



## Conduite à tenir en cas d'infections virales ou bactériennes sous anti-IL6R ?

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-IL6R ? »
- « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

### Quels risques d'infections virales ou bactériennes sous anti-IL6R ?

- L'utilisation de molécules inhibant l'interleukine-6 est associée à une augmentation des infections, essentiellement des pneumopathies et des infections de la peau et des tissus mous. Les infections virales ne représentent qu'une part mineure des complications infectieuses sévères. Le tocilizumab et le sarilumab ont un profil de tolérance similaire<sup>(1, 2)</sup>.
- Les taux des infections sévères sous tocilizumab oscillent entre 3,7 et 6,2 pour 100 patients-année (PA) selon la posologie utilisée, le terrain (ethnie, pathologie sous-jacente, comorbidités) et les critères de « définition sévère » choisis. Ainsi, le risque infectieux semble plus élevé dans la population japonaise et chez les patients atteints d'une artérite à cellules géantes (ACG), probablement en lien avec l'âge et l'exposition aux corticoïdes<sup>(3-10)</sup>. La neutropénie et l'association à un traitement par méthotrexate (MTX) n'ont qu'un impact faible sur l'incidence des infections.  
Une analyse récente portant sur 4 cohortes de patients atteints d'ACG ou de PR, retrouve, parmi les patients traités par tocilizumab, un taux d'infections sévères de 7,94 pour 100 PA au cours de l'ACG alors que ce taux est de 4,33 au cours de la PR, attestant de l'importance du terrain et de la corticothérapie dans la survenue de ces complications<sup>(11)</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 PA, respectivement), rapportent un taux d'incidence d'infections sévères pour 100 PA de 1 en monothérapie et 3,7 en association. Les infections sévères les plus fréquentes sont des pneumopathies, des cellulites et des érysipèles. Aucune association avec une éventuelle neutropénie n'a été identifiée<sup>(3)</sup>.
- Les facteurs de risque de survenue d'une infection grave rapportés sous tocilizumab sont l'âge élevé, un indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de pathologie respiratoire chronique (obstructive ou restrictive), un diabète et une exposition précédente à un anti-TNF. Dans une récente étude de cohorte, le risque infectieux a été associé à la prise concomitante de prednisone, de léflunomide, d'un inhibiteur de la pompe à proton, une exposition antérieure au rituximab, un nombre élevé de DMARD et l'existence d'antécédents infectieux<sup>(8)</sup>.

- L'analyse du registre français REGATE, incluant 1 491 patients atteints de PR traités par tocilizumab, montre un taux d'incidence des infections sévères de 4,7 pour 100 PA sur une durée moyenne de suivi de 28 mois et une période d'exposition de 3 429 PA. Ce taux d'incidence reste stable dans le temps. Dans ce registre, les principaux facteurs de risque d'infections sévères sous tocilizumab sont, en analyse multivariée, le taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à  $5.10^9/L$  lors de l'initiation du traitement, la négativité des anti-CCP et un traitement associé par léflunomide<sup>(5)</sup>.

### Que faire avant traitement par anti-IL6R pour prévenir le risque d'infection virale ou bactérienne ?

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, diverticulite, 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.
- **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>(12)</sup>. En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé comprenant une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar13®) suivi au moins 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax®).  
Il est désormais recommandé de faire un rappel à 5 ans avec le vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax®).
  - La vaccination antigrippale reste préconisée de façon annuelle.
  - Les vaccins vivants sont contre-indiqués.
- **Éliminer toute contre-indication à la prescription des anti-IL6R :**
  - Infections sévères actives et non contrôlées (notamment sepsis et infections opportunistes), situations à haut risque d'infection bactérienne (infection prothétique récente ou cathéter à demeure).
  - En cas de diverticulite : voir en particulier la fiche « Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie iléo-colique ».
- **Dépister les infections virales chroniques :**
  - Sérologies VHB, VHC et VIH à faire avant de débiter le traitement.
  - Il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation des anti-IL6R 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'affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

### Quels sont les signes d'appel pour une infection virale ou bactérienne sous traitement par anti-IL6R ?

- 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 : douleur lombaire dans une pyélonéphrite ou une spondylodiscite, douleurs abdominales dans une diverticulite...
  - Ré-accentuation d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP, fibrinogène, procalcitonine)
  - Hyperleucocytose.
- Une **vigilance particulière** est à apporter au risque infectieux sous anti-IL6R, car les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associés à l'infection sont atténués : 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 virale ou bactérienne sous anti-IL6R ?

- La survenue d'une infection sous traitement par anti-IL6R **impose son arrêt**, l'évaluation de la sévérité de l'infection, la réalisation de prélèvements microbiologiques chaque fois que possible et, sans en attendre les résultats, l'instauration d'un traitement anti-infectieux, en surveillant et évaluant son efficacité.
- Au moindre doute, l'administration des anti-IL6R doit être interrompue jusqu'à l'élimination du diagnostic d'infection, ou jusqu'à sa guérison si le diagnostic d'infection est confirmé. En cas d'infection sévère, la reprise des anti-IL6R sera discutée au cas par cas, avec une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.
- 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 (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse) doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

## Quand reprendre le traitement par anti-IL6R ?

- A la suite d'un épisode infectieux, les anti-IL6R ne seront repris qu'après guérison complète, et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux après l'arrêt du traitement anti-infectieux.
- La reprise du traitement se fera sous étroite surveillance. La réapparition rapide de la symptomatologie infectieuse doit faire poser alors la question de l'arrêt définitif du traitement.

## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
2. Résumé des Caractéristiques du Produit Kezvara® .
3. 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.
4. Emery P, Rondon J, Parrino J et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):849-58.
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. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:217-26.
7. 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.
8. Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology* 2012;51:852-7.
9. Bannwarth B, Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:123-31.
10. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther BioMed Central Ltd* 2011;13:R141.
11. 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.
12. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Haute Autorité de Santé.