



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactérienne, opportuniste ou fongique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant traitement anti-TNF $\alpha$ en cas de signes patents d'infection bactérienne ?

- La présence de signes infectieux patents, qu'ils témoignent d'une infection aiguë ou chronique, contre-indique la mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$ .
- Les situations à haut risque infectieux (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse posée dans les 12 derniers mois, sonde urinaire à demeure) constituent des contre-indications (au moins relatives) au traitement.
- Avant mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$ , il convient de rechercher à l'interrogatoire des antécédents infectieux, la présence de prothèses articulaires, valvulaires ou de tout autre matériel étranger, la notion de séjours en zones tropicales. L'examen clinique doit comporter la prise de la température, la recherche d'un foyer infectieux, l'appréciation de l'état bucco-dentaire et de l'état cutané (recherche d'ulcères, d'une candidose des plis...).
- Si des soins dentaires sont nécessaires, ils devront être réalisés avant la mise en route du traitement.
- En cas d'antécédent d'infection urinaire, un ECBU sera réalisé avant mise en route du traitement.
- Dans tous les cas, le risque infectieux global doit être apprécié et les comorbidités doivent être notées : diabète, alcoolisme, corticothérapie, traitements immunosuppresseurs associés. Ces éléments aident à déterminer la forme et la fréquence de la surveillance.
- Il faudra mettre à jour le calendrier vaccinal avant la mise en route du traitement. La vaccination anti-pneumococcique est conseillée avant le début du traitement ainsi que la vaccination annuelle antigrippale.

**Cette vaccination peut également s'envisager sous anti-TNF $\alpha$  avec une réponse vaccinale qui n'est pas diminuée par le traitement (1).**

De nouvelles recommandations de vaccination du patient sous biothérapie sont disponibles depuis février 2012 (2). En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prevenar13<sup>®</sup>) suivi au moins 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23<sup>®</sup>). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité de rappel dans cette indication (3). L'efficacité de ce schéma vaccinal a été évaluée chez le patient infecté par le VIH et, dans l'attente du remboursement du vaccin conjugué 13-valent Prevenar13<sup>®</sup> chez les patients âgés de 6 à 49 ans (une demande d'inscription a été déposée par le laboratoire pour cette tranche d'âge pour laquelle le vaccin 13-valent dispose aujourd'hui d'une AMM), le vaccin conjugué 13-

valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (4). Ce schéma vaccinal est en cours d'évaluation dans le cadre d'un PHRC national chez les patients atteints de PR débutante au moment de l'introduction d'un traitement par méthotrexate (VACIMRA). Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque peuvent être faites en même temps en deux points d'injection différents (*Pour plus d'information sur les schémas vaccinaux, voir fiche « Vaccination »*).

#### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

- Fièvre
- Frissons
- Asthénie
- Toux
- Dyspnée
- Éruption cutanée
- Brûlures mictionnelles
- Réapparition brutale de douleurs articulaires, mono ou oligo-arthrite très fluxionnaire
- En fonction de la localisation du sepsis : douleurs lombaires dans une pyélonéphrite ou une spondylodiscite, douleurs abdominales dans une diverticulite
- Réaccentuation d'un syndrome inflammatoire biologique
- Hyperleucocytose
- Majoration de la protéine Créactive (CRP)
- L'absence de fièvre et d'hyperleucocytose est possible et ne doit pas conduire à écarter l'hypothèse d'une complication infectieuse du traitement.

#### Conduite à tenir en cas d'apparition de signes infectieux sous traitement ?

- En cas de suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  s'impose.
- En cas de signes infectieux généraux (fièvre élevée, frissons, état de choc), le malade doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée. La nature du traitement doit impérativement être mentionnée.
- En l'absence de signes généraux d'urgence, des prélèvements à visée bactériologique doivent être réalisés en fonction du contexte, avant toute antibiothérapie. L'antibiothérapie doit ensuite être débutée sans délai. Le choix de l'antibiotique doit tenir compte des points d'appel, des signes généraux et des comorbidités. L'examen bactériologique doit tenir compte du terrain : cultures sur milieux usuels ou spécifiques pour le bacille de Koch (BK).
- Devant des signes respiratoires, une radiographie du thorax doit être réalisée, ainsi qu'une gazométrie en cas de polypnée.
- Devant une infection communautaire respiratoire :
  - le traitement antibiotique reposera sur l'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin<sup>®</sup>) ou une céphalosporine de troisième génération (Claforan<sup>®</sup>, Rocéphine<sup>®</sup>) ou une fluoroquinolone (Tavanic<sup>®</sup>) (5).
  - pour certains, la  $\beta$ -lactamine sera d'emblée associée à un macrolide ou à une quinolone pour être efficace sur la légionellose, plus fréquente sous anti-TNF $\alpha$  (cf infra), car les  $\beta$ -lactamines sont totalement inactives sur les légionelles.
  - Après 48 h en l'absence d'amélioration, une hospitalisation s'impose.

