 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-IL6R** 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. 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. Luckett-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. Résumé des Caractéristiques du Produit Roactemra® .
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
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. 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.
13. 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.
14. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/roactemra\\_rtu\\_has\\_15042014\\_vcollege.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/roactemra_rtu_has_15042014_vcollege.pdf)
15. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:627-32.
16. Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging* 2015;32:361-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. AFSSAPS. Recommandations. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011.