



Fièvre sous biothérapie

Journées du Lioran

1-2 octobre 2021

Dr THEIS Clément

Maladies infectieuses



CLERMONT-FERRAND

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

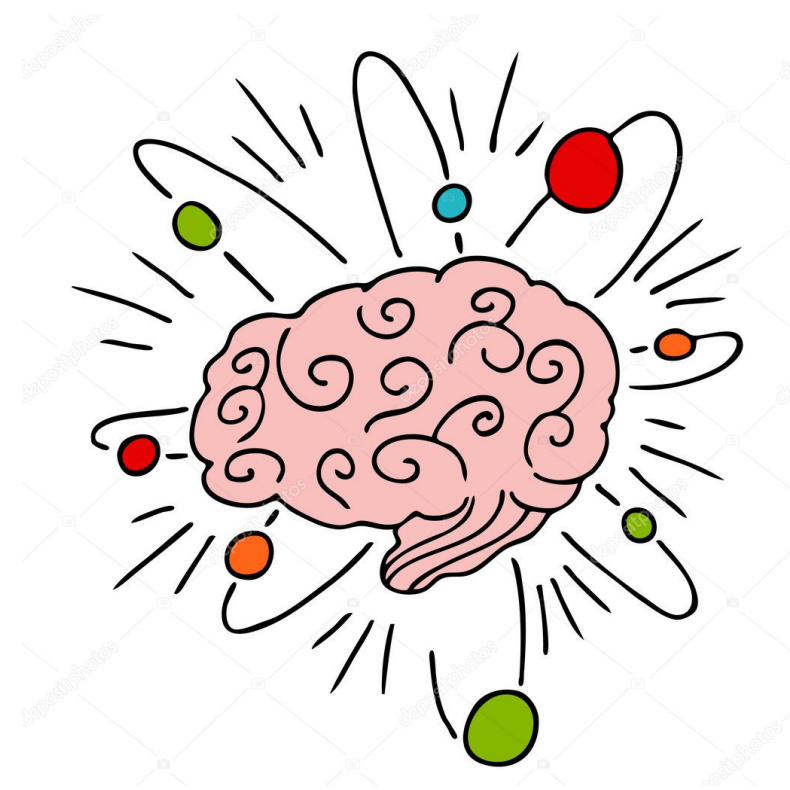
Plan :

- Les biothérapies : molécules et risque infectieux
- Bilan pré thérapeutique
- Anti TNF α et tuberculose
- Vaccins
- Fièvre sous biothérapie



Biothérapie ?

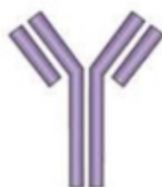
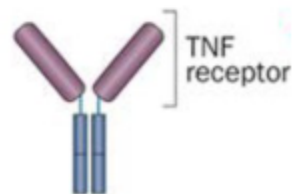
- anti-TNF α :
 - étanercept : ENBREL[®]
 - adalimumab : HUMIRA[®]
 - infliximab : REMICADE[®]
 - certolizumab pegol : CIMZIA[®]
 - golimumab : SIMPONI[®]
- Anti CD20 : rituximab
- Anti IL : tocilizumab, anakinra
- Anti JAK ; Inhibiteur de tyrosine kinase
- Abatacept (anti LT)
- Inhibiteurs de checkpoint....



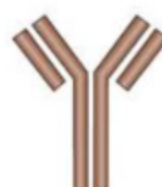
	Etanercept	Infliximab	Abatacept	adalimumab	tocilizumab	certolizumab	Golimumab	rituximab
Posologie	25*2 ou 50mg	3 à 7,5mg/kg	500 à 1000 mg selon pds	40mg	IV : 8mg/kg SC : 162 mg	400mg	50mg	1000 mg
Fréquence	hebdomadaire	0,2,6 puis 8 semaines	0,2,4 puis toutes les 4 semaines	Toutes les 2 semaines	SC:hebdomadaire IV : mensuel	0,2,4 puis toutes les 4 semaines	mensuel	J1-15
IV ou SC	SC	IV	SC OU IV	SC	SC OU IV	SC	SC	IV
Classe	AntiTNF	AntiTNF	CTLA-4 mimétique	AntiTNF	Anti R.IL6	AntiTNF	AntiTNF	AntiCD20
Biosimilaire	oui	oui	non	non	non	non	non	bientôt
Prix	250 euros la seringue à 50 mg	450 euros le flacon	250 à 1500 euros	500 euros la seringue/stylo	250 euros la seringue/stylo	400 euros la seringue	1000 euros la seringue	2650 euros/gramme

