



Que faire en cas d'infection virale aiguë ou chronique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le début du traitement par anti-TNF α ?

Interrogatoire

- Interroger le patient sur ses antécédents d'infections herpétiques récurrentes, de varicelle ou zona, de VHA, B, et C, d'infection par le VIH (comportements sexuels à risque, sérologie antérieure).
- Informer le patient du risque accru d'infection virale : en particulier, le prévenir des modes de contamination des virus transmissibles, comme les virus des hépatites, le virus de la grippe, du VIH, de l'herpès et de la nécessité de consulter en cas de symptômes cliniques.

Biologie

- Faire de principe des sérologies VHC, VHB (Antigène anti-HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et VIH en informant le patient et en obtenant son accord avant de débuter le traitement par anti-TNF α .

Vaccinations

- Envisager une stratégie de prévention vaccinale adaptée à l'individu : par exemple vaccination anti-grippale, anti-hépatite B en cas de facteurs de risque.
- Les vaccins vivants sont, selon le principe de précaution, contre-indiqués après instauration du traitement, il est donc recommandé de les réaliser avant mise sous biothérapie (voir fiche « Vaccination »).
- En cas de voyage en zone tropicale, le vaccin anti-amarile est contre-indiqué. Un certificat de contre-indication devra être fait. La vaccination avant biothérapie peut être effectuée en l'absence de méthotrexate et de corticothérapie > 10 mg/jour. Un traitement par méthotrexate est une contre-indication théorique à cette vaccination mais des cas individuels peuvent être discutés avec le centre de vaccinologie.

En cas d'infection virale :

- En cas d'infection virale aiguë découverte avant le traitement, et quel que soit le virus, il est préférable de différer le traitement anti-TNF α après la guérison de cette infection.

- En cas d'infection virale chronique, le traitement anti-TNF α doit être discuté en fonction du virus, de son statut réplcatif et des lésions tissulaires viro-induites.
 - Les anti-TNF α sont globalement classiquement contre-indiqués en cas d'infection par le VIH ou par un virus hépatotrope (VHB et VHC). Néanmoins, dans un tel cas, l'avis d'un infectiologue est souhaitable pour adapter au mieux la prise en charge.
 - Concernant le VIH, il n'existe que peu de données sur l'utilisation des anti-TNF α chez les patients infectés par le VIH traités par anti-rétroviraux. Les données paraissent rassurantes, mais le risque d'infections opportunistes est possiblement augmenté dans ce cas. Néanmoins, dans les cas de rhumatismes inflammatoires très réfractaires et invalidants, il peut être licite de discuter cette éventualité avec les infectiologues prenant en charge le patient, et le patient lui-même.
 - Concernant le VHC, les anti-TNF α peuvent être utilisés avec prudence en cas d'infection non ou faiblement réplcative, après avis d'un hépatologue, et sous surveillance de la virémie à 1, 3, 6 mois et 1 an et en cas d'augmentation des transaminases. Sous les trois premiers anti-TNF α , aucune variation des transaminases et de la charge virale VHC n'a été rapportée à ce jour.
 - Concernant les cas d'infection active ou persistante par le VHB (présence d'antigène HbS positif), le recours aux anti-TNF α justifie un bilan complémentaire dans la perspective d'un traitement antiviral actif associé. Il peut être envisagé de façon exceptionnelle, sous couvert d'un traitement antiviral adapté conduit par un hépatologue/infectiologue, chez un patient informé. Ce traitement antiviral devra être débuté idéalement au moins 2 semaines avant la mise sous biothérapie, et maintenu durant celle-ci et jusqu'à 6 ou 12 mois après son arrêt. Le risque de développement de résistance sous traitement justifie un suivi régulier. Le risque de réactivation d'une hépatite B est fonction du nombre de perfusions et des traitements associés. En cas de primo-infection ou d'infection aiguë, le traitement devra être arrêté. En cas d'antigène HbS négatif et d'anticorps HbC positif, des réactivations sont décrites et devront être recherchées en cas d'anomalies biologiques hépatiques.
- Les anti-TNF α doivent être utilisés avec prudence en cas d'infection génitale virale chronique ou récurrente (*human papillomavirus* (HPV) du col utérin, herpès génital). Un herpès génital banal n'est pas une contre-indication formelle, mais des infections récidivantes sévères doivent inciter à la prudence. Pour l'HPV, des réactivations et exacerbations ont été rapportées sous étanercept et infliximab. Le screening systématique n'est pas conseillé, mais un suivi gynécologique régulier classique est nécessaire. En cas de pathologie HPV, le traitement devra être réalisé avant la mise sous anti-TNF α .
- Il n'a été rapporté à ce jour, sous anti-TNF α , qu'un seul cas de viroses observées spécifiquement chez les immunodéprimés (virus JC, papovavirus ...) : un patient américain de Caroline du Nord souffrant d'une PR et traité par méthotrexate et infliximab

