



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-IL6R ?

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-IL6R ?

- Ces risques restent **exceptionnels** sous anti-IL6R<sup>(1-3)</sup>.
- Les études de phase III et leurs extensions menées avec le tocilizumab et incluant 12 293 patients rapportent 9 cas de tuberculose et 9 cas d'infections opportunistes (dont des candidoses, 1 sinusite fongique, 1 cas de mycobactériose atypique, 1 cas de coccidioïdomycose, 1 cas de cryptococcose, 1 pneumocystose, et 1 cas d'infection à *Alcaligenes*)<sup>(4)</sup>.  
Parmi les 1 491 patients du registre français REGATE, 2 cas d'infections opportunistes ont été rapportés (1 cas de tuberculose et 1 cas de pneumocystose)<sup>(5)</sup>.  
Les cas de tuberculose rapportés surviennent malgré un screening systématique avant les études. Il s'agit majoritairement de tuberculoses *de novo*<sup>(4-6)</sup>.
- Les études et leurs extensions menées avec le sarilumab, et incluant 471 patients en monothérapie et 2 887 en association avec un traitement conventionnel (812 et 8 188 patients-année (PA), respectivement), rapportent un taux d'incidence d'infections opportunistes (dont tuberculose et zona) pour 100 PA de 0,7 en monothérapie et 0,9 en association. On retrouvait ainsi 4 cas de tuberculose en association et 1 en monothérapie. Tous les cas de zona étaient non disséminés. Aucune association avec une éventuelle neutropénie n'a été identifiée<sup>(7)</sup>.
- Bien que faible, ce risque d'infection opportuniste est clairement augmenté en cas de traitement par anti-IL6R pour une artérite à cellules géantes (ACG), probablement en lien avec l'âge, le terrain et les posologies de corticoïdes utilisées : l'incidence des infections opportunistes sous tocilizumab s'élève à 1,44 pour 100 PA pour une ACG *versus* 0,30 en cas de polyarthrite rhumatoïde<sup>(8)</sup>.

### Que faire avant traitement par anti-IL6R pour prévenir le risque d'infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique ?

Les risques et les bénéfices d'un traitement par anti-IL6R 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.

- **Éliminer toute contre-indication à la prescription des anti-IL6R :**
  - Infections sévères actives et/ou non contrôlées.
- **Dépister une tuberculose latente de principe même si les tuberculoses sous anti-IL6R sont exceptionnelles :**
  - Par analogie aux recommandations de l'ANSM émises pour le dépistage de la tuberculose sous anti-TNF, ce dépistage doit comporter<sup>(9)</sup> :
    - 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 contagé (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-IL6R ?

- Sous traitement par anti-IL6R, de nombreux signes d'appels en lien avec une tuberculose, une infection fongique ou opportuniste peuvent apparaître :
  - 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.
- Une **vigilance particulière** est à apporter au risque infectieux sous anti-IL6R car l'inhibition de l'IL6 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'IL6.

## Quelle conduite à tenir en cas d'infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique sous anti-IL6R ?

### ● **Infection tuberculeuse**

#### **Tuberculose active :**

- Arrêt de l'anti-IL6R
- 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-IL6R. On surveillera tout particulièrement la tolérance hépatique de l'association médicamenteuse. En cas de toxicité hépatique, la rifampicine peut être incriminée, ce qui justifiera éventuellement une poursuite de l'isoniazide seul pour une durée totale de 9 mois.

### ● **Infection opportuniste ou fongique**

- Arrêt de l'anti-IL6R.

Toute infection virale ou bactérienne sévère survenant sous anti-IL6R doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

## Quand reprendre le traitement par anti-IL6R ?

- Le traitement doit être **interrompu** jusqu'à guérison de l'infection 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-IL6R avant la fin du traitement anti-tuberculeux. Si l'intérêt clinique de l'anti-IL6R 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).

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Kezvara® .
3. 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. [Epub ahead of print]
4. 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.
5. Morel J, Constantin A, Baron G et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1746-54.
6. Bannwarth B, Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:123-31.
7. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):292-302.
8. Gale S, Trinh H, Tuckwell K et al. Adverse events in Giant Cell Arteritis and Rheumatoid Arthritis patient populations: Analyses of tocilizumab clinical trials and claims data. *Rheumatol Ther* 2019;6:77-88.
9. AFSSAPS. 2005. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF.