

Cas clinique biothérapies et risque infectieux

Lionel PIROTH

CHU Dijon, Université de Bourgogne, CIC
1432

DESC Infectiologie – 1^{er} février 2019

Amuse-gueules

- Vous prenez en charge le 5 janvier 2019 un patient de 49 ans pour fièvre.
- **Antécédents:**
 - Spondylarthrite ankylosante depuis l'âge de 17 ans avec principalement des douleurs axiales et face antérieure du thorax, traitée depuis de nombreuses années par antalgique simple et AINS en cas de crise douloureuse.
 - Sacro-iléite stade IV aux radiographies, syndesmophytose panrachidienne
 - Mise sous Humira* depuis avril 2017: passage au biosimilaire Imraldi* depuis le mois de novembre 2018.
 - Uvéite en avril 2017 au moment de l'introduction de l'Humira*
 - Prostatite en juillet 2017
- **Vaccins à jour:**
 - Prévenar 13 le 22/03/2017 puis Pneumovax 23 le 23/05/2017
 - Vaccination anti-grippale réalisée à l'automne, comme chaque année

Amuse-gueules

- **L'histoire de la maladie (au 5/1/2019)**
 - commence le 01/01/2019 avec l'apparition brutale, au lever, de dorsalgies et de douleurs de type costal à prédominance gauche, que le patient décrit comme similaires à ses précédentes poussées de spondylarthrite.
 - le patient constate une fièvre à partir du 03/01/2019 qui est allée crescendo de 38,9°C jusqu'à 40,4°C ce matin. Notion de frissons à l'interrogatoire.
 - Hier matin, il consulte son médecin traitant qui lui prescrit de l'Amoxicilline 1g 3x/jour à prendre en cas de persistance de la fièvre. Le patient a débuté le traitement hier le 04/01 au soir.
 - Ce matin, le patient nous est adressé dans le service après avoir constaté une CRP à environ 200mg/L avec persistance de la fièvre.
 - Il n'y avait pas de point d'appel infectieux évident à ce stade, en particulier pas de toux, pas de signe fonctionnel urinaire.

Amuse-gueules

- Examen clinique (éléments anormaux)
 - Apyrétique
 - Raideur lombaire très importante avec distance doigts-sol à environ 50 cm
 - Raideur cervicale
 - Diminution du murmure vésiculaire en base gauche sans crépitants
 - Constipation

Question 0

Avez-vous une ou des idées?

- A. Fièvre probablement imputable à la SPA
- B. Pneumonie
- C. Prostatite/IUAM
- D. Spondylodiscite
- E. Effet indésirable de l'Imraldi*
- F. Endocardite infectieuse
- G. Zona en phase pré-éruptive
- H. Brucellose aiguë
- I. Cette question est trop nase

Amuse-gueules

- Une radio est réalisée



Question 00

Quel a été le diagnostic une fois le bilan réalisé (QRU)?

- A. Pneumonie pneumococcique
- B. Pneumonie à CMV
- C. Aspergillose pulmonaire
- D. Endocardite du cœur droit
- E. Pneumonie à mycoplasmes
- F. Embolie pulmonaire
- G. Grippe
- H. Legionellose
- I. Pneumocystose pulmonaire
- J. Cette question est encore plus nase que celle d'avant

Cas clinique

- Vous êtes contacté au sujet d'une patiente de 43 ans ayant pour principaux antécédents un tabagisme sevré à 30 paquets-années, et une porphyrie variegata diagnostiquée il y a une dizaine d'années. Les vaccinations usuelles seraient à jour. A noter qu'elle ne se rappelle pas avoir fait la varicelle dans l'enfance.
- Il y a 6 mois (en mai) cette patiente a présenté une polyarthrite d'installation brusque ayant fait porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde agressive.

Cas clinique

- Une corticothérapie à la dose de 15 mg/jour a été très rapidement instaurée, à laquelle a été ajouté du méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine deux mois plus tard du fait d'une réponse insuffisante à la corticothérapie.
- Cinq mois plus tard, l'évolution clinique n'est toujours pas favorable et le traitement est modifié par une association corticoïdes + leflunomide, puis corticoïdes + leflunomide + etanercept un mois plus tard (novembre).

