

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'infections bactériennes ou virales chez des patients traités par anti-interleukine 1?

How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy with a current or past history of bacterial or viral infection

Stéphane Mitrovic^{1,@}, Véronique Hentgen², Marion Delplanque³, Hang-Korng Ea⁴, Marie-Louise Frémond⁵, Sophie Georgin-Lavialle⁶, Yvan Jamilloux⁷, Isabelle Koné-Paut⁸, Tristan Pascart⁹, Pierre Quartier¹⁰, Pascal Richette¹¹, Marie-Elise Truchetet¹², Bruno Fautrel¹³

@ auteur correspondant

¹ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMR5 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

² Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

³ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

⁴ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁵ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

⁶ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

⁷ Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

⁸ Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁹ Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹⁰ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France.

¹¹ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹² Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

¹³ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDIATE, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

Auteur correspondant :

Stéphane Mitrovic, Department of Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Email: stephane.mitrovic@aphp.fr

Liens d'intérêt

S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi, et UCB. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour SOBI, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viartis that includes: consulting or advisory and funding grants.

Financements

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

Mots clés

anti-IL1, anakinra, canakinumab, infections bactériennes, tuberculose, infections virales, VIH, VHB, VHC, COVID-19

Key words

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, bacterial infections, tuberculosis, viral infections, HIV, HBV, HCV, COVID-19

Résumé

Les données de la pratique courante « vraie vie » et des études sont plutôt rassurantes quant au risque infectieux sous anti-IL1 : bien que des infections puissent survenir sous anakinra et canakinumab, elles sont le plus souvent bénignes et imposent rarement un arrêt définitif de la molécule. Lors de la survenue d'une infection chez un patient traité par anti-IL1, la décision d'arrêter ou non la biothérapie doit être adaptée à chaque patient et doit prendre en compte plusieurs facteurs : type d'infection ; molécule prescrite, sa demi-vie et sa dernière injection ; maladie (auto-)inflammatoire sous-jacente ; autres comorbidités du patient. Le traitement spécifique (antibiotique ou antiviral) de l'infection repose sur les mêmes indications qu'en population générale, et repose sur des critères objectifs d'infections.

Abstract

Data from real-world practice and studies are fairly reassuring regarding the risk of infection with IL-1 blocking therapy: although infections can occur with anakinra and canakinumab, they are usually mild and rarely require permanent discontinuation of the drug. When an infection occurs in a patient treated with an IL-1 inhibitor, the decision whether or not to discontinue biological therapy must be tailored to each patient and must take into account several factors: type of infection; the drug prescribed, its half-life and its last injection; the underlying (auto)inflammatory disease; and the patient's other comorbidities. Specific treatment (antibiotic or antiviral) of the infection is based on the same indications as in the general population and is based on objective criteria for infections.

Compte tenu du rôle majeur joué par la voie de l'IL-1 dans la protection contre les agents pathogènes, il existe des préoccupations théoriques concernant un risque accru d'infections graves ou opportunistes chez les patients soumis à un blocage de l'IL-1, en particulier dans le cadre de traitements à long terme et chez les enfants qui sont fréquemment exposés à des agents pathogènes pour la première fois sans immunité adaptative [1]. Néanmoins, les données de la pratique courante « vraie vie » et des études sont plutôt rassurantes : bien que des infections puissent survenir sous anti-IL1, elles sont le plus souvent bénignes et imposent rarement un arrêt définitif de la molécule.

1. Quels risques infectieux sous anti-IL1 ?

Les données de la littérature dépendent des indications (pathologies sous-jacentes pour lesquelles le traitement est prescrit) et des modalités (notamment durée) de traitement :

Les traitements de courte durée par inhibiteurs de l'IL-1 pour les poussées aiguës d'arthrite goutteuse sont généralement bien tolérés dans le cadre d'essais cliniques randomisés, sans augmentation significative de l'incidence des événements infectieux [2,3].