et ayant développé une LEMP (Kumar et al., publication online sur le site Arthritis Rheum). Ces auteurs ont analysé quelques rares cas dans la PR sous d'autres immunosuppresseurs le rituximab, le léflunomide, le méthotrexate par voie orale (5 observations sous méthotrexate) de cette infection virale dramatique qui survient au cours d'infections à VIH et d'hémopathies.

- Il n'a pas été rapporté de cas d'infection sévère à l'EBV ou au parvovirus B19 chez les patients traités par anti-TNF α . Un travail a montré l'absence de modification de la charge virale EBV dans les cellules mononucléées circulantes de patients atteints de PR et traités par anti-TNF α (2). En conséquence, il n'y a pas de recommandation particulière.

Quels sont les signes d'appel d'une infection virale sous traitement anti-TNF α ?

Sous traitement anti-TNF α , de nombreux signes « classiques » peuvent faire évoquer une virose aiguë ou chronique :

- fièvre,
- amaigrissement,
- syndrome pseudogrippal avec arthralgies et myalgies,
- signes cutanés,
- signes oculaires,
- signes digestifs,
- signes gynécologiques,
- signes neurologiques
- cytolysé hépatique,
- cytopénie.

Conduite à tenir en cas d'infection virale sous anti-TNF α ?

Infection par un virus hépatotrope

- La découverte d'une infection par un virus hépatotrope responsable d'une atteinte hépatique justifie :
 - l'évaluation de la réplication virale,
 - l'évaluation objective des lésions hépatiques (biopsie hépatique sur avis d'un spécialiste),
 - l'arrêt des anti-TNF α en cas d'infection répliquative associée à une atteinte hépatique,
 - un traitement antiviral spécifique en accord avec le spécialiste.

Infection virale banale

- La découverte d'une infection virale sévère avec une atteinte oculaire (herpès, zona), neurologique (virus zona/varicelle, herpès) ou une autre atteinte viscérale justifie :
 - l'évaluation de la sévérité de cette virose,
 - l'arrêt des anti-TNF α ,
 - un traitement antiviral, si nécessaire.

- La découverte d'une infection virale banale de type gastro-entérite ou syndrome grippal justifie :
 - l'évaluation de la sévérité de cette virose,
 - l'arrêt des anti-TNF α en cas de symptômes sévères, en particulier chez le sujet âgé,
 - un traitement symptomatique adapté.

Infections virales aiguës récentes

- La survenue d'une infection virale ou aiguë (chikungunya, dengue, ...) justifie :
 - l'évaluation de la sévérité de cette virose, notamment du risque hémorragique pour la dengue,
 - l'arrêt des anti-TNF à la phase aiguë en l'absence de données,
 - la reprise du traitement peut se discuter en cas de forme chronique avec des signes articulaires persistants après un chikungunya.

Quand reprendre le traitement par anti-TNF α ?

Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de virose répliquative responsable de lésions viscérales (hépatite B ou C sévère, VIH).

La reprise du traitement peut être discutée en cas d'infection virale chronique stabilisée par un traitement antiviral à condition qu'il n'y ait pas de lésions tissulaires importantes.

Le traitement peut être repris après la guérison, spontanée ou après traitement, de l'infection aiguë ou chronique.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances face au risque d'infection virale aiguë ou chronique

Dans l'état actuel des connaissances, les données sont tirées de cas cliniques, de petites séries rétrospectives ou de quelques études prospectives.