ENBREL

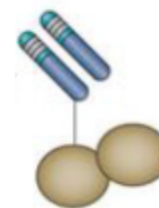
REMICADE



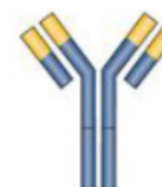
HUMIRA



CIMZIA



SIMPONI



(Fab')₂
Fc region

Risque infectieux

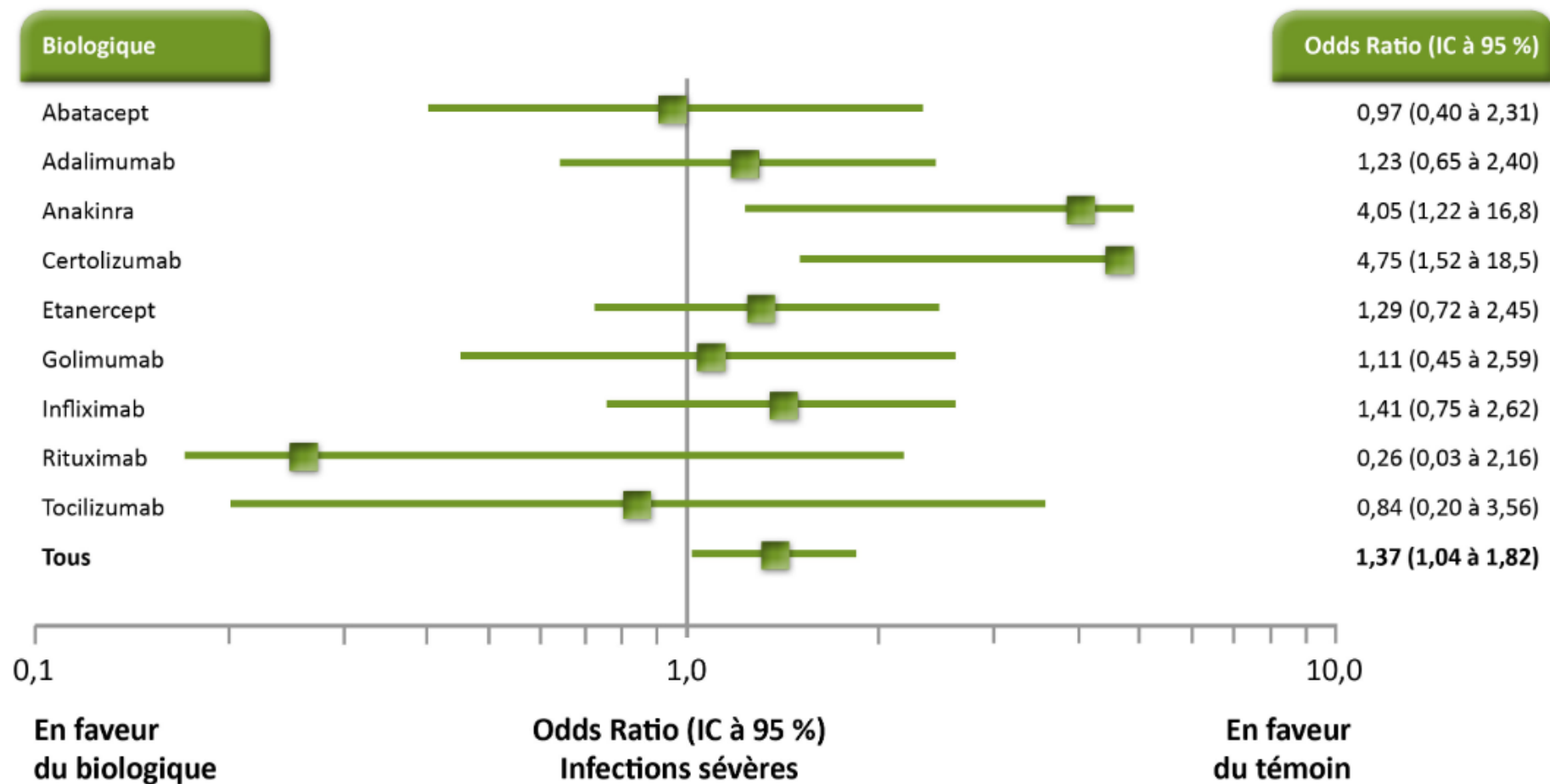
- C'est le risque principal des biothérapies
- Via le blocage sélectif des voies de l'inflammation.
- Sachant que, en dehors de toute biothérapie :