- Plusieurs essais contrôlés randomisés (ECR) à grande échelle contre placebo (impliquant au total plus de 5 000 participants) ont évalué la sécurité d'un traitement à long terme par l'anakinra pour la PR [4-9] et par le canakinumab pour la goutte [10,11]. Dans cette population adulte, souffrant généralement d'affections préexistantes ou traitée de manière concomitante par d'autres médicaments immunomodulateurs, une augmentation de l'incidence des infections a été observée par rapport au placebo. Les infections étaient généralement légères à modérées et ont rarement conduit à l'arrêt définitif du traitement. Les événements les plus fréquemment observés étaient des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires. Le taux cumulé d'infections graves chez 1 346 patients atteints de PR traités par l'anakinra pendant 3 ans était de 5,4 épisodes pour 100 patients-année (PA), similaire à celui rapporté pour d'autres DMARD biologiques tels que le tocilizumab, et est resté constant tout au long des années consécutives de traitement [6].
- Dans les maladies auto-inflammatoires, les données actuelles proviennent principalement d'études observationnelles (prospectives

et rétrospectives), d'études ouvertes et d'ECR à petite échelle [12-15]. Les périodes de suivi maximales dans les études publiées s'étendaient jusqu'à 5 ans [16,17]. Le profil observé était similaire à celui observé chez la population adulte, avec une augmentation du taux d'infection, touchant généralement les voies respiratoires. L'arrêt du traitement était rarement nécessaire.

- Dans la maladie de Still, une méta-analyse récente sous l'égide de l'EULAR (Alliance Européenne des Associations de Rhumatologie) et de la PReS (Société Européenne de Rhumatologie Pédiatrique) a évalué les analyses poolées de tolérance des anti-IL1 et anti-IL6 dans les formes pédiatriques et adultes de la maladie [18]. Le taux d'incidence d'infections était moins important avec les anti-IL1 (respectivement un taux d'incidence de 18,1/100 PA (IC95% 15,2-21,5) pour l'anakinra et 190,2/100 PA (IC95% 179,3-201,4) pour le canakinumab) qu'avec le tocilizumab (taux d'incidence de 104,6/100 PA IC95% 97,9-111,8). De même, le taux d'incidence pour les infections sévères était plus faible avec l'anakinra (3,2/100 PA IC95% 2,1-4,8) et le canakinumab (4,8/100 PA IC95% 3,2-6,9) qu'avec le tocilizumab (12,9/100 PA IC95% 10,9-15,3).
- Un ECR, l'essai CANTOS, a recruté plus de 10 000 patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde et présentant des taux élevés de protéine C-réactive afin de leur administrer différentes doses de canakinumab ou un placebo pendant une période de 48 mois [19]. Outre le fait qu'il s'agit du plus grand échantillon jamais recruté pour un essai clinique portant sur des agents ciblant l'IL-1, cette étude présente l'avantage d'inclure des patients présentant *a priori* un faible risque d'infection à l'inclusion (par opposition à ceux atteints de troubles auto-immuns et auto-inflammatoires), ce qui permet de définir plus précisément le rôle du canakinumab dans la susceptibilité aux infections. L'incidence des infections mortelles ou des septicémies était faible, même si elle était significativement plus élevée avec le canakinumab qu'avec le placebo (0,31 vs 0,18 épisode pour 100 PA ; $p=0,03$), tout comme l'incidence de la colite pseudomembraneuse. Les personnes décédées d'une infection étaient plus âgées et plus susceptibles d'être diabétiques. En revanche, aucune différence n'a été observée dans les taux d'infections opportunistes entre les personnes traitées par le canakinumab et celles traitées par placebo [19].
- Des infections opportunistes ont rarement été signalées. Les cas

concernaient des infections dues à des mycobactéries non tuberculeuses, à l'histoplasmosse et à une œsophagite à *Candida* [6].

- Seuls quelques cas de tuberculose ont été rapportés dans les ECR publiés (principalement dans l'essai CANTOS [19]), ce qui contraste avec les données accumulées pour les agents anti-TNF α . Il existe des rares cas isolés de personnes atteintes de PR traitées par l'anakinra qui ont développé respectivement une réactivation de la tuberculose pulmonaire et une pyomyosite tuberculeuse [20,21]. Il convient toutefois de noter que la plupart des ECR portant sur des agents ciblant l'IL-1 ont été menés dans des régions à faible prévalence et que, par conséquent, le risque réel de tuberculose pourrait avoir été sous-estimé.