1. Infection par le virus de l'hépatite B

Il s'agit de l'infection virale chronique la plus fréquente, touchant plus de 350 millions de patients dans le monde (3). Le taux de TNF α est élevé chez les patients infectés de façon chronique par le VHB, ce qui traduit la réponse anti-virale. Les modèles animaux ont montré que la capacité de développer une réponse immune spécifique et d'éliminer le virus était réduite par la neutralisation du TNF α . Dans cette situation, la réactivation de l'infection par VHB peut être liée directement à la réduction du TNF α , ou indirectement par les effets du TNF α sur l'activation cellulaire T et la production d'interféron- λ (4).

L'utilisation d'agents anti-TNF α chez des patients infectés par le VHB a été rapportée dans plus de 60 observations de la littérature (5-14), dans différentes indications (PR, SA, maladie de Crohn) et avec les différents agents disponibles, infliximab, étanercept, adalimumab. L'évolution de la maladie virale sous agents anti-TNF α est variable, de l'absence d'évolution, à la réactivation de l'hépatite (augmentation de la charge virale, élévation des transaminases) jusqu'à l'évolution fatale. La majorité des cas de réactivation surviennent chez des patients

antigène HBs positif, sans traitement antiviral associé, l'aggravation survenant après un délai variable (d'une injection à plusieurs mois de traitement par anti-TNF α). Ainsi, sur 27 cas publiés dans la littérature, une réactivation de l'hépatite B sous agent anti-TNF est notée chez 14% des patients traités par lamivudine, contre 73% des patients sans traitement antiviral (12).

Mais il a été rapporté des cas identiques (antigène HBs positif, sans traitement antiviral) sans réactivation de l'hépatite B après 12 mois de traitement anti-TNF α (6). À l'inverse, une réactivation de l'hépatite a été signalée sous agent anti-TNF α chez des patients antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc et -HBs positifs, suggérant une exacerbation d'une infection occulte par le VHB (15). Dans cette situation, Charpin et al (16) a étudié, chez 21 patients antigène HBs négatif, anticorps HBc positifs, les titres d'anticorps et la charge virale VHB, avant et après en moyenne 27 mois de traitement par anti-TNF α . Aucun cas de réactivation (séroconversion antigène HBs, ou apparition d'une réplication virale mesurée par la quantité d'ADN du VHB) n'a été observé, cependant, les taux d'anticorps anti-HBs ont diminué de plus de 30% chez 6 patients.

Ces tableaux de réactivation ont été décrits avec chacun des trois premiers agents anti-TNF α , suggérant un effet de classe de ces thérapeutiques, semblant toutefois plus fréquent avec les anticorps anti-TNF α . En cas de réactivation de l'hépatite B, l'adjonction d'un traitement antiviral (ténofovir+++, lamivudine, entécavir, adéfovir) permet le plus souvent une diminution de la charge virale (11). Le traitement préemptif par antiviral administré avant la mise sous agent anti-TNF α permet de prévenir une telle réactivation. La possibilité d'apparition d'une résistance au traitement antiviral doit être rappelée en cas d'utilisation prolongée (en particulier pour la lamivudine) et justifie le suivi biologique étroit de ces patients tout au long du traitement et plusieurs mois après son interruption éventuelle et surtout de discuter le choix du traitement antiviral avec un spécialiste.

La relative fréquence de cette situation permet d'envisager des recommandations cohérentes.

Des recommandations pratiques ont été proposées pour les porteurs d'une hépatite chronique B mis sous traitement immunosuppresseur (17-19) (Fig 1). Le bilan pré-thérapeutique évalue la présence d'antigène HBs et d'anticorps anti-HBc. Chez les patients antigène HBs positif, l'évaluation de la charge virale est nécessaire. Des taux d'ADN VHB supérieurs à 2000 UI/ml justifient un traitement curatif plutôt qu'une prophylaxie. Ces patients sont à haut risque de réactivation à l'arrêt de la prophylaxie. Les patients antigène HBs négatif ont un risque plus faible de réactivation, la présence d'anticorps anti-HBc dans cette situation, peut traduire une infection occulte et justifie un traitement prophylactique.

2. Infection par le virus de l'hépatite C

Il s'agit également d'une virose fréquente (200 millions de personnes infectées dans le monde (4). Les taux de TNF α sont élevés chez les patients infectés par le VHC, ce qui traduit la réponse anti-virale, et sont corrélés au taux des transaminases. Les données de la

littérature (plus d'une centaine d'observations) n'apportent pas d'argument en faveur d'une réactivation de l'hépatite C sous l'effet des traitements anti-TNF α (étanercept, infliximab) (1, 6, 20-23). En particulier, une étude italienne a évalué 31 patients atteints de PR, infectés par le VHC et traités par agent anti-TNF α (21). Après un suivi moyen de 20 mois, trois patients ont eu une élévation des taux d'ARN du VHC, et un patient a arrêté le traitement du fait d'une élévation persistante des transaminases. Il a été montré que l'adjonction d'étanercept à la ribavirine et à l'interféron pégylé améliore la réponse thérapeutique spécifique du VHC chez des patients ayant une hépatite C isolée.

Cependant, il est à noter que le traitement anti-TNF α est susceptible de favoriser l'apparition d'une cryoglobulinémie, sans influence sur la virémie, chez ces patients (23), et la sécurité à long terme d'un traitement par agents anti-TNF α chez un patient porteur du VHC n'est pas établie. La surveillance des transaminases et de la charge virale VHC est requise sous traitement.

3. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Cette éventualité, plus rare, représente une contre-indication relative aux traitements anti-TNF α et aux biothérapies en général. Cependant, avec les progrès des thérapies anti-rétrovirales actuelles et l'amélioration de l'espérance de vie des patients VIH peuvent faire discuter une biothérapie pour contrôler les atteintes articulaires invalidantes. Une surexpression du TNF α est mise en évidence à tous les stades de l'infection VIH (24), le TNF stimule la réplication du VIH et favorise la déplétion en lymphocytes T CD4 et CD8. Quelques observations ponctuelles de la littérature paraissent relativement rassurantes, n'objectivant pas de réactivation de l'infection virale, tant en termes de taux de lymphocytes T CD4 que de charge virale (24, 25). L'équipe de Wallis (26) a montré que l'adjonction d'étanercept au traitement de l'infection tuberculeuse associée au VIH chez 16 patients avait tendance à améliorer la réponse thérapeutique antituberculeuse, sans effet sur la réplication virale. Peu d'études ont été réalisées, mais rapportent sous infliximab ou étanercept, l'absence d'effets secondaires notables, de modification au long cours du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale VIH et l'absence d'interactions rapportées avec les anti-rétroviraux. Il convient cependant de rappeler le risque d'infections opportunistes sur ce terrain particulier.

4. Infection par l'Herpès virus

Cette famille comporte des virus ubiquitaires dans la population générale (*Herpes simplex*, varicelle – zona, CMV, EBV), avec des formes de l'adulte et de l'enfant. Le TNF α module la réplication et la dissémination des herpes virus.

HSV. Des cas de réactivation d'Herpes simplex sous anti-TNF α sont habituels en pratique courante et réagissent habituellement au traitement antiviral par voie générale (ne pas utiliser la voie locale car dose infrathérapeutique et risque d'émergence de résistance) pour les localisations cutanéomuqueuses. Des cas de dissémination herpétique ont été rapportés (27).

Varicelle – zona. Le TNF α inhibe la réplication et l'expression antigénique du **Virus varicelle - zona (ZVZ)**. De rares cas de varicelle disséminée ont été publiés (28, 29). Les complications potentielles d'une telle infection soulèvent la question d'un dépistage et d'une vaccination éventuelle (en rappelant qu'il s'agit d'un vaccin vivant contre la varicelle) préalablement à l'introduction d'un traitement anti-TNF α chez les sujets non immunisés. La réactivation du virus sous forme de zona est plus fréquente, et non surprenante sous traitement immunomodulateur. Un travail rétrospectif monocentrique (30) a trouvé 9 cas de réactivation sur 300 patients exposés à un anti-TNF α pour un rhumatisme inflammatoire chronique. L'exposition moyenne était de 27 mois au moment du zona, l'agent anti-TNF α était infliximab (n=4), l'adalimumab (n=2) et l'éta nercept (n=3), dont deux fois après 12 et 36 mois d'infliximab).

La corticothérapie et le méthotrexate sont des facteurs favorisants retrouvés dans la majorité de ces cas de survenue de zona, avec une évolution favorable sous traitement anti-viral (valaciclovir 7 à 14 jours) et suspension transitoire de l'anti-TNF α . Le traitement anti-viral doit être administré précocement, au plus tard avant la 72^{ème} heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées. Les données du registre allemand de biothérapies RABBIT, ont mis en évidence 86 épisodes de zona chez 82 patients parmi 5040 traités par agent anti-TNF α ou traitements de fond conventionnels (31). L'incidence pour 1000 patients-année est de 11,1 pour les anticorps monoclonaux, 8,9 pour l'éta nercept et 5,6 pour les traitements de fond conventionnels. Après ajustement sur l'âge, la sévérité de la PR, et l'utilisation de glucocorticoïdes, il est trouvé un risque significativement plus élevé pour les anticorps monoclonaux HR 1,82 [IC95% 1,03-3,15], que pour l'éta nercept HR 1,36 [IC95% 0,73-2,55] (31).

Epstein Barr Virus (EBV). Ce virus occupe une place particulière. En effet, il est incriminé dans la pathogénie de la PR d'une part, et est associé au développement de certains lymphomes d'autre part, risque augmenté chez les patients PR sous anti-TNF α par rapport à la population générale. Différentes études sur plus de 100 patients exposés aux agents anti-TNF α pour une pathologie rhumatologique n'ont pas détecté de variation significative de la charge virale EBV après 3 à 18 mois (32, 33) et jusqu'à 5 ans (2).

Cytomégalo virus (CMV). Des cas ponctuels d'infection à CMV chez des patients traités par agents anti-TNF α ont été signalés. Les études prospectives n'ont pas mis en évidence de réactivation de l'infection à CMV (mesurée par PCR) sous l'effet d'un traitement par infliximab (1).

5. Divers.

Des cas d'infection à *Papillomavirus* (3), adénovirus, virus parainfluenza ont été rapportés sous traitement anti-TNF α , de même qu'un cas d'infection par le virus West Nile (34) et un cas d'infection par le virus H1N1 (35).

Dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires chroniques, il convient en outre de prendre en compte l'impact des autres traitements associés, en particulier la corticothérapie

générale et les traitements de fond, susceptibles d'interférer avec la réplication virale. La corticothérapie générale (36) est susceptible d'augmenter la réplication du VHB et l'expression de ses gènes d'une part, mais aussi de réduire d'autre part, par son effet immunosuppresseur, la cytolysse hépatique à médiation immune et la clairance virale. À la phase aiguë de l'infection, les immunosuppresseurs augmentent l'incidence de l'évolution chronique de l'hépatite. En phase chronique, l'arrêt des immunosuppresseurs s'accompagne d'une poussée clinique due à un rebond de la cytolysse hépatique à médiation immune, avec majoration de la charge virale. Ceci s'applique également au méthotrexate.

Il se dégage de l'analyse des données disponibles un profil moins inquiétant que ce que l'on pouvait prévoir, des biothérapies vis-à-vis des infections virales. Cela étant, la prudence reste de mise. Il existe un risque réel de réactivation des infections VHB et VZV sous biothérapies. Une infection par le VIH expose au risque accru d'infections opportunistes sous biothérapies. Il importe, à ce jour, de ne pas banaliser une telle infection prévalente. Dans la pratique, il importe de respecter les recommandations en vigueur.

Une infection latente par le virus de l'hépatite B ou du VIH représente une contre-indication théorique à l'initiation d'une biothérapie. En cas de sérologie positive, une évaluation précise, multidisciplinaire, de la balance bénéfico-risque de l'instauration d'une biothérapie est de mise, avec analyse des alternatives thérapeutiques possibles pour la maladie rhumatologique.

Dans tous les cas, la décision sera prise en accord avec l'hépatologue ou l'infectiologue selon la situation, avec éventuelle discussion d'un traitement antiviral préemptif (débuté avant l'introduction de la biothérapie), une surveillance continue de la charge virale durant le traitement et 3 à 6 mois après l'arrêt de celui-ci, le risque de réactivation virale perdurant plusieurs mois au décours de l'arrêt de la biothérapie.

