



# Conduite à tenir en cas d'infections virales ou bactériennes sous anti-TNF ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les problématiques de la tuberculose et des hépatites virales sont abordées dans des fiches spécifiques :

- « Conduite à tenir en cas de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-TNF ? »
- « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

## Quels risques d'infections virales ou bactériennes sous anti-TNF ?

Les patients recevant des anti-TNF sont exposés à un sur-risque infectieux du fait du traitement et du terrain. Les infections sévères (infections donnant lieu à hospitalisation ou un traitement intraveineux) sont principalement bactériennes, et largement rapportées dans la littérature <sup>(1)</sup>.

- Deux larges méta-analyses publiées en 2014 et 2015 portant sur des patients affectés d'une polyarthrite rhumatoïde et inclus dans des essais cliniques confirment l'augmentation de ce risque d'infection sévère parmi les patients traités par biomédicament dont les anti-TNF <sup>(2, 3)</sup>. Ce sur-risque est dose-dépendant, et corrélé aux traitements associés, dont les corticoïdes et le méthotrexate (MTX) <sup>(2, 3)</sup>. Néanmoins, ces données sont issues de patients inclus exclusivement dans des essais cliniques, donc potentiellement moins fragiles, ce qui peut contribuer à minorer le risque dans le temps.

- Les données des registres ont montré une augmentation significative du risque d'infections sévères sous traitement anti-TNF, avec un taux de l'ordre de 3 à 8/100 patients-année (PA) de traitement <sup>(4-7)</sup>. 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.

- Ce sur-risque infectieux semble moins marqué avec l'étaเนอร์cept par rapport aux anticorps anti-TNF selon les données issues de méta-analyses ou de registres <sup>(3, 8, 9)</sup> et pourrait s'expliquer par une capacité conformationnelle moindre de neutralisation du TNF par le récepteur monoclonal comparativement à l'anticorps monoclonal <sup>(10)</sup>.

### 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).

- Les infections virales, en dehors des formes sévères (grippe, CMV, varicelle) sont rarement rapportées donc difficiles à évaluer. Le sur-risque de zona ne ressort pas dans la cohorte prospective RABBIT <sup>(9)</sup>. Les cas d'encéphalite à virus JC sous anti-TNF restent marginaux.

Les taux d'infections non sévères sont également difficiles à apprécier, car ils ne

- sont pas toujours correctement comptabilisés dans les études. La fréquence des infections pourrait atteindre 18 à 27% des patients traités selon les études observationnelles publiées dans la littérature <sup>(1)</sup>.

### Que faire avant traitement par anti-TNF pour prévenir le risque d'infection virale ou bactérienne ?

Les risques et les bénéfices d'un traitement par anti-TNF doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des infections actives, chroniques, ou récurrentes ou des antécédents d'infections sévères ou opportunistes.

- **Évaluer le risque global :**
  - Rechercher les facteurs favorisants : comorbidités (diabète, déficit immunitaire inné ou acquis, affections respiratoires, plaies chroniques), la présence de matériel étranger (prothèses, cathéter à demeure), l'utilisation de traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes actuels ou antérieurs.
  - 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.
- **Rappeler au patient l'importance des gestes barrières, notamment en période épidémique :**
  - Se laver les mains à l'eau et au savon (au moins 1 min), ou à l'aide d'une solution hydro-alcoolique plusieurs fois par jour et après chaque contact.
  - Veiller à éternuer au creux du coude et à utiliser des mouchoirs à usage unique.
  - Limiter les contacts et respectez une distance d'au moins un mètre.
- **Contrôler les vaccinations :**
  - Chez tous les patients, vérifier que les vaccinations sont à jour.
  - Des recommandations de vaccination du patient immunodéprimé ont été spécifiquement émises <sup>(1)</sup>. En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar13<sup>®</sup>) suivi au moins 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax<sup>®</sup>). Il est désormais recommandé de faire un rappel de faire un rappel à 5 ans avec le vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax<sup>®</sup>).
  - La vaccination antigrippale reste préconisée de façon annuelle.
  - Les vaccins vivants sont contre-indiqués.
  - Sous anti-TNF, la réponse vaccinale reste préservée.
- **Éliminer toute contre-indication à la prescription des anti-TNF :**
  - Infections sévères actives et/ou non contrôlées et/ou situations à haut risque infectieux (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse posée dans les 12 derniers mois, sonde urinaire à demeure).
- **Dépister les infections virales chroniques :**
  - Sérologies VHB, VHC et VIH à faire avant de débiter le traitement.
  - Il n'existe pas de contre-indication formelle à l'utilisation des anti-TNF pour le VIH mais un contact devra être pris avec l'infectiologue référent du patient.
  - En cas de sérologie hépatite B ou C positive, voir fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

### Quels sont les signes d'appel pour une infection virale ou bactérienne sous traitement par anti-TNF?

- Les signes d'appels peuvent être multiples :
  - 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 C réactive (CRP).
- Chez le patient immunodéprimé, la symptomatologie peut être atténuée : l'absence de fièvre et d'hyperleucocytose est possible et ne doit pas conduire à écarter l'hypothèse d'une complication infectieuse du traitement.

### Quelle conduite à tenir en cas d'infection virale ou bactérienne sous anti-TNF ?

- En cas de suspicion d'infection virale ou bactérienne évolutive, **l'arrêt du traitement anti-TNF 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.
- Le choix de l'antibiothérapie sera ensuite guidé par le contexte de l'infection et adapté à la situation clinique (posologie et durée du traitement).
- En cas d'infection des voies aériennes supérieures, la prise en charge sera la même qu'en population générale (amoxicilline, 1g x 3/j pendant 5 jours en l'absence d'allergie).
- En cas d'infection herpétique ou zona :
  - Si herpès non compliqué → valaciclovir *per os* à débiter dès les premiers symptômes, 1 g/j pendant 10 jours (primo-infection) ou 5 jours (récurrence)
  - Si herpès récurrent (>6 poussées par an) → valaciclovir *per os* 500 mg/j en continu (en 1 ou 2 prises, à réévaluer à 12 mois)
  - Si zona non compliqué → valaciclovir *per os* à débiter dès les premiers symptômes, 3 g/j pendant 7 jours
  - Si zona ou herpès compliqué/grave → aciclovir IV 10 mg/kg/8 h, au moins 8 jours (hospitalisation).
- Toute infection sévère doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

## Quand reprendre le traitement par anti-TNF ?

- À la suite d'un épisode infectieux, le traitement par anti-TNF 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.

## Références

1. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020 Feb 7. pii: annrheumdis-2019-216653. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653.
2. 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.
3. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis : a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014;127:1208-32.
4. Grijalva CG, Chen L, Delzell E et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011;306:2331-39.
5. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C et al. Long term anti-TNFtherapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept, and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012;12:225-29.
6. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient ? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1914-20.
7. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1339-44.
8. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:616-23.
9. Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
10. MacEwan DJ. TNF ligands and receptors: a matter of life and death. *Br J Pharmacol*. 2002;135:855-75.
11. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Haute Autorité de Santé.