

4

Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactériennes et virales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Comme pour toute thérapeutique immunomodulatrice, le risque infectieux constitue une préoccupation majeure dans la gestion d'un traitement par anti-CD20.

Que faire avant traitement pour rechercher ou prévenir les risques infectieux ?

Les infections sévères évolutives et les déficits immunitaires sévères représentent des contre-indications à l'utilisation du rituximab ⁽¹⁾.

Les situations à haut risque infectieux (sepsis récent sur prothèse, ulcères cutanés chroniques, cathétérisme urinaire à demeure), doivent être considérés comme des contre-indications au traitement ⁽²⁾.

La prudence est recommandée en cas d'utilisation du rituximab chez des patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récidivantes ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves, par exemple les hypogammaglobulinémies. La mesure du taux d'immunoglobulines est recommandée avant l'initiation d'un traitement par rituximab ⁽⁴⁾. Les situations d'immunodépression sévère (hypogammaglobulinémie avec dosage pondéral des IgG < 6 g/L, lymphopénie avec taux très faibles de lymphocytes CD4 inférieur à 250/mm³) incitent à faire réévaluer le rapport bénéfice/risque avant la mise en route du traitement.

Avant mise en route du traitement, il convient de rechercher systématiquement à l'interrogatoire des antécédents infectieux, et les facteurs de risque que sont un diabète, un éthyisme chronique, une corticothérapie, une splénectomie, un nombre élevé de thérapeutiques immunosuppressives antérieures, la présence de prothèses articulaires ou d'autre matériel étranger. Un examen complet doit être effectué à la recherche de foyer infectieux (recherche d'ulcères, candidose des plis, intertrigo, sinusite...).

Un examen bucco-dentaire sera effectué, des soins seront prodigués si nécessaire avant de débiter le traitement. Un ECBU doit systématiquement être réalisé avant mise en route du traitement.

Dans le registre AIR PR, il a été montré en analyse multivariée, que certains facteurs étaient significativement associés à un risque d'infection sévère sous rituximab. Il s'agit de maladie chronique pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque, atteinte extra-articulaire, et des taux d'IgG bas (inférieurs à 6 g/L) avant le début du traitement ⁽³⁾. Ces éléments sont donc à prendre en compte dans le bilan pré-thérapeutique.

Vaccination

Avant de débuter un traitement par anticorps anti-CD20, le médecin devra vérifier le statut vaccinal du patient et suivre les recommandations en vigueur relatives aux vaccinations.

- Il faut 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. En effet, l'ensemble des études montrent que la réponse vaccinale est diminuée sous rituximab ⁽⁴⁾.
De nouvelles recommandations de vaccination du patient sous biothérapie sont disponibles depuis février 2012 et ont été mises à jour en décembre 2014 ⁽⁵⁾. 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 PCV13 (Prevenar13[®]) suivi 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23 (Pneumo23[®]). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité - selon nos connaissances actuelles - de rappel vaccinal dans cette indication ^(6, 7). 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 »).
- Toutes les vaccinations devront être réalisées **au moins 4 semaines** avant la 1^{ère} administration de rituximab. La tolérance des vaccins viraux vivants faisant suite à un traitement par rituximab n'a pas été étudiée. Par conséquent, la vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée au cours du traitement par rituximab ⁽¹⁾.

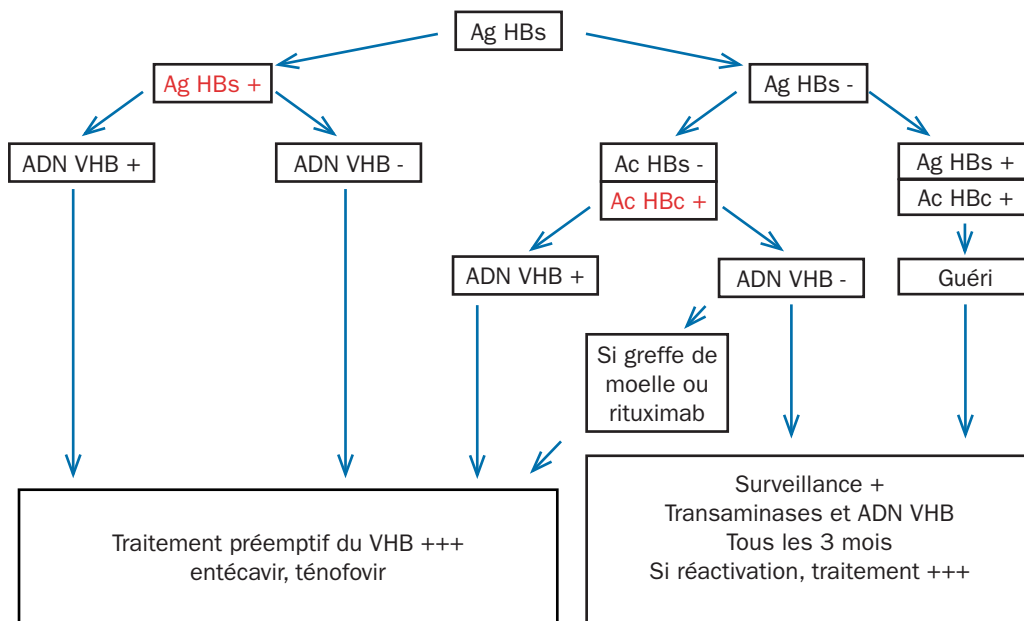
Que faire avant traitement en cas de signes patents d'infection virale ?