- Devant des stigmates de pneumonie interstitielle :
  - on évoquera la possibilité d'une pneumonie atypique (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), d'une infection opportuniste (légionellose, pneumocystose).
  - des sérologies pour *Chlamydia pneumoniae* et *psitacci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* seront demandées, ainsi qu'une recherche d'antigène soluble de légionelle dans les urines, et des prélèvements endoscopiques (lavage bronchiolo-alvéolaire) seront discutés ;
  - les *Chlamydiae spp.*, les mycoplasmes et les légionelles sont sensibles aux macrolides. L'identification d'une légionellose impose l'hospitalisation. En cas de suspicion de pneumocystose, il faudra documenter le germe et débiter un traitement par cotrimoxazole (Bactrim®) à forte dose.
- Devant une infection urinaire haute, une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération devra être débutée avec un relais possible par fluoroquinolones en cas de sensibilité du germe.
- Devant des stigmates d'infection digestive, une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération sera utilisée, pouvant être associée à du métronidazole.
- La durée de l'antibiothérapie sera adaptée à la situation clinique, à la localisation de l'infection, au germe. Elle sera au moins poursuivie jusqu'à correction complète de la symptomatologie.
- Les mycoses relèvent de traitements spécifiques. Les mycoses profondes et les mycoses muqueuses ou cutanées rebelles nécessitent l'emploi de traitements systémiques sur avis d'un infectiologue.
- Les infections sévères sous traitement anti-TNF $\alpha$  doivent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

#### Quand reprendre le traitement anti-TNF $\alpha$ ?

- À la suite d'un épisode infectieux, le traitement anti-TNF $\alpha$  ne sera repris qu'après guérison complète, et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux après au moins 8 jours d'arrêt du traitement anti-infectieux.
- La réintroduction du traitement se fera sous étroite surveillance. La réapparition rapide de la symptomatologie infectieuse posant alors la question de l'arrêt définitif du traitement.

#### Comment diminuer le risque infectieux ?

- Par la recherche et le traitement éventuel d'un foyer infectieux chronique,
- Par le respect du calendrier vaccinal et la mise à jour des vaccinations anti-grippale voire anti-pneumococcique (*Pour plus d'information sur les schémas vaccinaux, voir fiche « Vaccination »*).
- Par l'éducation du patient et du médecin généraliste, la prise en charge précoce de signes infectieux permettant de limiter le risque d'infection plus sévère (6).

#### État des connaissances concernant le risque d'infection bactérienne ou opportuniste sous anti-TNF $\alpha$

- Les données du registre allemand de surveillance des biothérapies (7) et les résultats d'une méta-analyse des essais cliniques conduits avec les anticorps monoclonaux (8), récemment mise à jour (9, 10), ont montré une augmentation significative du risque d'infections bactériennes sévères sous traitement anti-TNF $\alpha$ , avec un taux d'infections

sévères (infections donnant lieu à hospitalisation ou traitement IV) de l'ordre de 5 à 6/100 patients-année de traitement (7).

Après ajustement en fonction de la sévérité de la maladie, il persistait un doublement du risque d'infections sévères sous anti-TNF $\alpha$ , risque identique pour l'infliximab et l'éta-nercept (il n'y avait pas de patients sous adalimumab dans cette cohorte).

