



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-IL17 ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les problématiques des hépatites virales sont abordées dans une fiche spécifique « Affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

Quels risques de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-IL17 ?

Tuberculose

- Aucun cas de tuberculose n'est rapporté dans les études cliniques et les phases d'extension avec les anti-IL17⁽¹⁻⁹⁾.

Infections opportunistes

- Les infections opportunistes concernent essentiellement les infections fongiques (candidoses systémiques et muqueuses, aspergillose) et virales (virus varicelle zona) mais leur incidence est faible^(1, 2). Parmi les 7 355 patients inclus dans les essais cliniques évaluant le sécukinumab, 24 cas d'infections opportunistes sont rapportés dont 18 correspondent à des infections fongiques⁽¹⁾. Parmi les 5 689 patients (12 061,5 patients-année PA) inclus dans les essais cliniques évaluant l'ixékizumab dans le psoriasis, le taux d'incidence ajusté pour les infections opportunistes était 1,8 pour 100 PA (IC95% : 1,6-2,1)⁽³⁾. Les résultats étaient similaires dans les études évaluant ixékizumab dans l'axSpA (1,7 pour 100 PA ; IC95% : 1,0-3,0). Les cas d'infections opportunistes dans les études évaluant l'ixékizumab dans le rhumatisme psoriasique ont été limités aux candidoses orales et œsophagiennes (0,1/100 PA) et aux zonas localisés (0,8/100 PA)⁽¹⁻⁹⁾.

Infections fongiques

- Les infections cutanéomuqueuses à *Candida* constituent l'infection fongique la plus fréquente sous traitement par anti-IL17 avec une incidence de 0,7 à 2,2 pour 100 PA⁽¹⁻⁹⁾. Ces infections sont en général modérées, parfois récurrentes, localisées et d'évolution spontanément résolutive.

Que faire avant traitement par anti-IL17 pour prévenir le risque d'infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique ?

Les risques et les bénéfices d'un traitement par anti-IL17 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.

- Rechercher par l'interrogatoire et l'examen physique tout foyer infectieux patent ou latent avec un examen complet de la cavité buccale, des plis, des organes génitaux à la recherche de symptômes en faveur d'une infection fongique.

● **Éliminer toute contre-indication à la prescription des anti-IL17 :**

- Infections sévères actives et/ou non contrôlées.

● **Dépister une tuberculose latente de principe même si aucun cas de tuberculose n'a été rapporté sous anti-IL17 :**

- Par analogie aux recommandations de l'ANSM émises pour le dépistage de la tuberculose sous anti-TNF, ce dépistage doit comporter⁽¹⁰⁾ :

• Un interrogatoire détaillé

- Antécédents de vaccination par le BCG,
- Résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
- Naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse,
- Antécédents personnels et familiaux de tuberculose,
- Notion de contagio (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée,
- Traitements antituberculeux antérieurs en sachant que les traitements antituberculeux instaurés avant 1970 étaient insuffisants.

• Un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie.

• Une radiographie pulmonaire complétée en cas de doute par un scanner thoracique +/- une fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire.

• Une IDR à la tuberculine ou un test sanguin spécifique (QuantiFERON-Gold® et T-SPOT-TB®).

Quels sont les signes d'appel pour une infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique sous traitement par anti-IL17 ?

● Sous traitement par anti-IL17, différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une tuberculose :

- 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 : douleur lombaire dans une pyélonéphrite ou une spondylodiscite, douleurs abdominales dans une diverticulite...
- Inflammation au point d'injection
- Accentuation d'un syndrome inflammatoire biologique non lié à une reprise d'activité du rhumatisme inflammatoire
- Hyperleucocytose ou neutropénie
- Dysphagie en lien avec une candidose œsophagienne
- Intertrigo
- Mycose buccale.

Quelle conduite à tenir en cas d'infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique sous anti-IL17 ?

La survenue d'une infection tuberculeuse ou opportuniste sous anti-IL17 impose l'arrêt de ce traitement et la mise en place d'un traitement anti-infectieux adapté.

● **Infection tuberculeuse**

Tuberculose active :

- Arrêt de l'anti-IL17
- Prescription d'un traitement complet de la maladie adapté à l'antibiogramme du BK et à la forme clinique
- Déclaration à la pharmacovigilance.

Tuberculose latente :

- Rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois (ou Rifinah® 2 cp/j) en une prise à jeun le matin.
- Ou isoniazide (Rimifon®) seul 3 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques.
- Ce traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti-IL17.

● **Infection candidosique**

- Si une infection candidosique est suspectée, elle doit être confirmée par culture ou biologie moléculaire.
 - En cas de candidoses orales, génitales ou au niveau des plis, un traitement topique doit être privilégié. En cas d'évolution non satisfaisante sous traitement topique, un antifongogramme devra être demandé et un relai par fluconazole oral instauré.
 - En cas de candidose œsophagienne suspectée sur une odynophagie ou une dysphagie, elle doit être confirmée par culture et idéalement par une fibroscopie œsogastroduodénale et traitée de manière adaptée (fluconazole 200 mg/j/10 j).
 - En cas d'infection persistante malgré un traitement adapté, de nouveaux prélèvements et des tests de sensibilité devront être effectués. Un traitement à spectre plus large comme le posaconazole, le voriconazole ou une échinocandine sera discuté en restant vigilant sur le risque d'interactions médicamenteuses.
 - En cas de forme récurrente, après un traitement d'induction, en cas de *Candida non albicans*, le traitement devra être adapté à la souche et à l'antifongogramme⁽¹¹⁾.
- Toute infection virale ou bactérienne sévère survenant sous anti-IL17 doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Quand reprendre le traitement par anti-IL17 ?

- Le traitement doit être **interrompu** jusqu'à guérison de l'infection uniquement en cas d'infections sévères et sa réintroduction discutée sous étroite surveillance.
- En cas de tuberculose active, en l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de débuter un traitement par anti-IL17 avant la fin du traitement antituberculeux. Si l'intérêt clinique des anti-IL17 est considéré comme majeur, le délai avant traitement sera d'au moins 2 mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches du BK).
- En cas d'infection fongique cutanéomuqueuse, le traitement peut être poursuivi en l'absence de signes de gravité.

Références

1. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis : integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Research and therapy* 2019;21:111.
2. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98 e4.
3. Langley RG, Kimball AB, Nakagawa H et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis : an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:333-9.
4. Romiti R, Valenzuela F, Chouela EN et al. Prevalence and outcome of latent tuberculosis in patients receiving ixekizumab: Integrated safety analysis from 11 clinical trials of patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019;181:202-3.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®.
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz®.
7. Bernard Combe, Proton Rahman, Hideto Kameda et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:14.
8. Dougados M, Wei JC-C, Landewé R et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176-85.
9. Deodhar A, Van der Heijde D, Gensler L et al. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/ixekizumab-in-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-primary-results-from-a-phase-3-trial/> Accessed November 21, 2019.
10. AFSSAPS. Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. Juillet 2005.
11. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017;177:47-62.