2. Mesures de prévention : que faire avant le traitement anti-IL1 afin de minimiser le risque infectieux ?

La présence de signes d'infection active, qu'ils témoignent d'une infection aiguë ou chronique, contre-indique (au moins transitoirement) la mise en route d'un traitement anti-IL1 [22-24]. La démarche à suivre est la suivante :

- Les situations à haut risque d'infection bactérienne (ulcères cutanés, sepsis sur prothèse posée dans les 12 derniers mois, sonde urinaire à demeure, immunodépression autre que médicamenteuse) doivent faire évaluer la balance bénéfice-risque individuelle de la mise en route du traitement.
- 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...).
- Dépister les infections virales chroniques : sérologies VIH, VHB, VHC. En cas de positivité, se référer au chapitre 6 « Conduite à tenir en cas d'antécédent d'infection virale chronique » correspondant dans cette fiche.
- Dépister une tuberculose : se rapporter au chapitre 3 « Que faire en

cas de tuberculose latente ? » de cette fiche.

- Si des soins dentaires invasifs sont nécessaires, ils seront idéalement réalisés avant la mise en route du traitement.
- Dans tous les cas, apprécier le risque infectieux global et noter les comorbidités : diabète, alcoolisme, corticothérapie, traitements immunosuppresseurs associés. Ces éléments aident à déterminer la forme et la fréquence de la surveillance.
- 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 contre la grippe et la COVID. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque peuvent être faites en même temps en deux points d'injection différents [25,26]. Pour plus de détail sur les schémas vaccinaux, se référer à la fiche « Conduite à tenir en cas de vaccination » sous anti-IL1.
- Informer le patient du risque potentiel accru d'infection bactérienne grave : en particulier, le prévenir de la nécessité de consulter en cas de symptômes cliniques.
- Éventuellement, remise d'une carte alerte patient, à toujours avoir sur soi, qui reprend les informations importantes de sécurité que le patient et les médecins amenés à le prendre en charge doivent connaître.
- En cas de voyage prévu, en zone tropicale notamment, se référer à la fiche correspondante : « Conduite à tenir en cas de voyage ».

3. Que faire en cas de tuberculose latente ?

Le risque de réactivation de la tuberculose au cours d'un traitement prolongé par anti-IL1 semble faible, mais non nul. Des cas de réactivation tuberculeuse ont été rapportés, plus souvent sous canakinumab que sous anakinra [20,27,28]. Par conséquent, il reste conseillé d'effectuer une recherche de tuberculose active ou latente chez tous les patients, avant de débiter le traitement par anti-IL1 [23].

Cette évaluation devra inclure :

- Un interrogatoire détaillé :
 - o antécédents de vaccination par le BCG
 - o résultats d'éventuelles IDR anciennes à la tuberculine
 - o antécédents personnels et familiaux de tuberculose
 - o naissance ou voyage dans un pays d'endémie tuberculeuse

- o notion de contagé (contact étroit avec un sujet bacillifère)
- o notion de primo-infection non traitée
- o traitements antituberculeux antérieurs, notamment avant 1970
- Un examen clinique complet à la recherche de tuberculose maladie
- Une radiographie pulmonaire
- Une réalisation des tests de dépistage de la tuberculose [28]
 - o Au mieux par test de production de l'interféron γ (IGRA : Quantiféron® ou T-SPOT®).
 - o A défaut par avec intradermoréaction à la tuberculine.
 NB : chez l'enfant de moins de 5 ans, l'intradermoréaction à la tuberculine est l'examen de référence pour rechercher une tuberculose latente. Dans cette sous-population pédiatrique, et notamment avant 2 ans, les tests de production de l'interféron ont une sensibilité insuffisante pour pouvoir être recommandés en routine. Cependant, les IGRA peuvent être proposés chez les enfants vaccinés par le BCG dans cette catégorie d'âge en sachant que le nombre de résultats indéterminés est plus élevé que dans une population de plus de 5 ans (et qu'il est donc plus difficile de conclure).
 NB : une IDR phlycténulaire nécessite la recherche d'une tuberculose active.
- En cas de positivité d'un test de production de l'interféron γ (Quantiféron® ou T-SPOT®) chez le patient de plus de 5 ans, et en l'absence de tuberculose maladie, un traitement de la tuberculose latente doit être débuté, idéalement 3 semaines avant le début de la biothérapie.
 - o Le traitement d'une tuberculose latente chez l'enfant comporte l'association isoniazide rifampicine (isoniazide 10 mg/kg/j avant 2 ans et 5 mg/kg/j après 2 ans, rifampicine 10 mg/kg/j) pour une durée de 3 mois.
 - o Le traitement d'une tuberculose latente chez l'adulte comporte soit une monothérapie par isoniazide à la dose de 5 mg/kg/j pour une durée de 9 mois, soit l'association d'isoniazide (5 mg/kg/j) et rifampicine (10 mg/kg/j), pour une durée de 3 mois [29].

