



## Que faire en cas d'infections bactériennes et virales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### État des connaissances concernant le risque d'infections sous belimumab

- **Un mécanisme d'action anti-lymphocytaire B** peut accroître le risque potentiel de développer des infections de tout type. Le belimumab inhibe la survie des lymphocytes B et diminue leur différenciation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines. Une diminution importante et prolongée des diverses sous-populations de lymphocytes B est progressivement observée au cours du traitement prolongé par belimumab, conduisant à une réduction médiane de 40% à 75% des lymphocytes B totaux, des lymphocytes B naïfs, des lymphocytes B activés et des plasmocytes après 1,5 ans de traitement [1]. La lymphopénie B semble encore s'accroître après 3 ans de traitement. Une réduction médiane de 15% des taux d'IgG a été observée après 1,5 ans de traitement [1]. La diminution des IgG s'accroît également avec le temps : réduction médiane de 20% à 30% après 3 ans de traitement dont 0,5% des sujets avec un taux d'IgG au-dessous de 4 g/l.
- **Le risque d'infection.** Les conséquences à long terme de la diminution des lymphocytes B sur la tolérance infectieuse ne sont pas connues. A cela s'ajoute un risque infectieux déjà majoré chez les patients/patientes lupiques. La tolérance du belimumab chez les patients atteints d'un lupus systémique a été évaluée au cours de 3 études contrôlées versus placebo incluant au total 1.458 patients exposés au belimumab [2-5]. L'incidence globale des infections est de 71 à 79% dans les groupes recevant le belimumab et de 67% dans le groupe placebo. Les infections bactériennes (bronchites et cystites) sont rencontrées très fréquemment ( $\geq 1/10$ ). Les gastro-entérites virales, pharyngites, rhinopharyngites sont rencontrées fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Cinq pour cent des patients recevant du belimumab ou du placebo ont eu des infections graves. Des infections entraînant l'arrêt du traitement sont survenues chez 0,6 à 0,9% des patients recevant du belimumab et 1,2% de ceux recevant le placebo (pas de différence significative). Des infections opportunistes ont été rapportées de façon exceptionnelle chez des patients traités par le belimumab.

### Que faire avant d'initier un traitement par belimumab ?

- Apprécier le risque infectieux global afin d'évaluer la balance bénéfique/risque individuelle de la mise en route du traitement :
  - recueil des facteurs de risque infectieux : antécédents infectieux (herpès récidivant, varicelle ou zona, infection par les papillomavirus humains, hépatites A, B, et C, VIH), corticothérapie et traitements immunosuppresseurs associés, maladie lupique active, immunodépression autre que médicamenteuse (insuffisance rénale, antécédent respiratoire, diabète non équilibré ...),
  - présence d'ulcères cutanés, de matériel étranger (sonde urinaire, prothèse articulaire, valvulaire...),
  - séjours en zone tropicale,

- mesure du taux d'immunoglobulines car l'hypo-gammaglobulinémie expose aux infections graves.

- Rechercher une infection aiguë ou chronique :
  - prise de température,
  - appréciation de l'état bucco-dentaire. Si des soins dentaires sont nécessaires, ils seront idéalement réalisés avant la mise en route du traitement,
  - sérologie VIH, hépatite B (Antigène HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) et hépatite C.
  - recherche d'une tuberculose active ou latente :
    - naissance ou voyage dans un pays d'endémie tuberculeuse,
    - antécédents de vaccination par le BCG,
    - résultats des anciennes IDR à la tuberculine,
    - antécédents personnels et familiaux de tuberculose,
    - notion de contagé,
    - notion de primo-infection non traitée,
    - traitements antituberculeux antérieurs (notamment avant 1970),
    - examen clinique, radiographie pulmonaire,
    - tests de dépistage de la tuberculose (soit par IDR à la tuberculine, soit par test *in vitro* de production d'interféron-gamma). Une IDR phlycténulaire nécessite la recherche d'une tuberculose active. Un traitement par corticoïde ou immunosuppresseur peut faussement négativer l'IDR ou les tests *in vitro* de production d'interféron-gamma.
  - ECBU
  - Examen gynécologique avec dépistage des lésions du col de l'utérus.