- **Les sérologies pour le VHC et le VHB doivent être systématiques avant la mise en route du traitement.** Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle. La sérologie VIH est recommandée (avec le consentement du patient).
- **En cas d'infection virale active par le VHB, le VHC et le VHE, l'avis d'un infectiologue sera requis avant toute décision thérapeutique.**
Une infection latente par VHB ou chronique par le VIH représente une contre-indication théorique à l'initiation d'une biothérapie. En cas de sérologie positive, une évaluation précise, multidisciplinaire, de la balance bénéfice-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'intro-

duction de la biothérapie), une surveillance continue de la charge virale durant le traitement et 6 à 12 mois après l'arrêt de celui-ci, le risque de réactivation virale perdurant plusieurs mois au décours de l'arrêt de la biothérapie.

Des recommandations pratiques ont été proposées pour les porteurs d'une hépatite chronique B mis sous traitement immunosuppresseur ⁽⁸⁾ (Figure 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 requise. Des taux d'ADN VHB supérieurs à 2 000 UI/ml justifient un traitement plutôt qu'une prophylaxie. Le choix de la molécule sera discuté au cas par cas. Ces patients sont à haut risque de réactivation à l'arrêt de la prophylaxie. Les patients Ag HbS négatif ont un risque plus faible de réactivation. Néanmoins, la présence d'anticorps anti-HbC dans cette situation, peut traduire une infection occulte et justifie un traitement prophylactique. Ce schéma peut être proposé pour l'ensemble des biothérapies dans la situation d'une infection chronique par VHB.

Figure 1. Algorithme de prévention de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients mis sous traitement immunosuppresseur. D'après Barclay S et al ⁽⁸⁾



- **En cas d'infection par le VIH, l'avis de l'infectiologue sera requis avant toute décision thérapeutique.**
- En l'absence de données concernant les infections virales chroniques récurrentes de type herpes génital ou labial, le rituximab devra être utilisé avec prudence, ce d'autant que le patient aura fait l'objet au préalable de multiples traitements immunosuppresseurs.

Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

- Signes d'appel généraux :
 - Fièvre
 - Frissons
 - Asthénie
 - Amaigrissement
 - Sueurs
 - Toux
 - Dyspnée
 - Eruption cutanée
 - Brûlures mictionnelles
 - Réapparition brutale des douleurs articulaires fluxionnaires
 - Syndrome pseudo-grippal avec arthralgies et myalgies
 - Cytolyse hépatique
 - Anomalies de l'hémogramme (hyperleucocytose, leucopénie)
- Signes neurologiques : sous traitement par rituximab, différents symptômes neurologiques devront orienter vers une affection démyélinisante et le diagnostic de LEMP devra être évoqué en priorité si :
 - Paresthésies
 - Troubles visuels (hémianopsie)
 - Troubles des fonctions supérieures, confusion, détérioration intellectuelle, modifications de la personnalité
 - Troubles moteurs (hémiplégie, paralysie faciale...)
 - Troubles vésico-sphinctériens
 - Troubles de l'équilibre, troubles de la marche
 - Apraxie
- Les autres infections de type méningite ou méningo-encéphalite seront suspectées devant :
 - Une fièvre
 - Un syndrome méningé : raideur méningée, photophobie, céphalées
 - Des signes d'encéphalite : comitialité, troubles de conscience ou troubles psychiatriques et signes de localisation neurologique.
- L'apparition de signes neurologiques peut aussi évoquer des complications de la PR ou des complications dues à d'autres traitements associés :
 - PR : myélopathie sur luxation atloïdo-axoïdienne
 - Maladie auto-immune ou systémique associée à la PR : troubles des fonctions supérieures (neuropsychiatriques) dans le cadre d'une vascularite ou encore signes neurologiques localisés dans le cadre d'un AVC secondaire à un syndrome des APL
 - Autres traitements associés au rituximab : le plus souvent paresthésies dans le cadre d'une neuropathie périphérique (ex : léflunomide); plus rarement des troubles du SNC : céphalées, convulsions, état psychotique.