Cas clinique

- Le 18 décembre apparaît une fièvre à 39°C avec toux sèche, courbatures et légère dyspnée. Le médecin traitant instaure un traitement par cefuroxime-axétil (250 mg matin et soir).
- Elle se présente le 25 décembre aux Urgences de votre hôpital devant une majoration de la dyspnée et l'absence d'amélioration clinique. L'examen clinique objective une fièvre à 38°C, une tachypnée à 20 c/mn, une saturation à 90% en air ambiant, quelques ronchi et crépitants diffus sans foyer auscultatoire net, et sans autre anomalie clinique franche par ailleurs.

Question 1

Parmi les examens suivants, le(s)quel(s) ont ou auraient dû être réalisés avant l'introduction de l'étanercept?

- A. Radiographie thoracique
- B. IGRA (Quantiféron*)
- C. Sérologie VHB
- D. Panoramique dentaire
- E. Sérologie varicelle

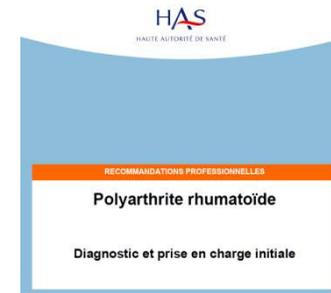
Question 1

Parmi les examens suivants, le(s)quel(s) ont ou auraient dû être réalisés avant l'introduction de l'etanercept?

- A. Radiographie thoracique
- B. IGRA (Quantiféron*)
- C. Sérologie VHB
- D. Panoramique dentaire
- E. Sérologie varicelle

Réponses A, B, C, D, E (même si pour que E soit intéressant aurait du être fait avant tout ttt immunosuppresseur)

Bilan recommandé avant instauration d'une biothérapie



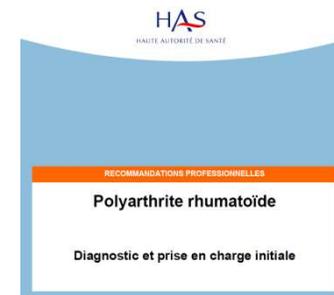
- **A l'interrogatoire**

- Mode de vie, profession, voyages, contagé
- Comorbidités, antécédents (notamment infectieux)
- Présence de matériel étranger
- Tabagisme

- **Paraclinique**

- Sérologie VHB, VHC, +/- les sérologies VIH, CMV, toxoplasmose, varicelle (si pas d'antécédent connu)
- En fonction du contexte : consultation dentiste, dermatologue, gynécologue
- Dépistage de la tuberculose latente
 - IGRA ou IDR
 - Thorax (F)

Bilan recommandé avant instauration d'une biothérapie



- **A l'interrogatoire**

- Mode de vie, profession, voyages, contagé
- Comorbidités, antécédents (notamment infectieux)
- Présence de matériel étranger
- Tabagisme

+ vérification/mise à jour du statut vaccinal
(personnel + familial)

- **Paraclinique**

- Sérologie VHB, VHC, +/- les sérologies VIH, CMV, toxoplasmose, varicelle (si pas d'antécédent connu)
- En fonction du contexte : consultation dentiste, dermatologue, gynécologue
- Dépistage de la tuberculose latente
 - IGRA ou IDR
 - Thorax (F)

Bilan recommandé avant instauration d'une biothérapie

- Les dents.... Et les gencives
- Portes d'entrée infectieuses
- PR favorise les maladies gingivales
- Maladies gingivales pourraient favoriser la PR ?
 - Présence dans la plaque dentaire de la Bactérie *Porphyromonas gingivalis* (PG)
 - PG aurait un effet de citrullination (augmentation de la production de PAD peptidyl arginine desiminase capable de citrulliner les protéines riches en arg)
 - Les protéines citrullinées antigéniques pourraient susciter la production d'anticorps correspondants



Question 2

Parmi les examens suivants, le(s)quel(s) réalisez-vous à ce stade ?