L'utilisation de belimumab en cas d'infection bactérienne ou virale, aiguë ou chronique, doit être prudente et discutée au cas par cas.

- Recueil des antécédents vaccinaux et mise à jour des vaccinations (*Voir fiche « Vaccination » pour les modalités de vaccination*).
- Informer le patient ou la patiente du risque potentiel accru d'infection bactérienne ou virale grave : en particulier, le prévenir de la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes cliniques ou de fièvre, même isolée.

#### Que faire en cas de tuberculose ?

On ne connaît pas le risque lié à l'utilisation de belimumab chez des patients/patientes ayant une tuberculose active ou latente. Aucune donnée ne suggère à l'heure actuelle d'augmentation du risque de tuberculose. Néanmoins, il reste conseillé d'effectuer une recherche de tuberculose active ou latente chez tous les patients avant l'instauration du belimumab (*cf. supra*). L'instauration d'un traitement antituberculeux curatif ou prophylactique sera discutée en fonction des résultats.

#### Que faire en cas d'infection virale chronique ?

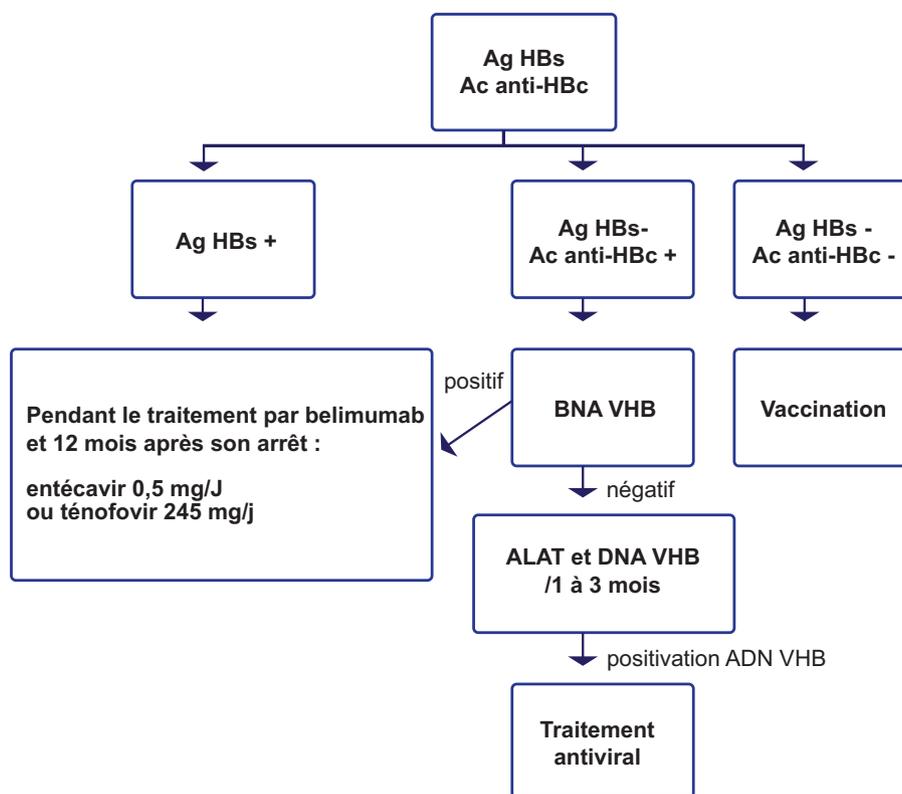
##### **Infection par le VIH, VHC et VHB**

- En cas d'infection par le VIH ou d'infection active par le VHB ou le VHC, le belimumab n'est pas recommandé [6]. Il s'agit d'un principe de précaution car le belimumab n'a pas

été étudié dans les essais thérapeutiques chez les patients ayant une infection par un de ces virus. Il n'existe pas non plus de donnée dans la littérature sur l'utilisation du belimumab chez ces patients.