Que faire en cas d'apparition de signes infectieux sous traitement ?

- **En cas de signes infectieux sévères (fièvre élevée, frissons, état de choc), le patient doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée, en indiquant la nature du traitement reçu par le patient.** En l'absence de signes d'urgence, des prélèvements à visée bactériologiques doivent impérativement être effectués avant la mise en route d'une antibiothérapie. Les autres examens seront guidés par la symptomatologie (radiographie thoracique et gazométrie devant une toux ou une dyspnée...). **Le traitement devra être interrompu et sa réintroduction discutée au cas par cas.**

Le choix de l'antibiothérapie sera ensuite guidé par le contexte de l'infection, mais ce traitement ne doit pas être retardé :

- **En cas d'une infection respiratoire communautaire,** l'antibiothérapie de 1^{ère} intention reposera sur l'association amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin[®]), sur une céphalosporine de 3^{ème} génération (Claforan[®], Rocéphine[®]) ou les fluoroquinolones (Tavanic[®]).
En l'absence d'amélioration sous 48h, une hospitalisation est recommandée. En fonction du contexte, une fluoroquinolone à visée anti-pneumococcique pourra être préférée.
- **En cas de pneumonie interstitielle,** on évoquera de principe la possibilité d'une pneumonie atypique (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ou d'une infection opportuniste (légionellose, pneumocystose). Les sérologies pour *Chlamydia pneumoniae* et *psitacci*, *Mycoplasma pneumoniae*, et une antigénurie pour *Legionella pneumophila* seront demandées, et des prélèvements endoscopiques (lavage broncho-alvéolaire) seront discutés. Les chlamydiae et mycoplasmes sont sensibles aux macrolides, de même que Legionella. L'identification d'une légionellose impose l'hospitalisation. En cas de suspicion de pneumocystose, un traitement par cotrimoxazole (Bactrim[®]) sera mis en route.



Dans tous les cas, la durée de l'antibiothérapie sera adaptée à la situation clinique, elle devra au moins être prolongée huit jours après correction des signes cliniques d'infection. Toute infection sévère doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

- **En cas de découverte de signes neurologiques sous rituximab :**
De très rares cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatale ont été rapportés sous traitement rituximab dans le traitement de la PR et d'autres maladies auto-immunes ou systémiques, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites.
Tous les patients traités par rituximab pour une PR doivent recevoir la carte de surveillance du patient lors de chaque perfusion. La carte de surveillance du patient contient des informations importantes de tolérance concernant l'augmentation du risque potentiel d'infections dont la LEMP.
Le risque de LEMP justifie de réaliser une IRM cérébrale et une ponction lombaire à la recherche du virus JC par technique PCR. Il faudra éliminer les autres infections par des examens virologiques (CMV, EBV, entérovirus..), bactériologiques, fongiques (encre de chine et antigène cryptocoque), parasitologiques sur le LCR

par mise en culture, complétés par des techniques de PCR. Des sérologies (CMV, Lyme...), et antigénémie seront réalisées en fonction des signes d'appel cliniques.

- **En cas de réactivation d'une hépatite B sous rituximab**, l'utilisation des agents antiviraux actuellement disponibles est efficace sur la réplication virale ⁽⁹⁾. Des cas de réactivation fatale d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien traités par rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens). Des réactivations d'hépatite B ont aussi été rapportées très rarement chez des patients ayant une PR traités par rituximab ⁽¹⁾.

Quand reprendre le traitement ?

Dans tous les cas, la reprise éventuelle du traitement par rituximab ne pourra être envisagée qu'après guérison de l'épisode infectieux, en réévaluant la balance bénéfico-risque en fonction de la complication infectieuse récente, des comorbidités et du taux d'IgG :

- En cas de signes neurologiques et de suspicion de LEMP, le rituximab devra être arrêté définitivement.
- En cas d'infection du SNC autre qu'une LEMP, le rituximab devra être arrêté. La reprise du rituximab ne pourra être envisagée qu'après la guérison de l'infection et après avoir demandé l'avis de l'infectiologue. Le rapport bénéfice/risque d'un retraitement par rituximab devra être réévalué.
- En cas d'affection du SNC en rapport avec la maladie traitée, le rituximab pourra être repris en particulier si il avait permis de contrôler cette maladie.
- En cas de poussée d'une pathologie démyélinisante autre que la LEMP, la réintroduction d'un traitement par rituximab devra être rediscutée avec le neurologue.

État des connaissances concernant le risque d'infections bactériennes et opportunistes sous rituximab

- Les études conduites dans le traitement des lymphomes ont montré que le risque d'infections (toutes infections ou infections sévères) chez les malades traités par rituximab n'est pas accru par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. L'expérience des hématologues n'est cependant pas transposable directement à la rhumatologie. Les patients atteints de PR ont fait l'objet de traitements antérieurs souvent multiples, et l'importance des thérapeutiques associées au rituximab dans le traitement des lymphomes (cyclophosphamide, corticoïdes...) peut masquer la part liée au rituximab dans le risque infectieux.
- L'analyse du risque infectieux dans les différentes utilisations du rituximab a fait l'objet de revues générales ⁽¹⁰⁻¹²⁾.
 - Dans la PR, les essais de phase II et de phase III ont révélé un taux global d'infections de 90/100 patient-années sous rituximab, les infections observées étant principalement respiratoires et urinaires (tableau 1).

Tableau 1. Résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de PR traités par rituximab au cours des études cliniques et depuis la commercialisation

Système classe-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires, infections des voies urinaires	Bronchite, sinusite, gastro-entérite, pied d'athlète	-	LEMP, reactivation d'hépatite B

- Le taux d'infections graves est de 5/100 patient-années. Les taux d'infections observés sous l'association rituximab-méthotrexate sont très voisins de ceux observés sous placebo-méthotrexate avec cependant une augmentation statistiquement non significative du taux d'infections sévères (tableau 2) ^(13, 14).

- Dans les études de cohorte, le taux d'infections ne semble pas augmenter avec le nombre de cures de rituximab chez les patients ayant fait l'objet de retraitements.

- Dans certaines méta-analyses, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative du risque d'infections sévères sous traitement par rituximab au cours de la PR, comparativement aux groupes contrôles des études évaluées ⁽¹⁵⁾. Le risque d'infections sévères est identique après un ou deux cycles de rituximab chez des patients en échec de traitement anti-TNF α préalable ⁽¹⁶⁾. D'autre part, un autre traitement biologique après le rituximab n'est pas associé à une augmentation du risque d'infection sévère ⁽¹⁷⁾.

- Dans le registre AIR PR, sur 1 629 patient-années, avec un taux d'infections sévères de 5/100 patient-années ⁽³⁾

- Dans les études de tolérance à long terme des essais cliniques dans la PR sur 5013 patient-années, avec un taux d'infection sévère de 4,3/100 patient-années, stable tout au long des 5 cycles de traitement ⁽¹⁸⁾.

- Les dernières données du programme d'études cliniques globales sur 11 ans montrent, dans la PR chez 3595 patients, un risque stable au cours du temps de 3,76/100 patient-année sans nouvelles infections opportunistes déclarées à part les 7 cas déjà déclarés ⁽¹²⁾. Ces infections sont essentiellement des infections des voies respiratoires inférieures à type de pneumopathie (2%).

- Le registre français AIR montre à 24 mois un taux d'infections sévères de 5,2/100 patient-années ⁽¹⁹⁾.

Dans une étude rétrospective dans Medicare de 2006-2011 chez 31 801 nouveaux traitements chez des patients pré-traités, 14,8% sous RTX, le risque d'infections nécessitant une hospitalisation est de 18,7 pour 100 personnes/années de durée moyenne de 9,1 jours. Après ajustement, le hazard ratio est de 1,36 (IC95% 1,21-1,53) ⁽²⁰⁾.

Le risque d'arthrite septique est inchangé et stable au cours du temps ⁽²¹⁾.