- A. Radiographie thoracique
- B. Scanner thoracique
- C. Hémocultures
- D. ECBC
- E. Lavage broncho-alvéolaire

Question 2

Parmi les examens suivants, le(s)quel(s) réalisez-vous à ce stade ?

- A. Radiographie thoracique
- B. Scanner thoracique
- C. Hémocultures
- D. ECBC
- E. Lavage broncho-alvéolaire

Réponses A, B ?, C, D,

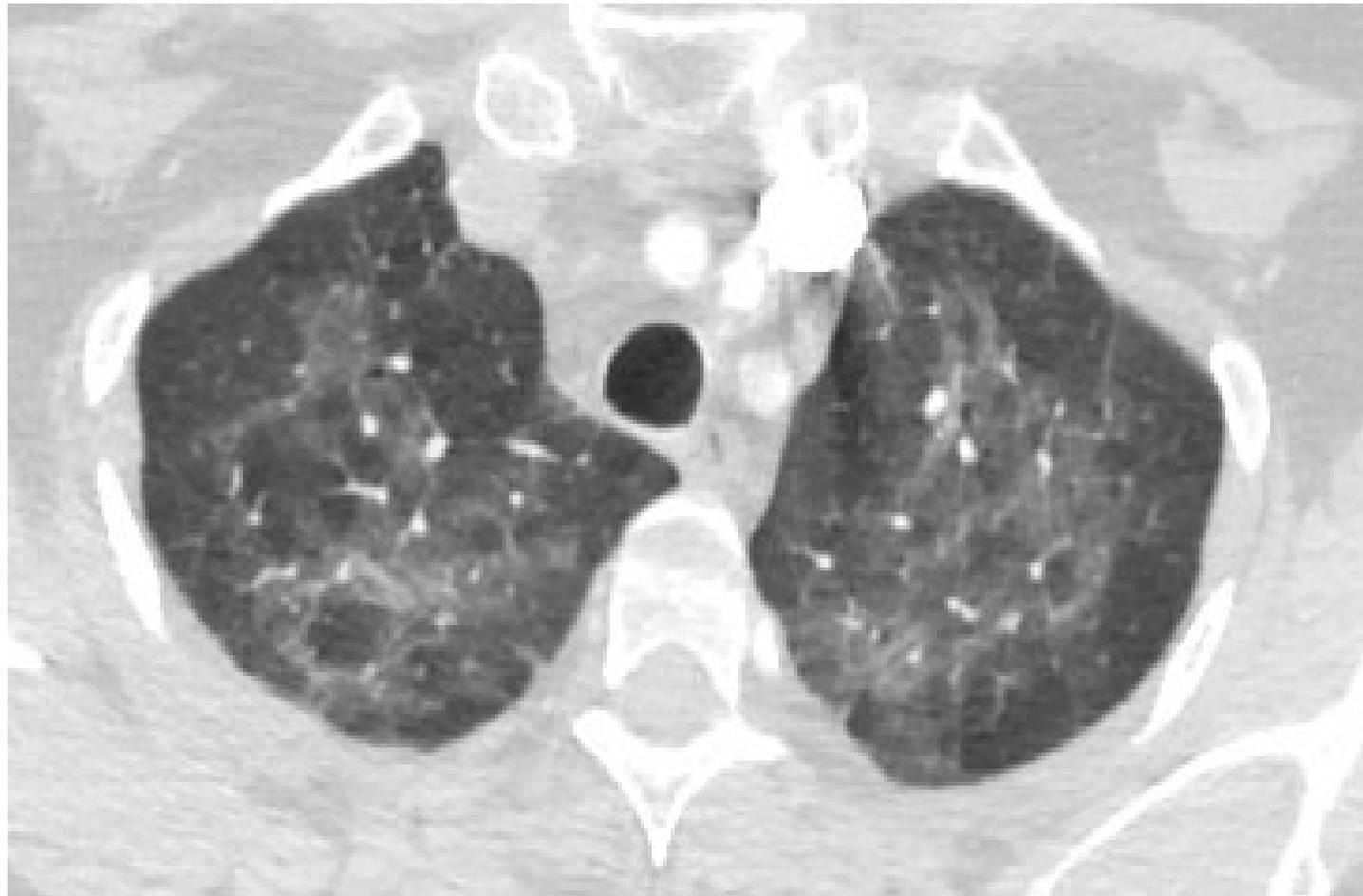
Cas clinique

La radiographie thoracique et le scanner thoracique sont les suivants :



Cas clinique

La radiographie thoracique et le scanner thoracique sont les suivants :



Cas clinique

La radiographie thoracique et le scanner thoracique sont les suivants :



Question 3

- Parmi les agents infectieux suivants, le(s)quel(s) suspectez-vous (entre autres)?
 - A. *Pneumocystis jirovecii*
 - B. *Streptococcus pneumoniae*
 - C. *Legionella pneumophila*
 - D. *Aspergillus fumigatus*
 - E. *Rhodococcus equi*
 - F. *Mycobacterium tuberculosis*

Question 3

- Parmi les agents infectieux suivants, le(s)quel(s) suspectez-vous (entre autres)?
 - A. *Pneumocystis jirovecii*
 - B. *Streptococcus pneumoniae*
 - C. *Legionella pneumophila*
 - D. *Aspergillus fumigatus*
 - E. *Rhodococcus equi*
 - F. *Mycobacterium tuberculosis*

Réponses A, C, (même si tout est possible ...)

Cas clinique

- Le bilan biologique initial est le suivant :
 - hémoglobine à 12 g/dl,
 - plaquettes à 390 000 éléments/mm³,
 - leucocytes à 6 600/mm³.
 - Syndrome inflammatoire biologique avec
 - fibrinogène à 7,7 g/dl,
 - CRP à 104 mg/l
 - procalcitonine à 0,3 ug/l.
 - Ionosang, fonction rénale, bilan hépatique et gaz du sang rassurants.

Question 4

- La patiente va être transférée dans le service de Maladies Infectieuses. Quelle est votre attitude thérapeutique initiale (QRM) ?
 - A. Cefotaxime en probabiliste
 - B. Levofloxacin en probabiliste
 - C. Cotrimoxazole en probabiliste
 - D. Voriconazole en probabiliste
 - E. Oseltamivir en probabiliste
 - F. Arrêt de la corticothérapie
 - G. Arrêt du leflunomide
 - H. Arrêt de l'etanercept

Question 4

- La patiente va être transférée dans le service de Maladies Infectieuses. Quelle est votre attitude thérapeutique initiale (QRM) ?
 - A. Cefotaxime en probabiliste
 - B. Levofloxacine en probabiliste
 - C. Cotrimoxazole en probabiliste
 - D. Voriconazole en probabiliste
 - E. Oseltamivir en probabiliste
 - F. Arrêt de la corticothérapie
 - G. Arrêt du leflunomide
 - H. Arrêt de l'etanercept

Réponses E (si contexte épidémique), G, H

Question 5

- Vous avez choisi de continuer la corticothérapie et d'arrêter le leflunomide et l'étanercept. Parmi les propositions suivantes sur l'étanercept, la(es)quelle(s) vous semble(nt) exacte(s)?
 - A. Le risque infectieux (en particulier au niveau pulmonaire) est majoré par la prise d'étanercept
 - B. L'évolution d'une infection est impactée négativement par la prise d'étanercept
 - C. Le risque infectieux associé à la corticothérapie est minime comparé à celui de l'étanercept
 - D. Il fallait arrêter l'étanercept car il existait un risque important de réactivation tuberculeuse
 - E. Même si on arrête l'étanercept, l'impact potentiellement délétère sur le plan infectieux va perdurer plusieurs jours au minimum