- Une méta-analyse de l'ensemble des essais contrôlés avec l'infliximab et l'adalimumab a confirmé un risque multiplié par 2 d'infections sévères sous ces traitements. Ce risque semble être dose dépendant : il est plus important pour les fortes doses d'anti-TNF $\alpha$  (8).
- Plus récemment, une méta-analyse des données de 5 cohortes et de deux études cas-témoins a permis d'évaluer le risque dans les études observationnelles. Ces études ont l'avantage de concerner une population non sélectionnée, contrairement aux essais cliniques, et de comporter une période d'analyse beaucoup plus longue. Elles ont cependant d'autres limites : le groupe de comparaison n'est jamais aussi parfait que dans un essai randomisé, et les patients les plus sensibles sont rapidement éliminés, ce qui contribue à minorer le risque dans le temps. Dans ce travail, le risque d'infection sévère sous anti-TNF $\alpha$  (RR ajusté) est évalué à 1,37 (IC95% 1,18-1,60) (11).
- **Les infections les plus couramment rapportées concernent :**
  - le tractus respiratoire (bronchites et pneumonies),
  - les os et les articulations, les voies urinaires (pyélonéphrite),
  - la peau (dermohypodermite bactérienne) et les parties molles (dermohypodermite aiguë nécrosante).

Dans le registre de la BSRBR, seules les infections cutanées et les infections des parties molles ont une incidence nettement accrue chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  comparés aux patients sous traitements de fond conventionnels (RR 4,28 [IC95% 1,06-17,17] après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité, la corticothérapie...). Dans ce même registre, l'incidence des autres infections sous anti-TNF $\alpha$  (tractus respiratoire : RR 0,77 [IC95% 0,46-1,31], os et articulations : RR 1,12 [IC95% 0,32-3,88] et voies urinaires : RR 1,70 [IC95% 0,32-9,03] n'est pas significativement différente comparée aux patients sous traitements de fond conventionnels (DMARDs) (tableau 1) (12).

**Tableau 1** : incidence des infections sous DMARDs et anti-TNF $\alpha$  dans le registre de la BSRBR (12)

	DMARDs		Anti-TNF $\alpha$		RR ajusté* (IC 95%)
	n	incidence/1 000 patients-année	n	incidence/1 000 patients-année	
Infections respiratoires basses	36	26,6 (18,7-36,7)	203	20,6 (17,9-23,6)	0,77 (0,46-1,31)
Peau et tissus mous	4	3,0 (0,8-7,6)	118	12,0 (9,9-14,3)	4,28 (1,06-17,17)
Os et articulations	4	3,0 (0,8-7,6)	68	6,9 (5,4-8,7)	1,12 (0,32-3,88)
Voies urinaires	3	2,2 (0,5-6,5)	45	4,6 (3,3-6,1)	1,70 (0,32-9,03)

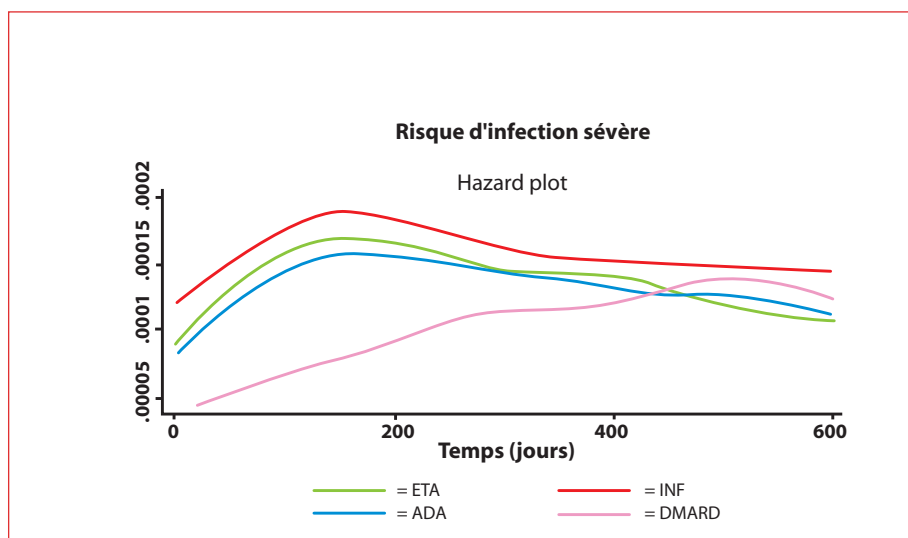
\* Ajusté sur âge, sexe, comorbidité, corticoïdes, manifestations extra-articulaires, tabagisme

