



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infection bactérienne ou virale ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

### Quel est le risque infectieux sous méthotrexate ?

Le risque infectieux sous MTX est limité mais reste débattu. Une des grandes études rétrospectives concernant les infections sous MTX et nécessitant une hospitalisation chez plus de 23 733 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde entre 1980 et 2003 montre que le risque relatif d'infection sous MTX est de 1,1 (IC95 % 0,98-1,23) avec un risque modéré pour les pneumopathies (risque relatif à 1,16)<sup>(1,2)</sup>. De nombreuses autres études n'ont pas montré non plus de lien réel entre une faible dose de MTX et le risque d'infection chez des patients avec une PR<sup>(3-7)</sup>. Une analyse récente sur le risque d'infection pulmonaire chez les patients avec un rhumatisme psoriasique ou une maladie inflammatoire de l'intestin sous MTX n'a pas montré d'augmentation du risque d'infection respiratoire (risque relatif à 1,02, IC95 % 0,98-1,19)<sup>(8)</sup>. Dans une revue systématique et méta-analyse récente regroupant 106 études évaluant les infections sévères chez des patients avec une PR traitée par des traitements biologiques comparés au traitement conventionnel, les auteurs ont montré que le risque infectieux est plus faible chez les patients naïfs de MTX en comparaison aux patients pré-traités par MTX (en cours ou exposition antérieure), le risque étant majoré lorsque sont associés des traitements biologiques à un traitement par MTX<sup>(9)</sup>.

Néanmoins, de rares cas d'infections opportunistes ont été publiés sous MTX à faible dose<sup>(10)</sup>. S'il existe, le méthotrexate semble lié à un risque infectieux très faible chez les patients avec une PR. Le risque infectieux de ces patients est plutôt lié à la prise concomitante d'une corticothérapie au long cours<sup>(4,5,7,9)</sup>. Le risque infectieux sous corticothérapie est lié à des effets génomiques et non génomiques responsables d'une immunodépression cellulaire favorisant en particulier les infections opportunistes. Il existe un effet-dose clairement démontré quelle que soit la pathologie, et en particulier de pneumopathie, pour les patients avec une PR<sup>(7)</sup>.

### Comment prévenir le risque infectieux sous méthotrexate ?

La prudence est recommandée en cas d'utilisation du MTX chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves comme par exemple les hypogammaglobulinémies ou l'utilisation d'autres traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, anti-TNF $\alpha$ ,...).

- Avant mise en route du traitement, il convient de rechercher systématiquement à l'interrogatoire des antécédents infectieux.
- Les facteurs de risque sont :
  - un diabète,
  - un éthylysme,
  - une corticothérapie,
  - une splénectomie,

- un nombre élevé de thérapeutiques immunosuppressives antérieures,
- la présence de prothèses articulaires ou d'autre matériel étranger,
- le risque lié à la PR proprement dite.

Un examen complet doit être effectué à la recherche de foyer infectieux évolutif (recherche d'ulcères, candidose des plis, intertrigo, sinusite...). Les situations à haut risque infectieux (sepsis récent sur prothèse, ulcères cutanés chroniques, cathétérisme urinaire à demeure) doivent être prises en compte.

- Avant de débuter un traitement par MTX, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives aux vaccinations<sup>(11)</sup>. La vaccination par des **vaccins viraux vivants n'est pas recommandée** une fois que le MTX a été débuté ou celui-ci devra être arrêté depuis au minimum 3 mois. Une vaccination anti-pneumococcique et antigrippale sera systématiquement conseillée. La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent PCV13 suivi de l'administration du vaccin polysidique non conjugué 23-valent PPV23 2 mois après<sup>(11)</sup> (pour plus d'informations, voir la fiche Vaccinations.).

### Quelle conduite à tenir en cas d'infection sous méthotrexate ?

Trois situations sont possibles<sup>(2)</sup> :

- infection bactérienne non grave et infection virale non compliquée : **poursuite du MTX**
- infection bactérienne sévère nécessitant une hospitalisation ou un recours à une antibiothérapie parentérale : **le MTX doit être suspendu pendant tout le traitement antibiotique, jusqu'à disparition des symptômes cliniques et négativation des marqueurs biologiques inflammatoires.**
- infection virale sévère nécessitant une hospitalisation ou un recours à un traitement antiviral : le MTX doit être suspendu pendant tout le traitement antiviral, jusqu'à disparition des symptômes cliniques et négativation des marqueurs biologiques inflammatoires.