Risque infectieux Polyarthrite versus non PR	RR* (IC 95%)
Bactériémie/ septicémie	4 (2-7,8)
Arthrite septique	2,2(0,4-12,5)
Tractus broncho-pulmonaire	3,5 (2,3-5,4)
Tractus urinaire	2 (1,2-3,4)
Infections cutanées	1,9 (1,1-3)

* Ajusté pour âge et sexe

Franklin J. et al. Ann Rheum Dis 2007.

Risque d'infection sévère sous biothérapie



* Ajusté à la posologie

But du bilan pré thérapeutique :

- Éliminer une infection aiguë
- Éliminer une infection chronique/latente à risque de réactivation :
 - TB +++++
 - Hépatite virale
- Infection à risque d'aggravation sous biothérapie :
 - VIH
 - maladie démyélinisante,
 - insuffisance cardiaque,
 - cancer (une tumeur solide dans les cinq dernières années constitue une contre-indication aux anti-TNF, à l'exception des carcinomes baso-cellulaires et des cancers in situ du col utérin).

Tuberculose et anti TNF α

- Espagne: incidence TB (Gomez-Reino, Arthritis Rheum, 2003)
 - Pop générale: 21/100 000
 - PR sans anti-TNF: 95/100 000
 - PR avec infliximab: **1 893** / 100 000
- Fréquence des **formes extra pulmonaires** (> 50%)
- 40% de forme disséminée
- Gravité majorée
- Réactivation ITL

Traitement antituberculeux / anti TNF α

- Pré thérapeutique : traiter l'ITL
 - 3 mois INH/rifam ou 9 mois INH
 - Au moins 3 semaine entre le début du traitement et l'introduction de l'anti TNF
- Tuberculose maladie :
 - Dans l'idéal on attend la fin du traitement antituberculeux

Et à part la tuberculose ?

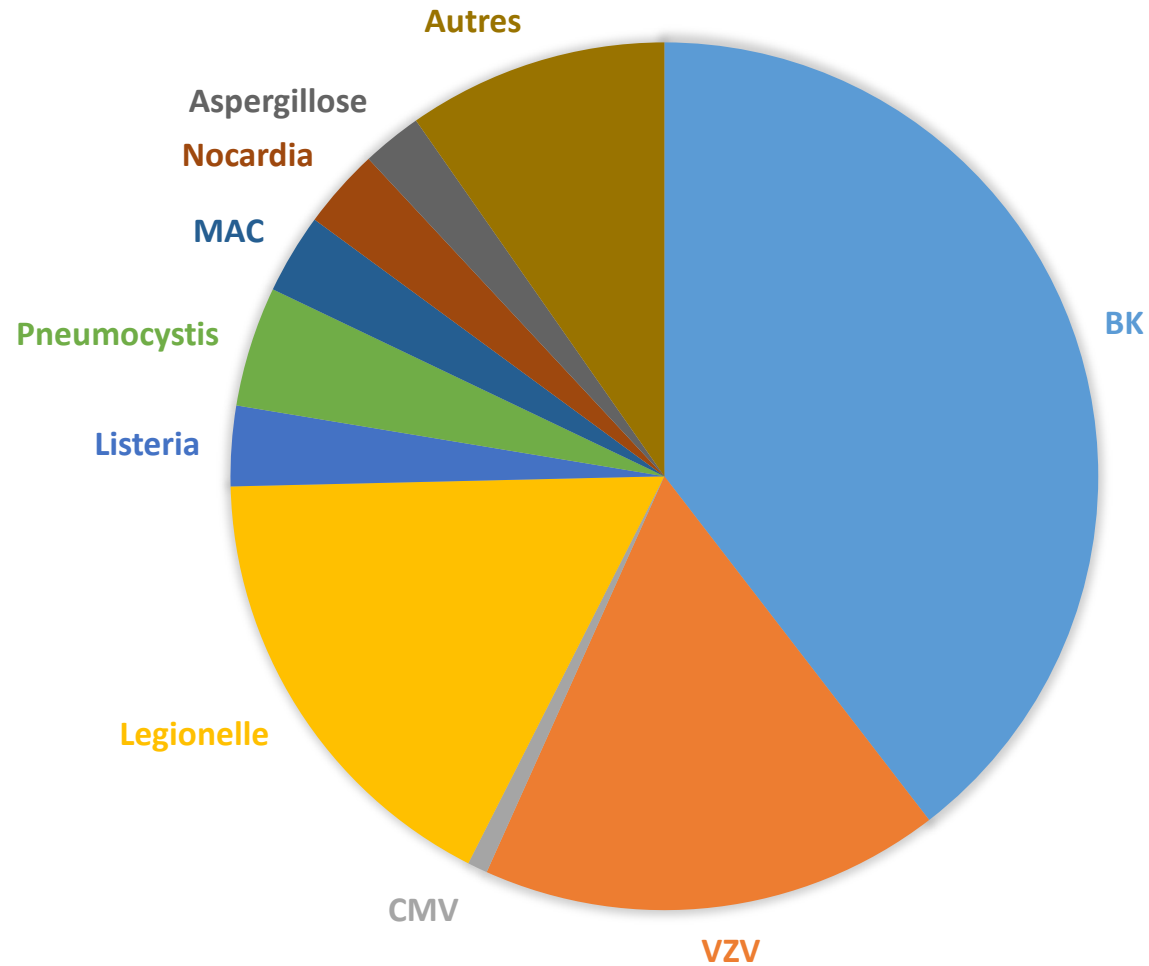
Risk of Hospitalized Bacterial Infections Associated with Biologic Treatment Among U.S. Veterans with Rheumatoid Arthritis