Question 5

- Vous avez choisi de continuer la corticothérapie et d'arrêter le leflunomide et l'étanercept. Parmi les propositions suivantes sur l'étanercept, la(es)quelle(s) vous semble(nt) exacte(s)?
 - A. Le risque infectieux (en particulier au niveau pulmonaire) est majoré par la prise d'étanercept
 - B. L'évolution d'une infection est impactée négativement par la prise d'étanercept
 - C. Le risque infectieux associé à la corticothérapie est minime comparé à celui de l'étanercept
 - D. Il fallait arrêter l'étanercept car il existait un risque important de réactivation tuberculeuse
 - E. Même si on arrête l'étanercept, l'impact potentiellement délétère sur le plan infectieux va perdurer plusieurs jours au minimum

Réponses A, B, E

Cas clinique

- La patiente a été transférée dans le service de Maladies Infectieuses.
- Les hémocultures sont pour l'instant stériles, l'ECBC montre une flore polymorphe, les antigénuries Legionella et pneumocoque sont négatives, le beta-D-glucane et le galactomannane sériques sont négatifs. La sérologie VIH est négative. La recherche de virus respiratoires sur prélèvement naso-pharyngés est négative (IF et PCR).
- Un lavage broncho-avéolaire est rapidement réalisé. Il existe une hypercellularité avec une prédominance lymphocytaire. Il n'est pas objectivé de bactéries, de bacilles acido-alcool-résistants, ou de pneumocystis à l'examen direct. Le laboratoire a cependant réalisé une PCR pneumocystis qui est positive.

Question 6

- Quelle est votre attitude thérapeutique à ce stade (QRM) ?
 - A. Oxygénothérapie
 - B. Amoxicilline-acide clavulanique
 - C. Levofloxacine
 - D. Cotrimoxazole
 - E. Atovaquone
 - F. Oseltamivir
 - G. Reprise du leflunomide
 - H. Reprise de l'etanercept

Question 6

- Quelle est votre attitude thérapeutique à ce stade (QRM) ?
 - A. Oxygénothérapie
 - B. Amoxicilline-acide clavulanique
 - C. Levofloxacine
 - D. Cotrimoxazole
 - E. Atovaquone
 - F. Oseltamivir
 - G. Reprise du leflunomide
 - H. Reprise de l'etanercept

Réponses fausses = D F G H réponses justes A + ... E ?

Cas clinique

- Après deux semaines de prise en charge associant traitement symptomatique, amoxicilline-acide clavulanique et atovaquone, associés à une corticothérapie à la dose de 30 mg/jour sans reprise de l'étanercept et du leflunomide, l'évolution est favorable avec obtention rapide d'une apyrexie, nette amélioration de la dyspnée et des anomalies radiologiques.
- Les hémocultures et la culture du LBA (bactériennes et fongiques) sont stériles, la recherche de virus dans le LBA est également négative, la sérologie *Legionella* est négative.
- La PAR semble stable. Le rhumatologue veut néanmoins réadapter son traitement de fond et vous demande votre avis sur certains points.

PCP = quel risque?

Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations

Shunsuke Mori¹ and Mineharu Sugimoto²

CLINICAL MEDICINE INSIGHTS: CIRCULATORY, RESPIRATORY AND PULMONARY MEDICINE 2015;9(S1)

Table 1. Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in RA patients during biological antirheumatic therapy in Japan.

DRUGS	MECHANISMS OF ACTION	PCP PREVALENCE NUMBER (%)	MORTALITY NUMBER (%)
Infliximab	TNF α inhibitor (anti-TNF α antibody)	188 (0.3)	19 (10.1)
Etanercept	TNF α inhibitor (soluble TNF receptor)	81 (0.1)	15 (18.5)
Adalimumab	TNF α inhibitor (anti-TNF α antibody)	54 (0.3)	10 (18.5)
Tocilizumab	Anti-IL-6 receptor antibody	14 (0.2)	2 (14.3)
Abatacept	T-cell signaling inhibitor	9 (0.1)	2 (22.2)