4. Quels sont les signes infectieux sous traitement

Le traitement par anti-IL1 peut atténuer les signes cliniques et biologiques infectieux. Des signes cliniques et biologiques même peu bruyants, doivent donc retenir l'attention [23] :

- Fébricule ou fièvre chez un patient précédemment apyrétique.
- Signes généraux : frissons, asthénie, altération de l'état général.
- Signes cliniques spécifiques de la localisation de l'infection : toux, dyspnée, éruption cutanée, lombalgies, brûlures mictionnelles, ...
- Apparition ou majoration du syndrome inflammatoire biologique (CRP, procalcitonine, hyperleucocytose).

L'absence de fièvre et des marqueurs d'inflammation est possible et ne doit pas écarter le diagnostic d'infection.

Attention : le tableau fébrile avec inflammation biologique n'est pas spécifique et peut être pris à tort pour une poussée de la maladie auto-inflammatoire alors qu'il s'agit d'une infection. Au moindre doute, une infection doit être recherchée et le cas échéant traitée.

5. Conduite à tenir en cas d'apparition de signes infectieux sous traitement

La stratégie, et notamment la décision d'arrêter ou non l'anti-IL1, doit être adaptée à chaque patient et doit prendre en compte plusieurs facteurs :

- Type d'infection : bactérienne ou virale communautaire ou nosocomiale, aiguë ou chronique, sévérité (signes de sepsis sévère, infection opportuniste, etc.).
- Molécule anti-IL1 prescrite, sa demi-vie et la date de sa dernière injection : le raisonnement ne sera en effet pas le même si le patient est traité par anakinra, qui a une demi-vie courte (4 à 6 h) et peut donc être « facilement suspendu » si besoin, et le canakinumab qui a une demi-vie longue (3 à 4 semaines), *a fortiori* si celui-ci a été injecté quelques jours avant le début des signes infectieux.
- Maladie (auto-)inflammatoire sous-jacente : la sévérité de certaines maladies auto-inflammatoires monogéniques peut parfois rendre difficile l'arrêt de l'anti-IL1 (même transitoire) qui exposerait le patient à une poussée sévère. De même, dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) viro-induit dans le cas d'une maladie de Still, l'arrêt de la biothérapie pourrait aggraver le tableau de SAM. Dans tous les cas, la balance bénéfice-risque de poursuivre ou d'arrêter l'anti-IL1 doit être évaluée, si besoin avec l'aide d'un

centre expert de la maladie inflammatoire sous-jacente.

- Les autres comorbidités du patient : corticothérapie, autres traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs prescrits en association avec l'anti-IL1, autres facteurs d'immunodépression (diabète, âge, déficit immunitaire associé, etc...).

En l'absence de recommandations internationales sur le sujet, les auteurs de la fiche proposent dans les **tableaux 1 à 3** des stratégies pragmatiques quant au maintien ou non de l'anti-IL1 en cas d'infection, qu'il faudra bien entendu adapter pour chaque patient selon notamment les comorbidités et facteurs de risque résumés dans le paragraphe ci-dessus.

Tableau 1. Conduite à tenir sur le maintien ou non de l'anti-IL1 en cas d'infection bactérienne

	Infection bactérienne peu sévère	Infection bactérienne sévère	Infection bactérienne opportuniste
Exemple	Infection urinaire ou angine à streptocoque	Pneumopathie à pneumocoque	Tuberculose
Remarque	ATB habituellement efficace	-	-
Conduite à tenir vis-à-vis de l'anti-IL1	Poursuite	Si possible*, arrêt	• En cas de tuberculose latente : voir chapitre 3 de cette fiche. • En cas de tuberculose active : si possible*, arrêt. Dans tous les cas, discussion collégiale avec l'infectiologue pour le bénéfice-risque du maintien si l'arrêt n'est pas possible.

*L'arrêt n'est pas toujours possible, notamment en cas de maladie auto-inflammatoire sévère (cf. texte supra) ou en cas d'anti-IL1 à longue durée d'action (canakinumab). Dans tous les cas, *a fortiori* en cas de maintien de l'anti-IL1, une discussion avec l'infectiologue est souhaitable.