Tableau 2. Infections déclarées dans les essais de phase II et de phase III ^(13, 14)

	Phase II		Phase III	
	Placebo + MTX** n = 189 n (%)	RTX* + MTX** n = 232 n (%)	Placebo + MTX** n = 209 n (%)	RTX* + MTX** n = 308 n (%)
Toutes infections	56 (30%)	85 (37%)	72 (37%)	127 (41%)
Infections urinaires	8 (4%)	14 (6%)	17 (8%)	15 (5%)
Infections pulmonaires	10 (5%)	9 (4%)	5 (2%)	8 (3%)

* RTX : Rituximab ** MTX : Méthotrexate

- Il n'a pas été observé de tuberculose chez les patients traités par anti-CD20 pour une PR, hormis 2 cas ⁽²²⁾. Le rituximab peut être utilisé dans les maladies rhumatologiques et auto-immunes après tuberculose sous anti-TNF, sans réactivation de l'infection ⁽²³⁾ ou dans un contexte de patients à risque infectieux ⁽²⁴⁾. Aucune donnée ne suggère à l'heure actuelle d'augmentation du risque de tuberculose ou d'infections opportunistes sous rituximab, que ce soit chez les patients traités pour PR ou chez les patients traités pour un lymphome, à l'exception des lymphomes compliquant une infection par le VIH, notamment chez les patients ayant une forte déplétion T CD4 ⁽²⁵⁾.
- Quelques observations d'infections opportunistes ont été rapportées dans les essais cliniques chez des patients traités pour PR : une blastomycose et une infection fongique respiratoire chez des patients traités par l'association rituximab-méthotrexate, un cas de septicémie à *Candida*, une infection pulmonaire à *Scedosporium* et une pneumocystose.
- Si le rituximab induit une déplétion B chez la quasi-totalité des patients, une diminution significative des taux d'immunoglobulines sériques n'a été observée en pratique que chez une petite proportion d'entre eux. Cette proportion tend cependant à s'accroître avec le nombre de retraitements. La diminution des immunoglobulines concerne le plus souvent les IgM (environ 10% des patients après un premier cycle de traitement), plus exceptionnellement les taux d'immunoglobulines totales, d'IgG ou d'IgA. Dans le registre AIR, il a été montré que la survenue d'une baisse des IgG était associée à un risque accru d'infections sévères ⁽³⁾. Genovese et al ont rapporté les incidences de baisse des Ig et d'infections chez 1053 PR traitées par rituximab dans les essais thérapeutiques ⁽²⁶⁾. Parmi les 761 patients avec des taux d'IgG et d'IgM normaux, le taux d'infections sévères est de 4,9 [3,93-6,06] versus 6,4 [4,74-8,68] pour ceux ayant eu une baisse des IgM. Par ailleurs, le taux d'infections est supérieur chez les patients avec le taux d'IgG le plus bas à l'inclusion (tableau 3).

Tableau 3. Taux d'infections et d'infections sévères en fonction des quartiles d'IgG et IgM à l'inclusion ⁽²⁶⁾

	1 ^{er} quartile (n = 264) (le plus bas)	2 ^{ème} quartile (n = 263)	3 ^{ème} quartile (n = 264)	4 ^{ème} quartile (n = 264) (le plus haut)
IgG				
Limites du quartile (g/l)	3,93-9,91	9,92-11,9	11,0-14,1	14,5-39,5
Taux d'infections (toutes infections) n/100 pt-années (IC95%)	95,3 (87,5-103,7)	88,8 (81,7-96,6)	77,6 (70,9-84,9)	74,4 (68,0-81,3)
Taux d'infections sévères n/100 pt-années (IC95%)	6,4 (4,6-8,9)	5,8 (4,2-8,0)	5,4 (3,9-7,6)	4,0 (2,7-5,9)
IgM				
Limites du quartile (g/l)	0,28-1,03	1,04-1,40	1,41-1,98	1,99-8,53
Taux d'infections (toutes infections) n/100 pt-années (IC95%)	90,2 (82,7-98,4)	75,3 (68,7-82,5)	85,8 (78,6-93,6)	84,0 (77,4-91,1)
Taux d'infections sévères n/100 pt-années (IC95%)	6,4 (4,6-8,9)	4,5 (3,1-6,5)	6,0 (4,3-8,4)	4,8 (3,4-6,7)

IC : intervalle de confiance

- Après utilisation de RTX, le risque infectieux a été étudié après switch vers d'autres traitements biologiques chez des patients avec une PR dans le registre CORONA ⁽²⁷⁾. Quarante-quatre infections ont été rapportées chez 215 patients dont 7 sévères, essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections urinaires. Le délai entre la dernière perfusion de rituximab et le switch (<5 mois, 6-11 mois, >12 mois) n'est pas associé à un risque accru d'infection.