Il n'y a pas d'effet-dose démontré avec le MTX : les auteurs préconisent donc des arrêts de traitement et non pas des diminutions de dose.

### Quel risque de réactivation de l'hépatite B ?

Le risque de réactivation de l'hépatite B sous MTX a été étudié dans des pays où la prévalence de l'infection par le virus B est plus élevée qu'en Europe comme c'est le cas en Thaïlande. **Dans une étude récente, il a été montré l'absence de réactivation de l'hépatite B chez des patients traités pendant presque 10 ans par MTX<sup>(12)</sup>. En zones d'endémie, les auteurs préconisent non pas la prophylaxie universelle pour tous les patients avec une PR avec un antigène HBs positif mais plutôt une prophylaxie en fonction du risque lié au traitement biologique.**

**De plus, chez les patients avec une hépatite B chronique (Ag HBs négatif, AC anti-HBc positif), toujours en zone d'endémie, le MTX n'est pas associé en analyse multivariée à un risque augmenté d'évolution vers la cirrhose hépatique même pour des patients avec des doses élevées de MTX.**

En l'absence de données sur un taux élevé de réactivation virale B avec le MTX, une simple surveillance s'impose pour les patients non vaccinés quel que soit le marqueur VHB positif. La surveillance repose sur un dosage des transaminases tous les 3 mois et une PCR VHB tous les 6 mois. Aucun traitement pré-emptif n'est préconisé en cas de traitement par MTX seul. Le risque devra être évalué en cas d'association à une biothérapie. Néanmoins, en cas de survenue d'une cytolysse hépatique inexpliquée, il faudra réaliser une charge virale hépatite B de principe. La surveillance repose sur un **dosage des transaminases tous les 3 mois** et une **PCR VHB tous les 6 mois**.

### Quel risque de réactivation de l'hépatite C ?

#### ● Les données de la littérature

La prévalence de l'infection par l'hépatite C chez les patients avec PR concomitante est faible avec uniquement des données américaines retrouvant une prévalence à 0,02 %<sup>(13)</sup>. Dans cette étude comparant les patients avec une PR et une hépatite C par rapport aux patients avec uniquement une PR, on retrouve chez les patients hépatite C des scores d'activité (DAS 28) plus élevés et une utilisation moindre du MTX probablement lié à l'hépatotoxicité connue du MTX et aux recommandations ACR 2008 qui contre-indiquaient le MTX chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C, quel que soit le score de Child-Pugh<sup>(14)</sup>.

Les recommandations plus anciennes proposaient aussi des biopsies hépatiques régulières pour évaluer l'effet sur la cirrhose du MTX. Les données des biopsies n'ont pas montré que l'utilisation à long terme du MTX était associée à une augmentation significative de la fibrose. Les données récentes montrent une augmentation des transaminases les premières 14 semaines de traitement par MTX puis une diminution tout au long du suivi sans augmentation ultérieure. Néanmoins, l'utilisation de MTX chez les patients avec une hépatite C est probablement un facteur de risque additionnel d'hépatotoxicité induite par le MTX, sans contre-indication formelle mais nécessitant un suivi rapproché des transaminases.

#### ● Focus sur les nouveaux traitements antiviraux

Il n'existe pas de données récentes sur l'utilisation des nouveaux traitements antiviraux directs de l'hépatite C chez les patients sous MTX ni sur la stratégie de traitement de l'hépatite C chez ces patients (traitement de l'hépatite C avant ou concomitamment à la mise sous MTX). Ces nouveaux traitements peuvent être discutés chez les patients sous MTX. Il existe des interactions médicamenteuses potentielles entre le MTX et certains nouveaux antiviraux directs (daclatasvir, elbasvir, grazoprévir) et avec la ribavirine. En cas d'utilisation concomitante de ces molécules, il est indispensable de vérifier l'absence d'interactions sur le site [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org).