Question 7

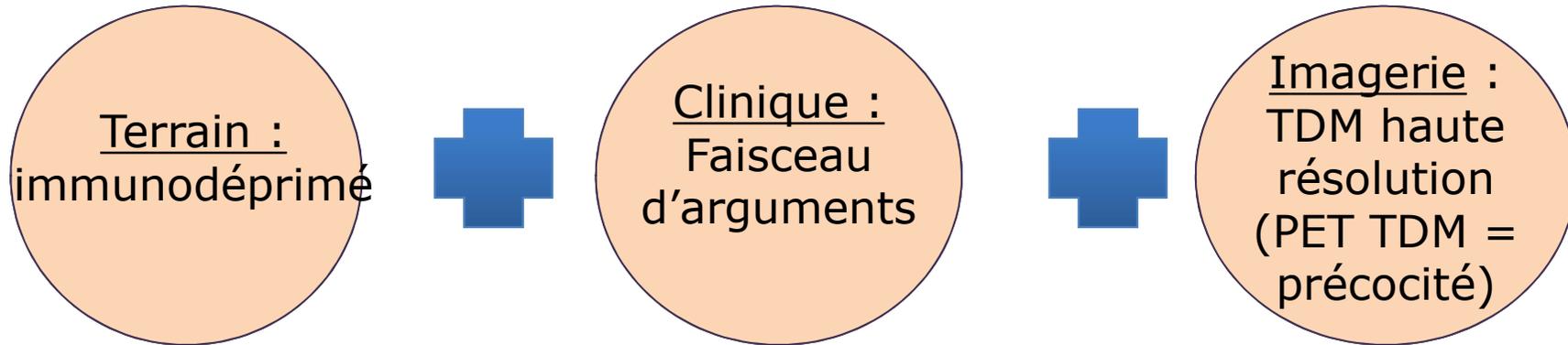
- Parmi les propositions suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) adaptée(s) et raisonnable(s) ?
 - A. Prophylaxie secondaire anti-pneumocystis en relais du traitement d'attaque
 - B. Vaccination antipneumococcique (vaccin conjugué suivi par vaccin polysidique)
 - C. Vaccination antigrippale annuelle
 - D. Vaccination varicelle
 - E. Ne pas réintroduire l'éta nercept
 - F. Ne pas réintroduire le leflunomide

Question 7

- Parmi les propositions suivantes, la(es)quelle(s) vous semble(nt) adaptée(s) et raisonnable(s) ?
 - A. Prophylaxie secondaire anti-pneumocystis en relais du traitement d'attaque
 - B. Vaccination antipneumococcique (vaccin conjugué suivi par vaccin polysidique)
 - C. Vaccination antigrippale annuelle
 - D. Vaccination varicelle
 - E. Ne pas réintroduire l'etanercept
 - F. Ne pas réintroduire le leflunomide

Réponses A, B, C, F (E responsabilité infectieuse mais pas forcément médicamenteuse compte tenu de l'apparition rapide des signes – au contraire de F car possible pneumonie au leflunomide)

PCP: comment faire le diagnostic ?



Microbiologie :

- *LBA > crachat (pas de validation des crachats dans les études)
- *PCR quantitative (mais pas de reco sur le cut off)
- *b D glucanes (> 500 pg/mL selon les équipes)

Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014

L. Cooley,¹ C. Dendle,^{2,3} J. Wolf,^{4,5} B. W. Teh,⁶ S. C. Chen,^{7,8,9} C. Boutlis^{10,11} and K. A. Thursky^{4,12}

PCP: comment faire le diagnostic ?

si examen direct négatif...