J.R.Curtis,^{1,2} S.Yang,^{1,2} N. M.Patkar,^{1,2} L. Chen,¹ J. A. Singh,^{1,2} G. W. Cannon,³ T.R. Mikuls,⁴
E. Delzell,⁵ K.G. Saag,² M.M. Safford,¹ S. DuVall,^{3,6} K. Alexander,⁷ P. Napalkov,⁷ Kevin L
Winthrop⁸, M.J.Burton⁹, A. Kamauu,¹⁰ J.W. Baddley¹

Infections	Cohort, n (%)	Biologics	Events	Person Years	Infection Rate by Biologic per 100 patient-years (95% CI)
Pneumonia	61 (37)	Abatacept	14	498.0	2.8 (1.7-4.7)
Cellulitis/ soft tissue	37 (22)				
Kidney/Urinary Tract	14 (9)	Rituximab	28	630.2	4.4 (3.1-6.4)
Bacteremia/sepsis	11 (7)				
Device-associated	10 (6)	Anti-TNF agents	123	4147.0	3.0 (2.5-3.5)
Gastroenteritis	10 (6)				
Septic arthritis	7 (4)	Etanercept	25	1133.4	2.2 (1.5-3.3)
Upper Respiratory Tract	8 (5)	Infliximab	23	480.2	4.8 (3.2-7.2)
Abdominal abscess	5 (3)	Adalimumab	75	2534.0	3.0 (2.4-3.7)
Osteomyelitis	2 (1)				
Total	165 (100%)				

Infections opportunistes

IO



Salmon-Ceron D, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French **RATIO registry**. Ann Rheum Dis 2011

Bilan pré thérapeutique

- Interrogatoire (exposition/contage/primo infection tuberculeuse) - Animaux
- Examen clinique complet
- Hémogramme - Electrophorèse des protéines sériques - ASAT/ALAT
- Radiographie du thorax
- Test in vitro Quantiféron Gold[®] ou T-Spot-TB[®] ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest[®])
 - Plutôt IGRA
- Sérologies hépatites B et C, sérologie VIH, syphilis
- Bilan dentaire