### Quel risque de tuberculose ?

- Aucune donnée ne suggère d'augmentation du risque de tuberculose lié seulement au MTX. Néanmoins, le risque de tuberculose est accru chez les patients sous MTX en association à un anti-TNF comparé à un traitement par anti-TNF seuls<sup>(15)</sup>.

- En cas de tuberculose latente ou tuberculose maladie diagnostiquées au cours d'un suivi d'un contage ou en cas de signes cliniques compatibles, le schéma et les doses du traitement antituberculeux curatif ou prophylactique devront être discutés au cas par cas en raison du risque potentiellement accru d'hépatotoxicité du MTX ajoutée à celle des antituberculeux avec une surveillance renforcée du bilan hépatique.

### Quelle attitude en cas d'infection par le VIH ?

Seuls des cas cliniques ou de petites séries rapportent l'utilisation du MTX chez des patients infectés par le VIH avec une PR. Les premières données datant de l'ère avant les trithérapies antirétrovirales contre-indiquaient le MTX du fait du risque d'infections opportunistes. Actuellement, il peut être utilisé sous surveillance chez des patients avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 100/mm<sup>3</sup> avec monitoring de la NFS et du taux de lymphocytes CD4<sup>(16)</sup>. Concernant les interactions médicamenteuses potentielles entre antirétroviraux et MTX, les données sont plutôt en faveur de l'absence d'interactions<sup>(17)</sup>. Néanmoins, du fait de données très parcellaires sur les nouvelles molécules antirétrovirales, en cas d'instauration d'un traitement par MTX chez les patients infectés par le VIH, il est conseillé de vérifier l'absence d'interactions sur le site [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org). Par contre, chez les patients co-infectés VIH/VHC, le MTX est contre-indiqué.

La prévention des infections opportunistes (toxoplasmose et pneumocystose) repose sur l'utilisation d'atovaquone. En cas de sérologie toxoplasmose négative, la prévention de la pneumocystose sera faite par aérosols mensuels de pentamidine.

### Quelle attitude en cas d'infection virale à VZV ou HSV ?

Concernant le risque d'infection virale chronique à VZV, il apparaît augmenté chez les patients avec une PR sous MTX en comparaison à la population générale et est probablement lié à l'augmentation d'incidence de ces infections chez le patient avec une PR<sup>(18)</sup>. Des études prospectives et rétrospectives montrent des résultats contradictoires concernant cette augmentation des infections à VZV et aucune des études ne permet de conclure à une association entre l'utilisation à faible dose du MTX et le risque d'infection à VZV chez ces patients. En cas de zona, le MTX sera arrêté et repris à la guérison clinique. Aucune prophylaxie primaire ou secondaire n'est préconisée. La vaccination contre la varicelle n'est pas recommandée en routine. Elle est indiquée aux adultes en bonne santé (en l'absence d'antécédents de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative) ou chez les sujets exposés, dans les 3 jours suivant l'exposition, ou chez les femmes en âge de procréer, en particulier celles qui ont un projet de grossesse<sup>(11)</sup>.

La vaccination contre le virus du zona est indiquée en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) pour les adultes âgés de 50 et plus atteints de Rhumatisme Inflammatoire Chronique traités par traitement de fond classique ou biologique ou corticothérapie prolongée. Ce vaccin vivant (Zostavax®) vient d'obtenir un remboursement en France pour les populations âgées de plus de 65 ans et les immunodéprimés, et d'être inscrit dans le nouveau calendrier vaccinal. Ce vaccin s'administre en une seule injection intra-musculaire.

Il existe très peu de données sur récurrence à HSV et MTX. En dehors des formes viscérales (encéphalite, kératite...), le MTX peut être poursuivi en cas de poussée labiale ou génitale non compliquée.

### Quelle attitude en cas d'infection virale chronique à virus JC sous méthotrexate ?

Des cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés dès 2004 en association avec des pathologies articulaires inflammatoires, auto-immunes et avec la PR. Dans la plus grande série publiée de LEMP, 0,25 % des patients (24/9675) avaient une PR <sup>(19)</sup>. Dans les études pour lesquelles des détails sont donnés, 6 patients sous MTX en association avec un traitement par agents biologiques ont été décrits avec une LEMP et 3 cas de patients avec une monothérapie de MTX avaient des signes cliniques de LEMP mais avec un virus JC négatif dans le LCR.