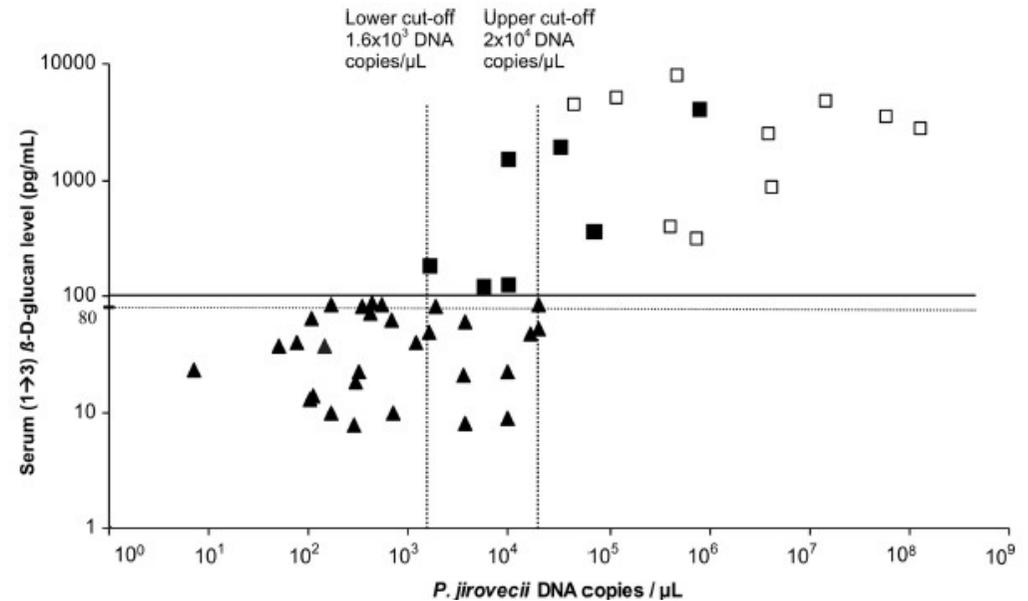
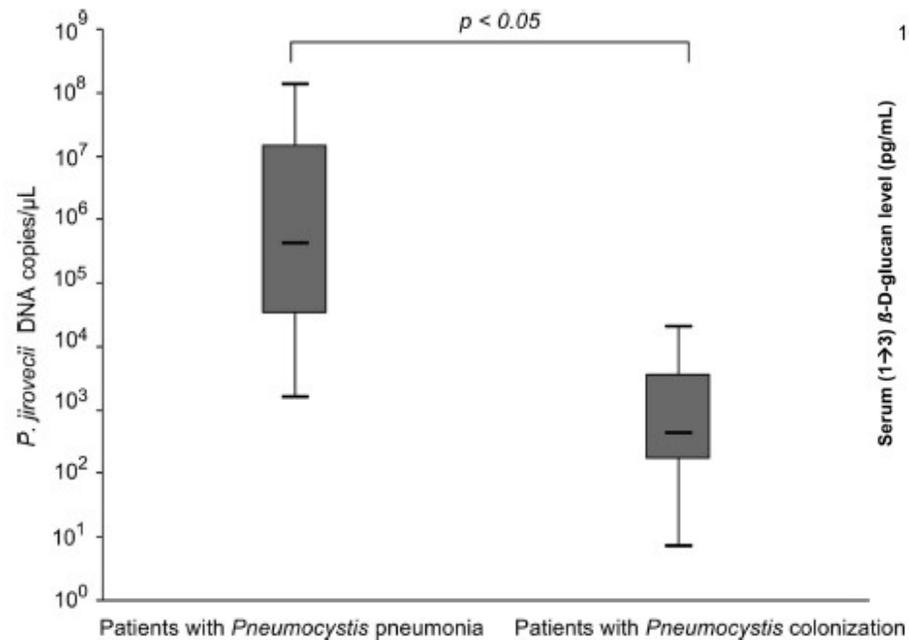
Combined Quantification of Pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and Serum (1→3)-β-D-Glucan for Differential Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia and *Pneumocystis* Colonization

Céline Damiani,^{a,b} Solène Le Gal,^{c,d} Cécilia Da Costa,^a Michèle Virmaux,^{c,d} Gilles Nevez,^{c,d} Anne Totet^{a,b}