ATB, antibiotiques

Tableau 2. Conduite à tenir sur le maintien ou non de l'anti-IL1 en cas d'infection virale.

	Infection virale peu sévère	Infection virale modérée	VZV	EBV
Exemple	Rhinite, rhino- pharyngite	Grippe, réactivation herpès labial ou génital	-	Primo-infection ou réactivation
Remarque	Pas de traitement antiviral spécifique	Traitement antiviral spécifique dès que possible*	Prévention vaccinale ++++ (voir fiche correspondante) Traitement antiviral	-
Conduite à tenir vis- à-vis de l'anti-IL1	Poursuite	Poursuite sauf si évolution inhabituelle ou sévère	Primo-infection : si possible**, arrêt Zona : poursuite, sauf si formes graves	Poursuite, sauf si évolution inhabituelle ou sévère

*Par exemple, oseltamivir si grippe si comorbidités associées ; aciclovir ou valaciclovir en cas de récurrence herpétique.

**L'arrêt n'est pas toujours possible, notamment en cas de maladie auto-inflammatoire sévère (cf. texte supra) ou en cas d'anti-IL1 à longue durée d'action (canakinumab). Dans tous les cas, *a fortiori* en cas de maintien de l'anti-IL1, une discussion avec l'infectiologue est souhaitable.

EBV, Epstein-Barr virus ; VZV, virus de la varicelle et du zona.

Tableau 3. Conduite à tenir sur le maintien ou non de l'anti-IL1 en cas d'infection fongique ou parasitaire.

	Infection fongique/parasitaire peu sévère	Infection fongique/parasitaire sévère (infection opportuniste)
Exemple	Candidose buccale ou génitale	Pneumocystose ou sepsis à candida
Remarque	Antifongiques habituellement efficaces	
Conduite à tenir vis-à-vis de l'anti-IL1	Poursuite	Si possible*, arrêt

*L'arrêt n'est pas toujours possible, notamment en cas de maladie auto-inflammatoire sévère (cf. texte supra) ou en cas d'anti-IL1 à longue durée d'action (canakinumab). Dans tous les cas, *a fortiori* en cas de maintien de l'anti-IL1, une discussion avec l'infectiologue est souhaitable.

Le traitement spécifique (antibiotique ou antiviral) de l'infection repose sur les mêmes indications qu'en population générale, et repose sur des critères objectifs d'infections. Ainsi, on suivra les mêmes critères proposés par les sociétés savantes d'infectiologie pour débiter une éventuelle antibiothérapie probabiliste. Pour les infections plus sévères, une documentation bactériologique doit idéalement être obtenue, avec antibiogramme qui permettra si besoin d'adapter secondairement l'antibiothérapie. Les profils de résistances des germes sont évolutifs, et les différentes recommandations sur le choix de l'antibiothérapie et de stratégies anti-infectieuses selon les indications sont donc régulièrement mises à jour par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Par conséquent, le choix de la thérapie antibiotique ou antivirale ne sera pas détaillé dans cette fiche ; le lecteur est invité à se référer aux dernières versions publiées des recommandations qui peuvent être consultées sur le site de la SPILF via le lien suivant : <https://www.infectiologie.com/>.

En cas de signes infectieux généraux (frissons, état de choc), le malade doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée afin de recevoir une antibiothérapie probabiliste couvrant les germes communautaires.

La conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatisme, qui sont des situations à risque augmenté d'infections, est détaillée dans la fiche correspondante (cf. fiche « Conduite à tenir en cas de chirurgie, soins dentaires, brûlures et traumatismes ? »).

6. Conduite à tenir en cas d'antécédent d'infection virale chronique

En cas d'infection virale chronique, le traitement anti-IL1 doit être discuté en fonction du virus, de son statut répliatif (charge virale), du taux de lymphocytes CD4+ (pour le VIH) et des lésions tissulaires viro-induites. L'avis d'un infectiologue et/ou de l'hépatologue (en cas d'hépatite virale) est nécessaire pour adapter au mieux la prise en charge.

6.1. Conduite à tenir en cas d'infection à VIH

Certaines données soulignent l'importance de l'IL1 dans le contrôle de la progression du VIH, ce qui incite à une grande prudence dans l'utilisation des inhibiteurs de l'IL1. Il semble donc licite de discuter cette éventualité avec les infectiologues prenant en charge le patient et le patient lui-même, en l'informant sur la nécessité d'avoir une bonne observance du traitement antiviral. Une charge virale négative avant de débiter le traitement par anti-IL1 est souhaitable, mais en cas d'urgence à débiter un anti-IL1, la décision doit être prise en concertation pluridisciplinaire avec l'infectiologue, et après évaluation du rapport bénéfices-risques.

La charge virale VIH devra être surveillée de manière rapprochée lors de la mise en route du traitement. Lors de la mise en route du traitement, l'anakinra, qui a une demi-vie courte, a l'avantage de pouvoir être arrêté rapidement en cas d'augmentation de la charge virale, et représente ainsi l'anti-IL1 de 1^{er} choix. A noter que l'anakinra a été utilisé avec succès et bonne tolérance dans le traitement associé d'une réaction paradoxale tuberculeuse chez 2 patients positifs pour le VIH [30].

6.2. Conduite à tenir en cas d'infection à VHC

Aucune réactivation d'infection virale chronique C n'a été rapportée à ce jour sous anakinra ou canakinumab.

L'ensemble des patients infectés par le VHC peuvent bénéficier d'un traitement très efficace et bien toléré. Il est donc recommandé d'adresser en consultation d'hépatologie tout patient infecté par le VHC pour prise en charge de cette infection. Les traitements actuels, par voie orale, pendant une durée de 8 à 12 semaines, permettent d'obtenir une guérison virologique dans plus de 95% des cas.

Le recours aux anti-IL1 peut ainsi être envisagé en cas d'infection non ou faiblement répliquative, après avis d'un hépatologue et sous surveillance de la virémie à 1, 3 et 6 mois du début du traitement. Une surveillance de la virémie tous les 6 mois ensuite paraît raisonnable.

Lors de la mise en route du traitement, l'anakinra qui a une demi-vie courte a l'avantage de pouvoir être arrêtés rapidement en cas d'augmentation de la charge virale, et représente donc l'anti-IL-1 de premier choix.

6.3. Conduite à tenir en cas d'infection à VHB

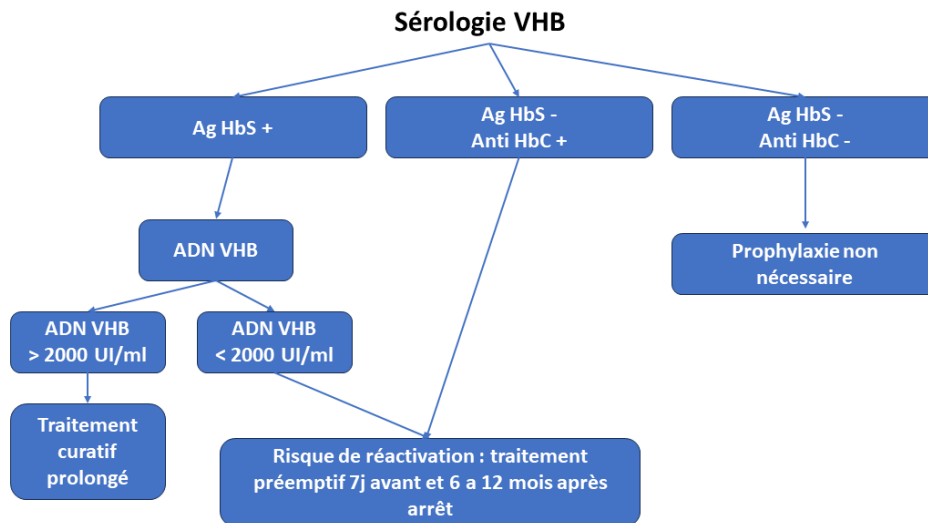
L'impact des anti-IL1 sur le risque de réactivation de l'hépatite virale chronique n'est pas bien connu. Il existe comme avec tout autre immunomodulateur un risque théorique de réactivation virale B. Cependant, alors que des cas de réactivations ont été décrits sous anti-TNF, anti-IFN γ ou rituximab, aucun cas associé à la prise d'anti-IL1 n'a été rapporté dans la littérature à ce jour [9,31,32].