Il n'existe pas de recommandation sur la prévention ou l'évaluation du risque chez ces patients. Néanmoins, devant tout tableau neurologique inhabituel, d'installation progressive sous traitement par DMARDs ou autre traitement immunosuppresseur, une IRM cérébrale devra être prescrite et une ponction lombaire réalisée à la recherche du virus JC.

### Quelle attitude en cas d'infection virale chronique à EBV sous méthotrexate ?

Le risque de réactivation EBV sous MTX n'est pas établi et aucune surveillance de la charge virale EBV n'est préconisée. En cas de réactivation EBV, il faudra, selon les signes cliniques, faire un suivi de la charge virale EBV tous les 15 jours. En cas de traitement immunosuppresseur associé au MTX, il faudra discuter la diminution voire l'arrêt de ces traitements. Par ailleurs, tous les patients avec une PR ont, en dehors de tout traitement, un risque augmenté de lymphome. Toutes les formes de lymphoprolifération, EBV-induite ou non, ont été décrites sous MTX ainsi que des cas de rémission complète et rémission partielle spontanées à l'arrêt du MTX <sup>(20)</sup>. Les lymphomes B diffus à grandes cellules et la maladie de Hodgkin représentent les types histologiques les plus fréquents avec une survie plus altérée. Tout ceci est lié a priori à la diminution de la capacité des cellules T, du fait de l'immunodépression, à contrôler l'EBV, favorisant l'augmentation des lymphocytes B circulants et infectés par EBV, favorisant le développement des lymphomes. En pratique, en cas de suspicion de lymphome, un bilan complet avec TDM thoraco-abdomino-pelvienne, TEP-scan et PCR EBV devra être réalisé. En dehors de ce cas, pas de suivi systématique de la charge virale EBV. Si le diagnostic de lymphome est posé, il faudra discuter de l'arrêt du MTX car des cas de rémission complète et partielle spontanées ont été décrites à l'arrêt.

### Quelle attitude en cas d'infection virale chronique à HPV sous méthotrexate ?

Peu de données sont disponibles sur la prévalence de l'HPV chez les patients avec une PR. Une étude au Mexique a montré une prévalence de 27,9 % avec des HPV à haut risque avec mise en évidence d'une association entre l'utilisation du MTX, un traitement par corticothérapie au long cours et la présence d'HPV <sup>(21)</sup>. Concernant la vaccination anti-HPV sous MTX, peu de données sont disponibles. Des données chez des filles (12-18 ans) avec arthrite chronique juvénile montrent 100 % de séroconversion et l'absence d'aggravation de l'arthrite <sup>(22)</sup>.

Chez la femme jeune sous MTX, une surveillance gynécologique avec frottis cervical au moins une fois par an est indispensable et une vaccination peut-être proposée selon les recommandations <sup>(11)</sup>.

## Références

1. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1157-60.
2. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):867-71.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2294-300.
4. Franklin J, Lunt M, Bunn D et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:308-12.
5. Lacaille D, Guh D, Abrahamowicz M et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1074-81.
6. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:387-93.
7. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:628-34.
8. Conway R, Low C, Coughlan RJ et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1269.
9. 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.
10. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:258-60.
11. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2<sup>ème</sup> édition. 2014.
12. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepato Int*. 2015;9:202-8.
13. Patel R, Mikuls TR, Richards JS et al. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:467-74.
14. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-84.
15. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46:547-54.
16. Adizie T, Moots RJ, Hodkinson B. et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016;16:100.
17. Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS et al. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14:396-400.
18. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med*. 1991;90(3):295-8.
19. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3761-5.
20. Rizzi R, Curci P, Delia M et al. Spontaneous remission of "methotrexate-associated lymphoproliferative disorders" after discontinuation of immunosuppressive treatment for autoimmune disease. Review of the literature. *Med Oncol*. 2009;26:1-9.
21. Rojo-Contreras W, Olivares-Flores EM, Gamez-Nava JI et al. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2012;21:365-72.
22. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1500-7.