

4

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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant d'initier un traitement par tocilizumab pour prévenir le risque d'infections bactériennes et virales ?

● Infections bactériennes

▷ Évaluer le risque global :

1/ rechercher les facteurs favorisants : comorbidités (diabète, déficit immunitaire inné ou acquis, diverticulite, affections respiratoires, plaies chroniques), la présence de matériel étranger (prothèses, cathéter à demeure), l'utilisation de traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes actuels ou antérieurs ;
2/ rechercher par l'interrogatoire et l'examen physique tout foyer infectieux patent ou latent.

▷ Contrôler les vaccinations : chez tous les patients, vérifier que les vaccinations sont à jour. Il est recommandé d'envisager la vaccination anti-pneumococcique si possible au moins deux semaines avant de débiter le tocilizumab, comme pour les autres biomédicaments indiqués dans la PR.

Des recommandations de vaccination du patient sous biomédicaments sont disponibles depuis février 2012 et mise à jour en mai 2015 ⁽¹⁾. En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de trois ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar13[®]) suivi, au moins deux mois plus tard, d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23[®]). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans rappel recommandé à ce jour ⁽²⁾.

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, consulter la fiche « Vaccination »).

▷ Éliminer toute contre-indication à la prescription du tocilizumab : le tocilizumab est contre-indiqué chez les patients présentant des infections sévères et non contrôlées (notamment sepsis et infections opportunistes), et en cas de situations à haut risque d'infection bactérienne (infection prothétique récente ou cathéter à demeure) ⁽³⁾.

▷ En cas de diverticulite : voir en particulier la fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie iléo-colique ».

▷ Dépister une tuberculose latente si cela n'a pas été effectué dans les deux ans précédents : comme pour les autres traitements biologiques, un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant de débiter le traitement, conformément aux recommandations de l'ANSM ⁽⁴⁾ : Tubertest[®] à 5 unités ou

test *in vitro* Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® et radiographie pulmonaire. La positivité de ces tests nécessite de rechercher une tuberculose active et de la documenter. En cas de tuberculose latente, une antibioprophylaxie (isoniazide (INH) 9 mois, ou association INH et rifampicine 3 mois) sera proposée et le traitement par tocilizumab ne sera débuté qu'après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux ⁽³⁾.

● Infections virales

Les résultats des sérologies VHB, VHC et VIH doivent être connus avant de débuter le traitement.

▷ **En cas de sérologie hépatite C positive :** en dehors de l'existence d'une fibrose évoluée préexistante associée à l'infection chronique, il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation du tocilizumab. Il faudra discuter, selon le stade de fibrose, de l'indication d'un traitement, notamment par les nouveaux anti-viraux directs qui permettent un traitement plus court, mieux toléré et plus efficace.

▷ **En cas de sérologie hépatite B positive :** la positivité de l'antigène HBs, et d'autant plus si l'évaluation hépatique ne suggère pas de fibrose significative, ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation du tocilizumab ; mais, comme avec les autres traitements immunosuppresseurs, elle devra conduire à un traitement dit « préemptif » par des analogues nucléosidiques (lamivudine, entécavir) ou nucléotidiques (ténofovir) (voir fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'anomalies hépatiques ? »).

▷ **En cas de sérologie VIH positive :** un traitement par tocilizumab peut être envisagé en cas de PR réfractaire et invalidante avec une surveillance étroite de l'évolution de la charge virale plasmatique sous traitement. Aucune donnée n'est disponible sur les éventuelles interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux. Néanmoins, l'expression des isoenzymes hépatiques du CYP450 est supprimée par l'IL-6 qui stimule l'inflammation chronique. Par conséquent, l'expression des isoenzymes du CYP 450 peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement par le tocilizumab.

Un avis spécialisé (hépatologue ou infectiologue) sera requis avant toute décision thérapeutique en présence d'une des situations précitées.

Quels sont les signes d'appel d'infections sous tocilizumab ?

Sous tocilizumab, de nombreux signes d'appels peuvent apparaître :

- fièvre
- frissons
- asthénie
- douleur abdominale
- toux

- dyspnée
- éruption cutanée
- brûlures mictionnelles
- réapparition brutale de douleurs articulaires, mono ou oligo-arthrite très fluxionnaire en fonction de la localisation du sepsis : douleur lombaire dans une pyélonéphrite ou une spondylodiscite, douleurs abdominales dans une diverticulite...
- réaccentuation d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP, fibrinogène, procalcitonine)
- hyperleucocytose

Une vigilance particulière est à apporter au risque infectieux sous tocilizumab car l'inhibition de l'IL-6, comme celle du TNF- α , peut atténuer les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associée à l'infection : la température, la leucocytose et le taux de CRP (ainsi que d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation) peuvent ne pas augmenter du fait de l'inhibition de l'IL-6.

Quelle conduite à tenir en cas d'infection sous tocilizumab ?