En pratique, le statut sérologique pour le VHB doit être systématiquement vérifié avant la mise en route d'une biothérapie, y compris les anti-IL1 (**tableau 4**). La vaccination contre le VHB est recommandée chez les patients non-immunisés contre le VHB. La **figure 1** résume la conduite à tenir selon le statut sérologique et le taux de réplication virale (charge virale). L'hépatite B active non traitée peut être considérée comme une contre-indication aux anti-IL1.

Tableau 4. Interprétation des sérologies virales du VHB :

Ag HBs- ; Anti-HBc- ; anti-HBs-	patient non immunisé
Ag HBs- ; Anti-HBc- ; anti-HBs+	patient immunisé par vaccination
Ag HBs- ; Anti-HBc+ ; anti-HBs+	hépatite B guérie
Ag HBs- ; Anti-HBc+ ; anti-HBs-	hépatite B guérie ou occulte (rechercher l'ADN viral par PCR)
Ag HBs+ ; Anti-HBc+ ; anti-HBs-	infection par hépatite B (rechercher l'ADN viral par PCR)

Figure 1. Conduite à tenir selon le statut sérologique et la réplication virale du VHB.



Adapté de [33]. VHB : Virus de l'hépatite B ; Ag HbS : antigène de surface du virus de l'hépatite B ; Ag HbC : antigène de la capside du virus de l'hépatite B

En effet, des recommandations européennes sur la prise en charge des infections virales B ont été publiées en 2017 [33]. Les trois recommandations clés sont les suivantes :

- Tous les candidats à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite B avant l'initiation du traitement immunosuppresseur.
- Tous les patients avec antigène HBs positif doivent bénéficier d'un traitement par entecavir ou tenofovir.
- Les patients avec anticorps anti-HBc isolé (antigène HBs négatif) doivent bénéficier d'un traitement préemptif s'ils sont à haut risque de réactivation.

Un avis hépatologique est par conséquent indispensable pour tous les patients avec antigène HBs positif candidats à un traitement par anti-IL1. Chez ces patients, un traitement par entecavir ou tenofovir est recommandé. Ce traitement doit être continué pendant au moins 12 mois après l'arrêt de l'anti-IL1. Le bilan hépatique et l'ADN du VHB doivent être surveillés tous les 3 mois durant le traitement et durant au moins 12 mois

après l'arrêt du traitement antiviral.

Chez les patients avec antigène HBs négatif et anticorps anti-HBc isolé, le risque de réactivation virale B varie selon le profil virologique du patient, la maladie sous-jacente et la durée du traitement immunosuppresseur. Un avis hépatologique est également indispensable. Si aucun traitement préventif n'est introduit, une recherche d'ADN du VHB et de l'antigène HBs sera recommandée avant la prescription d'anti-IL1, puis tous les 3 mois. S'il existe une réactivation virale (antigène HBs positif et/ou ADN VHB détectable), un traitement par entecavir ou tenofovir devra alors être introduit.

7. Cas particulier de la COVID-19

7.1. Les anti-IL1 dans le traitement des formes graves de COVID-19

L'infection par la COVID-19 peut entraîner chez certains patients une réponse hyper-inflammatoire excessive avec orage cytokinique qui participe à la genèse de complications potentiellement graves de la maladie, comme les défaillances multi-viscérales. De ce fait, et étant donnée la place importante de l'IL-1 au sein de la cascade inflammatoire, les anti-IL1 ont été essayés dans un certain nombre d'études [34-36].

Bien que l'anakinra dispose d'une AMM européenne dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL, il n'a pas de remboursement en France dans cette indication [37].

Le canakinumab n'a pas l'AMM dans le traitement de la maladie COVID-19.

7.2. Conduite à tenir en cas de survenue d'infection COVID-19 chez un patient traité par anti-IL1

Les données de la cohorte « *French RMD Covid-19* » portant sur 117 patients avec maladies auto-inflammatoires ne semble pas montrer de risque de développer une forme plus grave de COVID-19 chez les patients traités par anti-IL1 [38].

En cas de d'infection par COVID-19 chez un patient traité par anti-IL1, la décision de suspendre transitoirement ou maintenir le traitement anti-IL1 dépend à la fois (voir chapitre 5 de cette même fiche) : de la maladie auto-inflammatoire sous-jacente, du type d'infection et des comorbidités, ainsi que de la durée de vie de la molécule.