État des connaissances concernant le risque d'infection virale sous rituximab

- Quelques infections sévères à virus du groupe herpès (CMV, VZV et HSV) ont été rapportées, en grande majorité chez des patients recevant une chimiothérapie associée au rituximab dans le cadre du traitement d'un lymphome, donc chez des patients ayant reçu d'autres thérapeutiques immunosuppressives, agissant notamment sur les lymphocytes T.
- Quelques observations de réactivation d'hépatite B ont également été mentionnées surtout dans les lymphomes ⁽²⁸⁾. Soixante-quatre cas d'infections virales graves ont été colligés chez des patients traités pour lymphome par rituximab ⁽²⁹⁾. Les infections virales les plus fréquemment rapportées étaient dues au virus de l'hépatite B (39,1%), au cytomégalo virus (CMV) (23,4%), et au virus varicelle-zona (VZV) (9,4%). Les infections à VZV surviennent dans 2% des cas avec un taux de 1/100 patient-années ⁽³⁰⁾.

Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés lors de l'utilisation du rituximab au cours de la PR ⁽³¹⁾, mais les dernières données du programme d'études cliniques sur 11 ans ne montrent aucun cas de réactivation virale B ⁽¹²⁾. De même, une étude rétrospective a évalué le risque de réactivation chez 33 patients AgHBs négatif mais anticorps anti-HBc positifs ⁽³²⁾. Aucune séroconversion HBs n'a été décrite, 6/28 patients ont eu une diminution de plus de 50% des taux d'anti-HBs avec 2 négatifs. Un seul patient a eu un ADN viral B positif à 44 UI/ml après 6 mois de RTX d'évolution favorable sous lamivudine. Aucune prophylaxie virale B n'est justifiée mais une surveillance de l'antigène HBs et de l'ADN viral B doit être réalisé sous RTX.

- Dans l'infection chronique par VHC, le rituximab semble sans effet sur l'atteinte virale. Néanmoins, l'association rituximab plus interféron alpha 2b et ribavirine induit une réduction significative de la charge virale sur 24 mois chez les patients ayant une vascularite liée au virus de l'hépatite C en comparaison aux patients traités par rituximab seul qui gardent une charge virale VHC stable ⁽³³⁾.
- Des cas de lymphomes associés au VIH ont été traités par rituximab, sans élément défavorable sur l'évolution de la maladie virale.
- Cinq cas d'hépatites E aiguës ont été décrites sous RTX ^(34,35). La prise en charge n'est pas codifiée mais la ribavirine peut être proposée et 2 cas ont eu une réintroduction du RTX sans récurrence malgré l'absence de prophylaxie par ribavirine.
- Le cas de la LEMP (Leuco-Encéphalite Multi-Focale Progressive) :
 - La particularité du rituximab en matière d'infection virale semble être la survenue de LEMP, affection démyélinisante cérébrale causée par la réactivation du virus JC ⁽³⁶⁾.
 - La LEMP est une maladie démyélinisante qui peut se manifester au début par des troubles du langage et/ou de la compréhension, des troubles moteurs, sensitifs, visuels ou encore psychiques avec syndrome confusionnel, détérioration intellectuelle, et troubles de la personnalité. Son diagnostic repose sur l'IRM cérébrale qui montre des plages de démyélinisation de la substance blanche et surtout sur la présence de virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (spécificité 100%). La LEMP est fréquente au cours du SIDA et des maladies lympho-prolifératives. Dans le lymphome, l'incidence de la LEMP est de 30 à 60/100 000 patient-années.
 - Plus de 60 cas ont été rapportés après rituximab ⁽³⁷⁾, dans l'immense majorité des cas dans les indications hématologiques ou systémiques de la biothérapie, chez des patients avec une immunosuppression thérapeutique associée ou préalable.
 - Deux cas sont publiés au cours de la PR ⁽³¹⁾, dans un cas avec syndrome de Gougerot-Sjögren, 9 mois après chimiothérapie pour cancer ORL, et dans un autre cas chez une patiente de 73 ans, avec lymphopénie chronique, traitée par rituximab (5 cycles) après échec entre autres du méthotrexate et de 2 lignes d'anti-TNF α . Un troisième cas a été signalé récemment chez une patiente de 73 ans ⁽³⁷⁾ dont la PR évoluait depuis 3 ans et qui n'avait pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate ou anti-TNF α . Les symptômes neurologiques ont débuté 4 mois après le premier cycle de rituximab. Des cas de LEMP ont été décrits en dehors des biothérapies, sous méthotrexate ou léflunomide seuls.
 - Des cas de LEMP ont été décrits peu de temps après traitement par autogreffe et rituximab dans le cas de lymphomes malins non hodgkiniens ⁽⁴³⁾. Néanmoins, dans une analyse rétrospective de syndromes lympho-prolifératifs, l'utilisation du rituximab semble retarder la survenue de la LEMP ⁽⁴⁴⁾.

Dans les maladies systémiques, des cas fatals de LEMP ont été décrits dans les 3 mois suivant un traitement par rituximab ⁽⁴⁵⁾. Deux patients avaient un lupus systémique et le troisième une vascularite grave avec ANCA ayant nécessité de multiples amputations. Dans les trois cas, les patients avaient reçu pendant plusieurs années des immunosuppresseurs. L'incidence de la LEMP dans le lupus systémique et les vascularites n'est pas connue. Cependant 36 cas de LEMP ont déjà été rapportés chez des patients atteints de maladies auto-immunes (23 lupus, 4 vascularites, 7 myopathies inflammatoires, 1 sclérodémie, 1 PR) traités par des immunosuppresseurs ⁽⁴⁵⁾. Même si une relation directe avec le rituximab n'est pas démontrée, ces cas incitent à une prudence et toute symptomatologie neurologique sous rituximab doit faire rechercher une LEMP.

- Enfin, 8 cas de LEMP ont été rapportés sur 271 615 patients atteints de PR traités par rituximab, ce qui correspond à un risque de 2,95/100 000 (IC95% 1,27-5,8) patients traités ⁽¹²⁾. Deux de ces patientes étaient traitées pour un lupus, l'une splénectomisée traitée parallèlement par azathioprine, l'autre ayant reçu du cyclophosphamide, la troisième, traitée pour une cryoglobulinémie, avait reçu plusieurs immunosuppresseurs, dont de fortes doses de cyclophosphamide ^(39, 40). Là encore, on retiendra le rôle potentiel des traitements associés, fortement suppresseurs pour les lymphocytes T. Il faut rappeler que des cas de LEMP ont également été décrits chez des patients présentant un lupus ou une vascularite ayant été traités par différents immunosuppresseurs mais n'ayant jamais reçu de rituximab.

Le risque est discuté concernant l'augmentation de la réplication du VHC, chez des patients traités pour une cryoglobulinémie ⁽⁴¹⁾.

Ainsi, le rôle propre du rituximab dans la facilitation d'infections virales demeure hypothétique. Il est à ce titre utile de rappeler que le rituximab prévient efficacement les lympho-proliférations liées à l'EBV après greffe de cellules souches hématopoïétiques ⁽⁴²⁾ ou greffe d'organes solides.

Rituximab et autres infections du SNC

D'autres infections ponctuelles du SNC ont été rapportées après traitement par rituximab comme des rétinites à CMV ⁽⁴³⁾, des méningo-encéphalites virales (virus de la dengue, entérovirus) ^(46, 47), bactérienne (Lyme) ⁽⁴⁸⁾ ou encore amibienne (*Acanthamoeba spp.*) ⁽⁴⁹⁾.

Ces infections isolées sont survenues le plus souvent chez des patients traités par une association chimiothérapie et rituximab.

Rôle du lymphocyte B dans les défenses anti-infectieuses

Alors que l'immunité cellulaire (macrophages, lymphocytes T) est essentiellement sollicitée dans les défenses contre les infections à germes intracellulaires, grâce à la destruction des cellules infectées, le rôle du lymphocyte B, via la synthèse d'immunoglobulines, est primordial dans les défenses vis-à-vis des bactéries extracellulaires, notamment les bactéries encapsulées de la sphère ORL et pulmonaire (exemple : streptocoque, pneumocoque).

Ceci est parfaitement illustré par les déficits immunitaires. Les déficits T sont associés à des infections à pathogènes intracellulaires (bactéries, parasites ou virus),

alors que les déficits B sont caractérisés par une sensibilité aux infections à pyogènes.

Ainsi, sous l'effet du rituximab, on peut retenir comme mécanismes potentiels d'augmentation du risque infectieux, l'hypogammaglobulinémie et la neutropénie qui peuvent être induits par le traitement, mais également la déplétion lymphocytaire B (le lymphocyte B ayant également une fonction de cellules présentatrices d'antigènes) ⁽¹¹⁾.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit MabThera® .
2. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-20.
3. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
4. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of Methotrexate, anti-TNF α and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
5. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2ème édition. Rapport décembre 2014.
6. 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.
7. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013.
8. 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.
9. Rago A, Lichtner M, Mecarocci S et al. Antiviral treatment including entecavir plus tenofovir disoproxilfumarate for HBV reactivation following a rituximab-based regimen. *Antivir Ther* 2010;15:929-32.
10. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D et al. Does Rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011;15:e2-e16.
11. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-98.
12. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.
13. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.

14. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
15. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
16. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol* 2010;37:917-27.
17. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1894-7.
18. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37:558-67.
19. Gottenberg JE, Morel J, Constantin A et al. Similar rates of death, serious infections, cancers, major cardiovascular events in patients treated with abatacept, rituximab and tocilizumab : long-term registry data in 4498 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/similar-rates-of-death-serious-infections-cancers-major-cardiovascular-events-in-patients-treated-with-abatacept-rituximab-tocilizumab-long-term-registry-data-in-4498-patients-with-rheumatoid/>. Accessed Octobre 13, 2016.
20. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56-66.
21. Dubost JJ, Pereira B, Tournadre A et al. The changing face of septic arthritis complicating rheumatoid arthritis in the era of biotherapies. Retrospective single-center study over 35years. *Joint Bone Spine* 2016 Jun 3. [Epub ahead of print]
22. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1496-502.
23. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH et al. Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:738-9.
24. Toussirot E, Pertuiset E, Sordet C et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice. *Joint Bone Spine* 2010;77:142-5.
25. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005;106:1538-43.
26. Genovese M, Emery P, Ruderman E et al. Immunoglobulin levels and infection rates in patients with rheumatoid arthritis treated with repeated courses of rituximab. *Arthritis Rheum* 2007;56:S149.
27. Harrold LR, Reed GW, Karki C et al. Risk of infection associated with subsequent biologic use after rituximab: Results from a national rheumatoid arthritis patient registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr 25. [Epub ahead of print]
28. Soong YL, Lee KM, Lui HF et al. Hepatitis B reactivation in a patient receiving radiolabeled rituximab. *Ann Hematol* 2005;84:61-2.

29. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1307-12.
30. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37:558-67.
31. Pырpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:403-4.
32. Varisco V, Vigano M, Batticciotto A et al. Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study. *J Rheumatol* 2016;43:869-74.
33. Terrier B, Saadoun D, Sène D et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:2531-40.
34. Bauer H, Luxembourger C, Gottenberg JE, Fournier S, Abravanel F, Cantagrel A, Chatelus E, Claudepierre P, Hudry C, Izopet J, Fabre S, Lefevre G, Marguerie L, Martin A, Messer L, Molto A, Pallot-Prades B, Pers YM, Roque-Afonso AM, Roux C, Sordet C, Soubrier M, Veissier C, Wendling D, Péron JM, Sibilia J; Club Rhumatismes et Inflammation, a section of the French Society of Rheumatology. Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e675.
35. Verhoeven F, Weil-Verhoeven D, Di Martino V et al. Management of acute HVE infection in a patient treated with rituximab for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2016;83:577-8.
36. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:3225-8.
37. Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-40.
38. Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2012;79:351-5.
39. Freim Wahl SG, Folvik MR, Torp SH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a lymphoma patient with complete remission after treatment with cytostatics and rituximab: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2007;26:68-73.
40. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood* 2002;99:1486-8.
41. Sansonno D, De Re V, Lauletta G et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003;101:3818-26.
42. Cohen JM, Sebire NJ, Harvey J et al. Successful treatment of lymphoproliferative disease complicating primary immunodeficiency/immunodysregulatory disorders with reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:2209-14.
43. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood* 2002;99:1486-8.
44. Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005;80:271-81.

45. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-28.
46. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. *Clin Infect Dis* 2003;36:e47-9.
47. Mawhorter SD, Sierk A, Staugaitis SM et al. Fatal West Nile Virus infection after rituximab/fludarabine-induced remission for non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:248-50.
48. Harrer T, Geissdorfer W, Schoerner C et al. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia. *Infection* 2007;35:110-3.
49. Meersseman W, Lagrou K, Sciote R et al. Rapidly fatal *Acanthamoeba* encephalitis and treatment of cryoglobulinemia. *Emerg Infect Dis* 2007;13:469-71.