- La survenue d'une infection sous traitement par tocilizumab impose son arrêt, l'évaluation de la sévérité de l'infection, les prélèvements microbiologiques chaque fois que possible et, sans en attendre les résultats, il faut débiter un traitement anti-infectieux, en surveillant et évaluant son efficacité.
- Une vigilance particulière est nécessaire sous tocilizumab car l'inhibition de l'IL-6, comme celle du TNF, peut atténuer les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associée à l'infection : la température, la leucocytose, les taux de CRP (ainsi que d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation) peuvent ne pas augmenter du fait de l'inhibition de l'IL-6. Dans cette situation, d'autres marqueurs biologiques pourraient être utiles, comme le CD64 ⁽⁵⁾ ou la procalcitonine qui peut être mesurée en routine ⁽⁶⁾.

Au moindre doute, l'administration de tocilizumab doit être interrompue jusqu'à l'élimination du diagnostic d'infection, ou jusqu'à sa guérison si le diagnostic d'infection est confirmé. En cas d'infection sévère, la reprise du tocilizumab sera discutée au cas par cas, avec une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Toute infection sévère (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse) fera l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Quand reprendre le traitement par tocilizumab ?

A la suite d'un épisode infectieux, le tocilizumab ne sera repris qu'après guérison complète, et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux après au moins huit jours d'arrêt du traitement anti-infectieux.

La reprise du traitement se fera sous étroite surveillance. La réapparition rapide de la symptomatologie infectieuse posant alors la question de l'arrêt définitif du traitement.

Pour en savoir plus

● Rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-infectieuses

L'IL-6 exerce un rôle activateur sur les macrophages et les polynucléaires, l'expression des molécules d'adhésion, le profil de chimiokines et la production d'anticorps, ce qui module les défenses anti-infectieuses. Les souris déficientes en IL-6 sont plus susceptibles à certaines infections (listériose, toxoplasmose, candidose) ⁽⁷⁾. L'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab est donc susceptible d'interférer avec ces capacités de défense anti-infectieuse et de favoriser la survenue/réactivation de pathologies infectieuses. Le rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-mycobactériennes est probablement secondaire mais cette cytokine participe à l'activation des macrophages. Néanmoins, l'IL-6 a des effets assez polymorphes puisque cette cytokine peut réduire la réplication du VHB ⁽⁴⁾.

Les précautions vis-à-vis des risques infectieux sont les mêmes que pour toute biothérapie.

● Risques d'infections bactériennes et virales sous tocilizumab

Au cours des études contrôlées, le taux d'infections rapporté avec le tocilizumab (8 mg/kg) + DMARD est de 127/100 patient-années (PA), contre 112/100 PA dans les groupes placebo + DMARD. Lors des études d'extension en ouvert à long terme, le taux d'infection avec tocilizumab + DMARD est de 108 événements/100 PA ⁽³⁾.

Dans l'étude FIRST BIO, avec le tocilizumab en 1^{er} traitement biologique chez 839 patients atteints de PR, les effets secondaires (graves ou non graves) les plus fréquents sont les infections (128 non graves chez 103 patients (12,27%) soit 17,81/100 PA), avec 42 infections sévères chez 38 patients (4,52% soit 5,84/100 PA). Ces infections sont essentiellement des pneumopathies (n=7, 0,83%, 0,97 événements/100 PA) et des infections de la peau et des tissus mous (n=4, 0,47%, 0,55 événements/100 PA) ⁽⁸⁾. Aucun cas de tuberculose n'a été décrit ⁽⁸⁾.

● Infections sévères sous tocilizumab

L'analyse poolée des cinq études majeures de phase 3 (OPTION, AMBITION, RADIATE, TOWARD et LITHE) et de leurs extensions en ouvert a permis d'évaluer le risque infectieux dans une population sélectionnée qui est celle des essais cliniques ⁽⁹⁾, et les données des études d'extensions ont été ré-analysées, permettant une appréciation du risque sur l'observation de 12 293 PA avec une exposition moyenne de plus de trois ans ⁽¹⁰⁾. Dans l'ensemble de la population exposée, le taux incident d'infections sévères est de 4,5/100 PA contre 3,5/100 PA dans le groupe témoin. Le taux d'infections graves augmente de façon dose-dépendante : il a été évalué à 3,5 PA à la posologie de 4 mg/kg de tocilizumab, et 4,9 PA à la posologie de 8 mg/kg. Ce taux ne semble pas augmenter avec la durée d'exposition au traitement. Le taux d'infections est comparable entre les patients traités par tocilizumab en monothérapie et ceux traités en association avec le méthotrexate ⁽¹¹⁾. Ce risque infectieux sévère

semble plus élevé dans la population japonaise (6,22/100 PA) ⁽¹²⁾. Les infections graves les plus communément rapportées sont les pneumonies (0,9/100 PA), les gastroentérites et les infections urinaires. Le risque de pneumonie est plus élevé en cas d'antécédent d'affection respiratoire chronique (4,9/100 PA) qu'en l'absence d'antécédent respiratoire (0,8/100 PA) ⁽⁹⁾. De plus, le risque d'arthrite septique apparaît inchangé et stable au cours du temps ⁽¹³⁾.