- Les taux d'infections non sévères sont plus difficiles à apprécier, car ils ne sont pas toujours correctement comptabilisés dans les études. Ils pourraient atteindre 18 à 27% des patients traités selon les études observationnelles publiées dans la littérature (9, 13).
- Enfin, l'évolution du taux d'infections bactériennes en fonction de la durée d'exposition au traitement anti-TNF $\alpha$  a été évaluée dans deux études de cohorte : le registre de la BSRBR au Royaume Uni et les données d'une importante compagnie d'assurance aux États-Unis (13, 14). Ces deux travaux montrent que, contrairement à ce que l'on observe pour les traitements conventionnels, tel le méthotrexate, le taux d'infections n'augmente pas au prorata de la durée d'exposition au traitement. Au contraire, il n'est significativement augmenté que pendant les 6 premiers mois du traitement, avec, dans les 90 premiers jours du traitement, un risque ajusté 4 fois supérieur à celui observé sous méthotrexate (HR 4,2 [2,0-8,8]) (15). Ultérieurement, le risque d'infection sévère n'est plus statistiquement différent de celui observé sous traitements de fond conventionnels.

**Tableau 2** : risque d'infections sévères au cours du temps sous DMARD et anti-TNF (16)

Résultats	DMARD	Tous anti-TNF $\alpha$	ETN	INF	ADA
Suivi (patients-année)	9259	36230	15874	9622	10733
Nombre d'infections sévères	296	1512	609	441	462
Taux/1000 patients-année (IC95%)	32 (28-36)	42 (40-44)	38 (35-42)	46 (42-50)	43 (39-47)
HR non ajusté	Réf	1,5 (1,3-1,7)	1,4 (1,2-1,6)	1,6 (1,4-1,9)	1,4 (1,2-1,7)
HR ajusté (IC95%)	Réf	1,2 (1,1-1,5)	1,2 (1,0-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,1-1,5)
Suivi (mois)					
0-6	Réf	1,8 (1,2-2,6)	1,8 (1,2-2,7)	1,7 (1,1-2,6)	1,8 (1,2-2,7)
6-12	Réf	1,4 (0,9-2,0)	1,3 (0,8-2,0)	1,4 (0,9-2,2)	1,4 (0,9-2,1)
12-24	Réf	1,2 (0,8-1,6)	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,7-1,5)	1,3 (0,9-1,8)
24-36	Réf	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,6-1,2)	1,2 (0,8-1,8)	0,8 (0,6-1,3)

**Figure 1 :** Évolution du risque d'infection sévère au cours de l'exposition au traitement anti-TNF $\alpha$  (données issues du registre des biothérapies de la BSRBR) (14).



Cette augmentation du risque d'infections sévères dans la première année de traitement même dans les registres ne retrouvant pas d'augmentation globale de la fréquence des infections sévères s'explique de 2 façons :

- 1) Il existe un biais évident dans les taux globaux d'infections des registres si le suivi est suffisamment long. En effet, les malades les plus fragiles arrêtent le traitement rapidement et quittent le registre. Il a bien été démontré dans le registre Allemand que les patients arrêtant l'anti-TNF $\alpha$  dans la première année de traitement avaient 2 à 3 fois plus d'infections sévères à la fois pendant cette première année sous anti-TNF $\alpha$  mais aussi dans les années suivantes après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ .
- 2) Au moment de l'introduction d'un anti-TNF $\alpha$ , le patient cumule tous les facteurs de risque d'infection (maladie très active, altération de l'état général, doses fréquemment élevées d'autres thérapeutiques immunomodulatrices notamment les corticoïdes). L'introduction de l'anti-TNF $\alpha$  majore l'immunodépression dans un premier temps. Puis l'amélioration clinique, le contrôle de l'inflammation, la réduction de posologie des corticoïdes diminue notablement le poids des cofacteurs d'infection et le risque infectieux global diminue. Ceci a d'importantes conséquences pratiques : le clinicien et le patient doivent donc être particulièrement vigilants dans les premiers mois suivant l'introduction de l'anti-TNF $\alpha$ .

Il est intéressant de noter qu'une récente mise à jour du registre de la BSRBR confirme l'augmentation d'incidence des infections sévères durant les 6 premiers mois de traitement (HR ajusté 1,8 [IC95% 1,3-2,6]), et met l'accent sur un sur-risque particulier chez les sujets âgés, le taux brut d'infection augmentant avec l'âge (16).