- Néanmoins, dans le cas d'un lupus cutané-articulaire réfractaire et invalidant avec une infection virale contrôlée, de faibles lésions tissulaires viro-induites et sous surveillance de la virémie, le traitement par belimumab peut être envisagé après avis d'un virologue ou d'un hépatologue.
- Concernant les cas d'infection active ou persistante par le VHB (antigène HBs positif), le recours au belimumab justifie un bilan complémentaire dans la perspective d'un traitement antiviral associé (dosage des anticorps anti-HBe, Ag HBe et PCR hépatite B). En l'absence de données spécifiques, les précautions appliquées seront celles de toutes les biothérapies avec action immunosuppressive [7] (Fig. 1). Le belimumab n'a pas de toxicité hépatique particulière connue.

● **Figure 1 - Algorithme de prévention de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients traités par belimumab. D'après [7].**



- En cas de réactivation d'une hépatite B chronique sous belimumab, la question d'arrêter la bithérapie doit se poser et il faut débiter ou modifier le traitement antiviral pour négativer la réplication virale.
- Les corticoïdes augmentent la réplication virale et favorisent l'émergence des résistances.
- En cas d'arrêt du belimumab, chez les patients ayant une hépatite B chronique active ou non, la surveillance des transaminases, de l'Ag HBs et de la PCR hépatite B devra être poursuivie tous les deux mois jusqu'à 6 à 12 mois après l'arrêt (risque d'aggravation des lésions tissulaires lors de la reconstitution immunitaire).

**Infection par l'HPV**

- Concernant les infections génitales chroniques par les papillomavirus humains, il n'existe pas de donnée. Dans l'état actuel des connaissances, un suivi gynécologique avec dépistage annuel du cancer du col de l'utérus doit être proposé aux patientes.
- En cas de pathologies liées à l'HPV, le traitement sera idéalement réalisé avant mise en route du belimumab.

**Que faire pendant le traitement par belimumab ?**

- Une surveillance attentive des symptômes infectieux (fièvre ou fébricule, altération de l'état général, sueurs nocturnes, toux, dyspnée, brûlure mictionnelle, ré-accentuation du syndrome inflammatoire biologique ...) doit être effectuée.
- Le traitement par belimumab peut atténuer les signes cliniques et biologiques infectieux. Des signes cliniques et biologiques même peu bruyants, doivent donc retenir l'attention. L'absence de fièvre et des marqueurs d'inflammation est possible et ne doit pas faire écarter le diagnostic d'infection.
- Une radiographie du thorax doit être effectuée devant des signes respiratoires.

**Que faire en cas d'apparition de signes infectieux sous traitement ?**

- L'examen clinique recherche des signes cliniques en faveur d'infection bactérienne nécessitant une antibiothérapie.
- En cas de signes infectieux généraux graves à type de frissons, état de choc : le malade doit être hospitalisé et recevoir une antibiothérapie probabiliste en urgence.
- En l'absence de signes généraux graves : des prélèvements bactériologiques doivent être effectués. L'antibiothérapie doit ensuite être débutée en tenant compte du contexte, du point d'appel infectieux et des comorbidités. L'antibiotique sera choisi selon les recommandations en vigueur en fonction du site infectieux supposé.
- Une infection à germes peu fréquents ou opportunistes doit toujours être recherchée.
- La suspension (transitoire ou définitive) de l'administration du belimumab doit être envisagée en fonction de la gravité effective ou potentielle de l'infection bactérienne ou virale.
- Le belimumab ne sera repris qu'après la guérison clinique de l'infection.
- Aucune prescription d'antibiotique n'est nécessaire dans les situations suivantes :
  - rhinopharyngite, même en cas de sécrétions nasales d'aspect purulent,
  - angine à test de diagnostic rapide négatif,
  - colonisation urinaire,
  - infection virale banale.

## Références

1. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2328-37.
2. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
3. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
4. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168-78.
5. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144-54.
6. Résumé des Caractéristiques du Produit Benlysta® .
7. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.