- Méta-analyse ECDC 2010
- IGRA vs IDR pour ITL

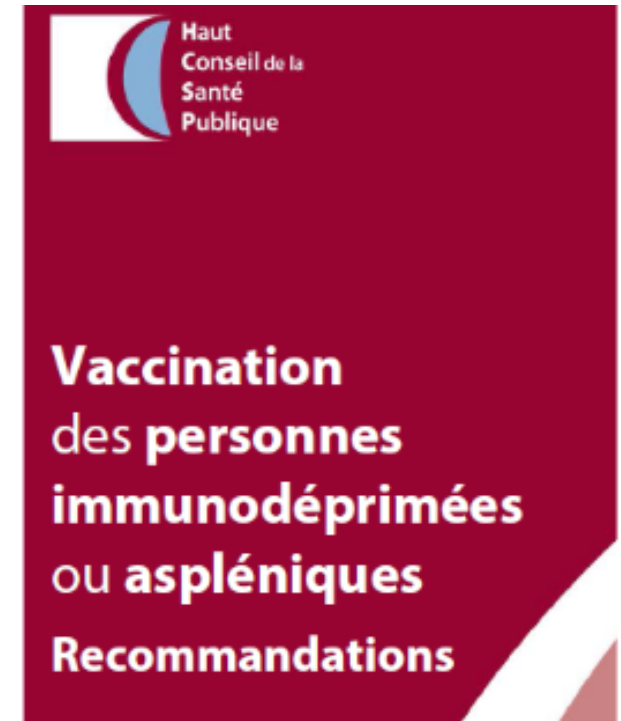
	Pooled sensitivity (%) ; 95%CI	Pooled specificity (%) ; 95% CI
QFT - GIT	67 (46 - 78)	99.4 (97.9 - 99.9)
T - SPOT.TB	87 (78 - 95)	98 (86.8 - 99.9)
TST	71 (65 - 74)	88.7 (84.6 - 92)

	Pooled NPV for progression (%) ; 95%CI	Time of follow-up (months)
QFT - GIT	99.8 (99.4 - 100)	Up to 24
T - SPOT.TB	97.8 (94 - 99)	Up to 24
TST	99.7 (98.5 - 100)	24 (mean)

Vaccins et biothérapies

- Risque d'hyporéponse vaccinale
 - « Globalement », réponse sous corticoïdes > MTX , anti-TNF >> rituximab et abatacept
- Risque de majoration des EI vaccinaux (vaccins vivants)
- Risque d'aggravation de la maladie sous jacente ??

	Vaccins contre-indiqués = vaccins vivants	Vaccins particulièrement recommandés	Vaccins inertes recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapies.	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre jaune • Grippe vivant atténué • ROR • Varicelle • Zona 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque privilégier le vaccin conjugué 13 valences 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche • Hépatite B • Méningocoque • Papillomavirus



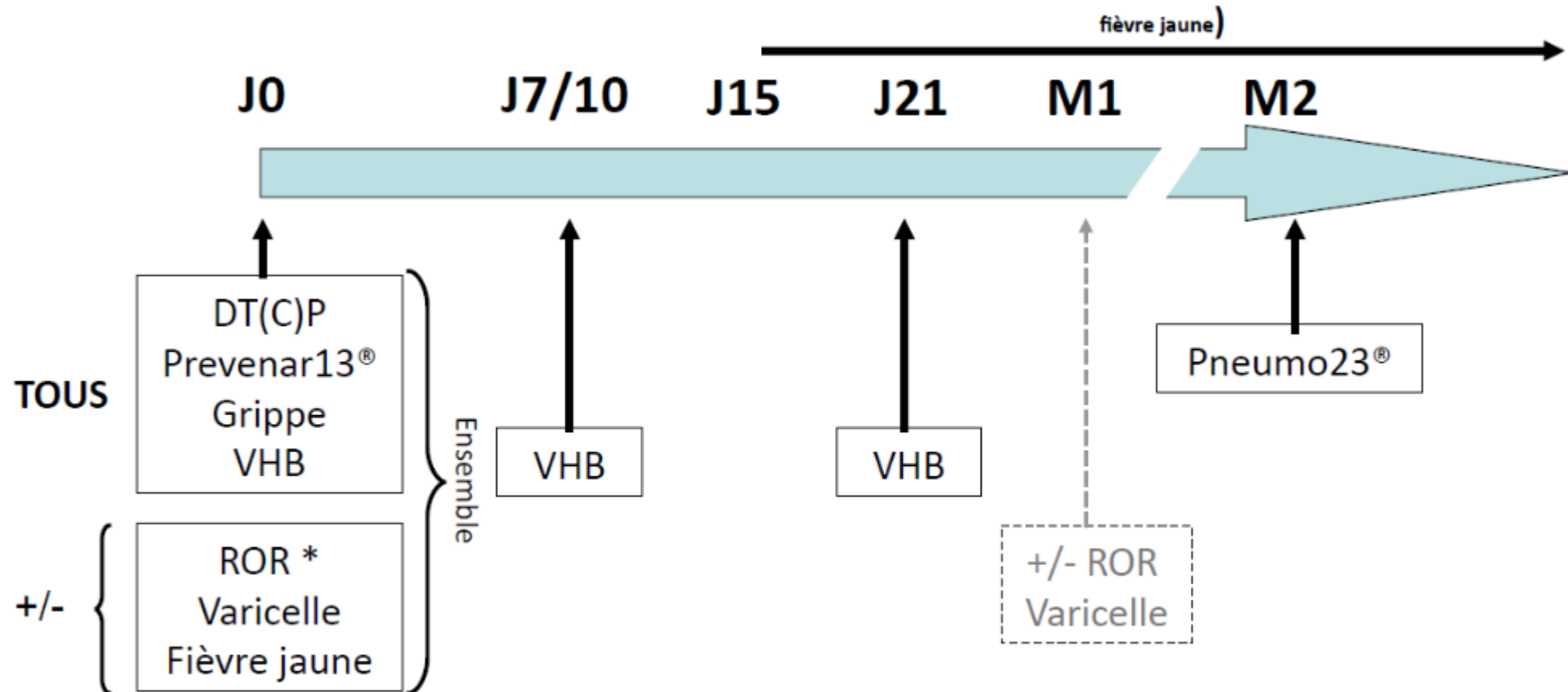
- Intérêt majeur à la bonne vaccination de l'entourage : grippe, Covid19, varicelle, rougeole
- Intérêt à l'estimation de la réponse vaccinale ?