● **Les infections les plus couramment rapportées concernent :**

- Le problème de la tuberculose est abordé dans une fiche spécifique (voir fiche « Tuberculose ») mais il existe des infections granulomateuses non tuberculeuses : infections bactériennes (listériose, mycobactéries atypiques) mais également infections fongiques (aspergilloses, histoplasmoses (en Amérique du nord), candidoses, cryptococcoses, coccidioïdomycoses...). Ces infections sont plus fréquemment observées et surviennent plus rapidement sous anticorps monoclonaux que sous étanercept, et en cas de corticothérapie associée supérieure à 10 mg/jour (17, 19).

- 27 cas de légionelloses ont été rapportés en France par le groupe RATIO (20). Il s'agissait dans tous les cas d'une infection communautaire. La durée moyenne du traitement était de 9,5 mois au moment de l'apparition des symptômes. La fréquence était plus importante sous anticorps monoclonaux que sous étanercept. Neuf patients ont été transférés en soins intensifs et un décès a été déploré.

- 45 cas d'infections opportunistes bactériennes (4 listérioses, 4 nocardioses, 4 infections à mycobactéries atypiques, 3 salmonelloses non typhi), virales (8 zonas, 3 varicelles, 3 herpès extensifs, 4 infections à CMV) et fongiques (5 pneumocystoses, 3 aspergilloses invasives, 2 cryptococcoses disséminées) ont été rapportés par le groupe RATIO. En analyse multivariée, le risque de présenter l'une de ces infections était plus élevé en cas de traitement par infliximab (OR=17,6 ; IC95% 4,3-72,9 ; p<0,0001) ou adalimumab (OR=10,0 ; IC95% 2,3-44,4 ; p=0,0023) versus etanercept et en cas de corticothérapie > 10mg/j ou par bolus IV au cours de la dernière année (OR=6,3 ; IC95% 2,0-20,0 ; p=0,0017) (19).

- Une revue systématique de la littérature a attiré l'attention sur les infections fongiques rapportées chez des malades traités par anti-TNF $\alpha$  (21). Outre les infections profondes décrites avec les granulomatoses, les auteurs rapportent également des infections muqueuses et cutanées extensives : candidoses, dermatophyties, pityriasis versicolor... Dans 98% des infections fongiques rapportées dans la littérature, on note que l'anti-TNF $\alpha$  est associé à au moins un autre immunomodulateur : corticoïdes ou méthotrexate.

**Des infections sur matériel ont également été décrites sous anti-TNF $\alpha$ .**

**Références**

1. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of Methotrexate, anti-TNF $\alpha$  and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Research Accepted.
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport 2012.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
4. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013.
5. AFSSAPS/SPLF/SPLF. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au point. Juillet 2010. Mise au point téléchargeable à l'adresse : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf).
6. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:1181-95.
7. Listing J, Strangfeld A, Kary S et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum 2005;52:3403-12.

8. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
9. Costenbader KH, Glass R, Cui J et al. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in Rheumatoid Arthritis (Letter). *JAMA* 2006;296:2201.
10. Bongartz T, Matteson EL, Montori VM et al. *JAMA* 2006;296:2203-4.
11. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2010;37:928-31.
12. Dixon WG, Watson K, Lunt M et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
13. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-therapy. *Rheumatology* 2003;42:617-21.
14. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904.
15. Curtis JR, Patkar N, Xie A et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33.
16. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:124-31.
17. Wallis RS, Broder M, Wong J et al. Granulomatous Infectious diseases associated with Tumor Necrosis Factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
18. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83:181-94.
19. Tubach F, Salmon D, Lortholary O et al. The risk of non tuberculosis opportunistic infections is higher in patients treated with infliximab or adalimumab than in patients treated with etanercept. Results of the 3-year prospective french RATIO observatory. *EULAR 2010. Abstr. SATO113*.
20. Tubach F, Mariette X, Ravaud P et al. The risk of legionella pneumophila infection in patients treated with anti-TNF. Results of the french 3-year prospective RATIO observatory. *EULAR 2010. Abstr. SATO114*.
21. Lee HH, Song IH, Friedrich M et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.