En cas de survenue d'infection virale sous traitement par biothérapie, celle-ci sera suspendue. L'infection virale sera traitée, la reprise éventuelle de la biothérapie sera discutée, après guérison de l'infection, en fonction du type d'infection virale, des lésions induites et de sa sévérité.

Conclusion

- Il est raisonnable de maintenir une attitude prudente en cas d'antécédent d'infection virale chronique, car il existe un risque réel de réactivation des infections par VHB et VZV sous biothérapie et d'infection opportuniste en cas d'infection par le VIH.
- Cependant, il est possible d'envisager un traitement antiviral préemptif avec surveillance continue de la charge virale dans certains cas, lorsque la balance bénéfico/risque a été jugée suffisante après évaluation multidisciplinaire.

Références

1. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, *et al.* Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:896-902.
2. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, *et al.* Long-term treatment with methotrexate of tumor necrosis

- factor a inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:762-7.
3. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, *et al.* Chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:20-34.
 4. Stoop JN, Woltman AM, Biesta PJ, *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response. *Hepatology* 2007;46:699-705.
 5. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, *et al.* Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
 6. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without anti viral prophylaxis. *J Rheumatol* 2008;35:421-4.
 7. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208-17.
 8. Chung SJ, Kim JAK, Park MC, *et al.* Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HbsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-20.
 9. Li S, Kaur PP, Chan V, *et al.* Use of tumor necrosis factor- α antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:787-91.
 10. Robinson H, Walker-Bone K. Anti-NF- α therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology* 2009;48:448-50.
 11. Wendling D, Di Martino V, Prati C, *et al.* Spondyloarthritis and chronic B hepatitis. Effect of anti TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2009;76:308-11.
 12. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, *et al.* Use of tumor necrosis alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients. Reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009;36:1188-94.
 13. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, *et al.* Long-term safety of anti TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1352-5.
 14. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, *et al.* Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010;37:346-50.
 15. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, *et al.* Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg negative and anti HBs-positive patient. *Liver Int* 2008;28:718-20.
 16. Charpin C, Guis S, Colson P, *et al.* Safety of TNF blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past-hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthrit Res Ther* 2009;11:R179.
 17. Barclay S, Pol S, Mutimer D, *et al.* The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008;42:104-15.
 18. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
 19. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36.
 20. Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, *et al.* Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2008;8:104-6.
 21. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, *et al.* Safety of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944-9.
 22. Roux CH, Brocq O, Breuil V, *et al.* Safety of anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006;45:1294-7.
 23. Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L, *et al.* Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:290-3.
 24. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, *et al.* The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710-2.
 25. Sellam J, Bouvard B, Masson C, *et al.* Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:197-200.
 26. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, *et al.* A study of the safety, immunology, virology, and

- microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1- associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:257-64.
27. Van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, *et al.* Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003;29:2327-9.
 28. Balato N, Gaudiello F, Balato A, *et al.* Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:709-10.
 29. Vonkeman H, Ten Napel C, Rasker H, *et al.* Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004;31:2517-8.
 30. Wendling D, Streit G, Toussiroit E, *et al.* Herpes zoster during anti-NF- α treated chronic arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:540-3.
 31. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, *et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-NF- α agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
 32. Mc Keown E, Pope JE, Leaf S. Epstein-Barr virus (EBV) prevalence and the risk of reactivation in patients with inflammatory arthritis using anti-TNF agents and in those who are biologic naive. *Open Rheumatology Journal* 2009;3:30-4.
 33. Miceli-Richard C, Gestermann N, Amiel C, *et al.* Effect of methotrexate and anti TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathies. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R77.
 34. Chan-Tack KM, Forrest G. West nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis after infliximab treatment. *J Rheumatol* 2006;33:191-2.
 35. Kling MC, Larian AA, Scodi-Bello I, *et al.* Fatal influenza A(H1N1) respiratory tract infection in a patient having psoriasis treated with infliximab. *Arch Dermatol* 2010;146:651-4.
 36. Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:14-20.
 37. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with infliximab. *Arthritis Rheum* 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]

Figure 1 - Algorithme de prévention de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients mis sous traitement immuno-suppresseur. D'après