L'analyse du registre français REGATE montre à 24 mois un taux d'infections sévères de 4,9/100 PA ⁽¹⁴⁾. Dans ce même registre, le risque infectieux lié à la chirurgie a été évalué chez 167 patients sur 1499 inclus. Cent-soixante-quinze actes chirurgicaux ont été réalisés. Quinze patients ont eu des complications dont 10 infections graves (7 infections du site opératoire et 3 sepsis) dont 7 après chirurgie orthopédique. En analyse multivariée, seule une exposition antérieure au RTX était associée à un risque accru (hazard ratio 3,27 ; IC95% 0,92-11,49, p=0,052) ⁽¹⁵⁾.

Dans une étude rétrospective dans Medicare de 2006-2011 chez 31 801 nouveaux traitements chez des patients prétraités, 6,3% sous tocilizumab, le risque d'infections nécessitant une hospitalisation est de 14,9 pour 100 PA, de durée moyenne de 10 jours. Après ajustement, le hazard ratio est de 1,1 (IC95% 0,89-1,34) ⁽¹⁶⁾. Ces données sont rassurantes sur le risque d'infection sous tocilizumab.

Enfin, les facteurs de risque de survenue d'une infection grave sous tocilizumab sont l'âge élevé, un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m², un antécédent de pathologie respiratoire chronique (obstructive ou restrictive), un diabète et une exposition précédente à un anti-TNF- α ⁽⁹⁾. L'augmentation du risque infectieux ne semble en revanche pas associée à une neutropénie. Dans une récente étude de cohorte, le risque infectieux a été associé à la prise concomitante de prednisone, de léflunomide, d'un inhibiteur de la pompe à proton, en cas d'exposition antérieur au rituximab, à un nombre élevé de DMARD et l'existence d'antécédents infectieux ⁽¹⁷⁾.

● Infections opportunistes sous tocilizumab

Neuf cas d'infections opportunistes ont été rapportés dans les études de phase III et leurs extensions ⁽¹⁰⁾ : trois cas de candidose (deux systémiques et un cas d'ostéomyélite), une sinusite fongique, un cas de mycobactériose atypique (*Mycobacterium avium intracellulare*), un cas de coccidioïdomycose, un cas d'infection pulmonaire à cryptocoque, un cas de pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*, et un cas d'infection à *Alcaligenes*. Toutes ces infections ont été observées à une posologie de 8 mg/kg de tocilizumab, hormis la pneumocystose.

Neuf cas de tuberculose ont également été rapportés dans ces mêmes études, malgré le screening systématique avant l'étude. Il s'agissait de tuberculose de novo dans huit cas, et d'une probable réactivation d'une tuberculose latente survenue à la 96^{ème} semaine de traitement chez un patient espagnol ayant pourtant reçu un traitement prophylactique de tuberculose latente avant d'entrer dans l'essai ⁽¹⁰⁾.

Un cas d'hépatite chronique B traitée durant cinq ans par tocilizumab a été décrit en association à un antiviral, sans aggravation de l'hépatite ⁽¹⁸⁾. D'exceptionnels cas d'infections aiguës liées à la réactivation du virus du groupe Herpes (EBV, CMV),

compliqués ou non de syndrome d'activation macrophagique, ont été observés ⁽¹⁹⁻²²⁾. Seuls 2 cas d'agranulocytose liée à une infection active confirmée à Parvovirus B19 ont été décrites sous tocilizumab ⁽²³⁾. La prise en charge repose sur l'arrêt du tocilizumab, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques ou des immunoglobulines intraveineuses dans des cas sévères ou résistants.

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport 2014, 2ème édition.
2. 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.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
4. AFSSAPS. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. <http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/reco.pdf>.
5. Matsui T, Komiya A, Shimada K, et al. Neutrophil CD64 as a marker of infection in patients treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2009;19:696-7.
6. Gaensbauer JT, Press CA, Hollister JR, Asturias EJ. Procalcitonin: A Marker of Infection not Subverted by Treatment With Interleukin-6 Receptor Inhibition. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1040.
7. Gabay C. Interleukin 6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8 (Suppl2):53.
8. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol* 2016 Jul 14:1-10. [Epub ahead of print]
9. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther BioMed Central Ltd* 2011;13:R141.
10. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081-91.
12. Bannwarth B, Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:123-31.
13. 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]
14. 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.

15. Locci M, Combe B, Lukacs C et al. Safety of surgery in patients treated with tocilizumab for rheumatoid arthritis: data from a french registry. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/safety-of-surgery-in-patients-treated-with-tocilizumab-for-rheumatoid-arthritis-data-from-a-french-registry/>. Accessed October 13, 2016.
16. 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.
17. Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2012;51:852-7.
18. Nagashima T, Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rheumatology* 2008;47:1838-40.
19. Ogawa J, Harigai M, Akashi T et al. Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1667-9.
20. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
21. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:153-4.
22. Komura T, Ohta H, Nakai R et al. Cytomegalovirus Reactivation Induced Acute Hepatitis and Gastric Erosions in a Patient with Rheumatoid Arthritis under Treatment with an Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. *Intern Med* 2016;55:1923-7.
23. Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2615-8.