En cas d'impossibilité d'arrêt temporaire du traitement (par exemple maladie auto-inflammatoire sévère pour laquelle l'arrêt transitoire du traitement anti-IL1 risque d'induire une poussée majeure, ou patient sous canakinumab qui a longue durée d'action), une consultation dès les premiers signes infectieux s'impose. La nature du traitement doit impérativement être mentionnée. L'examen clinique s'efforce de rechercher des signes de surinfection bactérienne nécessitant une antibiothérapie. Si un arrêt a été décidé, la reprise du traitement anti-IL1 pourra se faire dès la guérison clinique de la symptomatologie.

7.3. Vaccination contre la COVID-19 chez un patient traité par anti-IL1

La stratégie vaccinale contre la COVID-19 sous anti-IL1 est détaillée dans la fiche correspondante.

Dans la mesure où il s'agit de vaccins inactivés, il n'existe pas à l'heure actuelle suffisamment d'argument pour recommander de réaliser une fenêtre thérapeutique (c'est-à-dire d'interrompre l'anti-IL1) pour vacciner les patients traités par anakinra ou canakinumab, car celle-ci exposerait à une poussée de leur maladie inflammatoire sous-jacente. Le traitement par anti-IL1 peut donc être maintenu lors de la vaccination contre la COVID-19.

Références

- [1] Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2018;24 Suppl 2:S21–40.
- [2] So A, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. Arthritis Rheum 2010;62:3064–76.
- [3] So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9:R28.
- [4] Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D, European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:2838–46.
- [5] Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48:927–34.
- [6] Fleischmann RM. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:1006–12.
- [7] Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 2004;63:1062–8.
- [8] Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:1412–9.
- [9] den Broeder AA, de Jong E, Franssen MJ a. M, Jeurissen MEC, Flendrie M, van den Hoogen FHJ. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. Ann Rheum Dis 2006;65:760–2.
- [10] Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. Ann Rheum Dis 2011;70:1264–71.
- [11] Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and

- their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839–48.
- [12] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416–25.
- [13] Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581–92.
- [14] Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258–67.
- [15] Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095–102.
- [16] Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum* 2012;64:2375–86.
- [17] Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:1499–506.
- [18] Bindoli S, De Matteis A, Mitrovic S, Fautrel B, Carmona L, De Benedetti F. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1731–47.
- [19] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2018;391:319–28.
- [20] Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaides P. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2007;13:219–20.
- [21] Migkos MP, Somarakis GA, Markatseli TE, et al. Tuberculous pyomyositis in a rheumatoid arthritis patient treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:734–6.
- [22] Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:327–46.
- [23] Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a

- network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD008794.
- [24]Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologicals worse? *Ann Rheum Dis* 2006;65 Suppl 3:iii54-57.
- [25]HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014.
- [26]Calendrier vaccinal.
<https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
- [27]Alexeeva E, Krekhova E, Dvoryakovskaya T, et al. Efficacy and safety of canakinumab as a second line biologic after tocilizumab treatment failure in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-centre cohort study using routinely collected health data. *Front Pediatr* 2023;11:1114207.
- [28]Haut Conseil de Santé Publique, Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma, Rapport du groupe de travail, Juillet 2011
- [29]Société de Pneumologie de langue Française : recommandations de prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'expert. 2004 <http://www.splf.org/rmr/accesLibre/recosTuberculose.htm>.
- [30]Keeley AJ, Parkash V, Tunbridge A, et al. Anakinra in the treatment of protracted paradoxical inflammatory reactions in HIV-associated tuberculosis in the United Kingdom: a report of two cases. *Int J STD AIDS* 2020;31:808-12.
- [31]Résumé des Caractéristiques du Produit Kineret®
- [32]Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:533-44.
- [33]Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
- [34]Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021;27:1752-60.
- [35]Davidson M, Menon S, Chaimani A, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1:CD015308.
- [36]Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e690-7.
- [37]HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 30 MARS 2022. Anakinra KINERET 100 mg/ 0,67 mL, solution injectable en seringue pré-remplie. Nouvelle indication.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19688_KINERET_EI_PIC_AvisDef_CT19688.pdf

- [38] Bourguiba R, Kyheng M, Koné-Paut I, et al. COVID-19 infection among patients with autoinflammatory diseases: a study on 117 French patients compared with 1545 from the French RMD COVID-19 cohort: COVIMAI - the French cohort study of SARS-CoV-2 infection in patient with systemic autoinflammatory diseases. RMD Open 2022;8:e002063.