Vaccins vivantes et biothérapie

- CI durant la biothérapie
- Arrêt des biothérapie **3 mois avant** (5 demi-vie)
- Reprise **3 semaines après**

- Rougeole et varicelle si sérologie négative
- Fièvre jaune
- BCG: reste contre-indiqué

Immunosuppresseurs à débiter > J15 (ou >J21 après dernier vaccin vivant atténué: ROR, varicelle



- ROR =** Personnes nées après 1980 et n'ayant pas reçu 2 doses de vaccin (1 ou 2 doses à 1 mois d'intervalle) ou Personnes nées avant 1980, sans antécédent de rougeole, non vaccinées ET personnels de santé/petite enfance → 1 dose
- Varicelle =** Pas d'antécédent de varicelle et sérologie varicelle négative - 2 doses espacées de 4 à 8 ou 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé
- Fièvre jaune =** Voyageurs
- Si doute** (notamment pour fièvre jaune si déjà vacciné ou originaire de zone d'endémie) = contrôle sérologie avant vaccination

Biothérapie et Vaccin anti SARS Cov2

- Schéma vaccinal 3 doses :
 - J0-J21
 - 3ème dose (Vaccin ARNm quelque soit le vaccin utilisé initialement) à 4 semaines de la dernière ou dès que possible si délai dépassé.
 - **Sérologie** minimum 3 semaines après la 3ème dose pour juger de la réponse vaccinale.
- Schéma vaccinal 4 doses :
 - Chez les **patients sévèrement immunodéprimés** : une 4ème dose peut se discuter au cas par cas si l'équipe médicale en charge du patient considère qu'elle peut augmenter l'immunité du patient.
 - Délai : au moins 3 mois et au plus tard 6 mois après la 3ème dose
- Non/hypo répondeur => Ac monoclonaux en préventif

CAT en cas de fièvre sous biothérapie

- Arrêt de l'anti TNF
- Hospitalisation « facile » (fièvre élevée, frissons, hémodynamique altérée)
- Antibiothérapie sans délais : guidée par le site infectieux
- Si point d'appel pulmonaire : Ag légionelle +++
- Posologie plutôt standard
- Durée peuvent être plus élevée que chez l'immunocompétent
 - Durée doublée en cas de légionelle

En bref...

- Le plus important : **la prévention**
- En cas de fièvre :
 - Agir sans délais
 - En ciblant les pathogènes classiques
 - ... sans oublier les **opportunistes**
- En cas d'échec du traitement antibiotique de 1^{ère} ligne/critères de sévérité/dégradation : bilan hospitalier ++

Merci !