Journal of Clinical Microbiology p. 3380–3388

October 2013 Volume 51 Number 10

PCR + beta-D Glucane



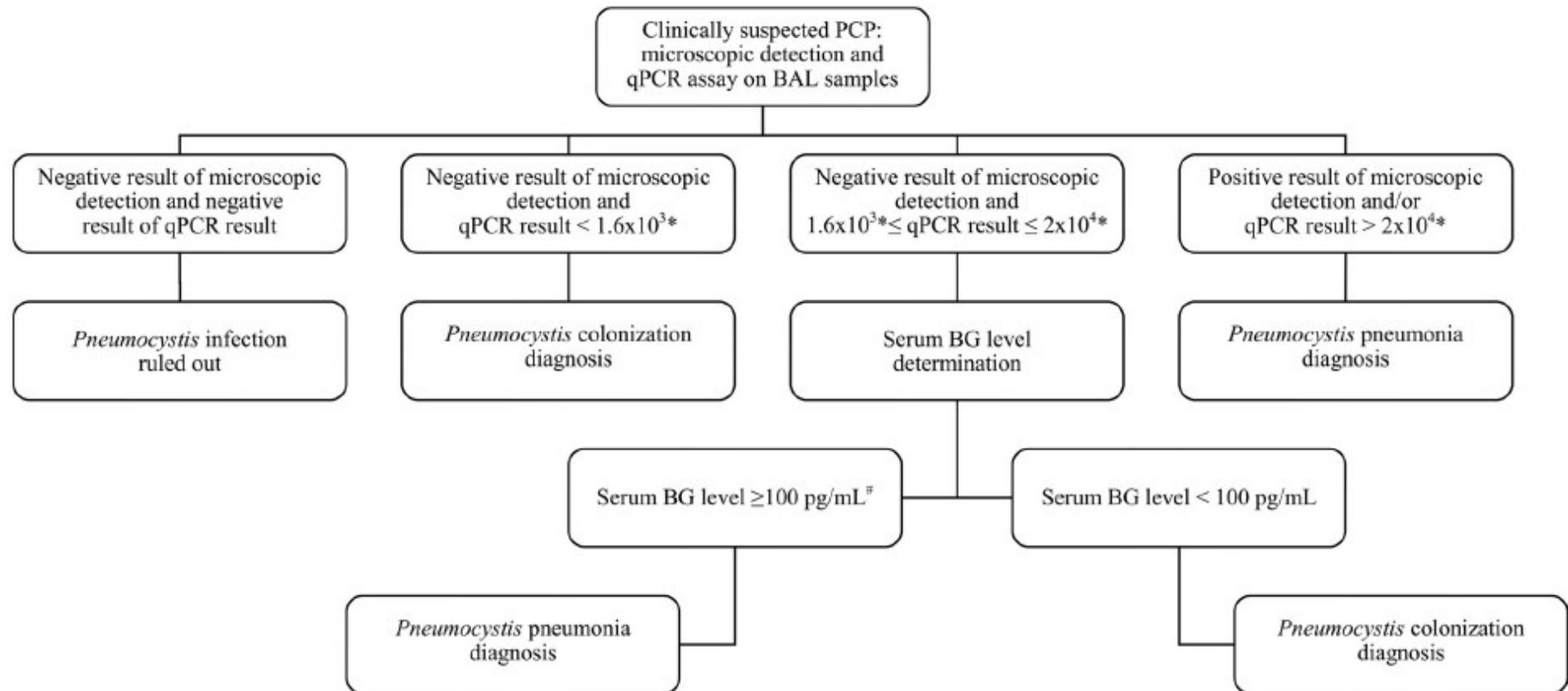
PCP: comment faire le diagnostic ?

Combined Quantification of Pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and Serum (1→3)-β-D-Glucan for Differential Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia and *Pneumocystis* Colonization

Céline Damiani,^{a,b} Solène Le Gal,^{c,d} Cécilia Da Costa,^a Michèle Virmaux,^{c,d} Gilles Nevez,^{c,d} Anne Totet^{a,b}

Journal of Clinical Microbiology p. 3380–3388

October 2013 Volume 51 Number 10

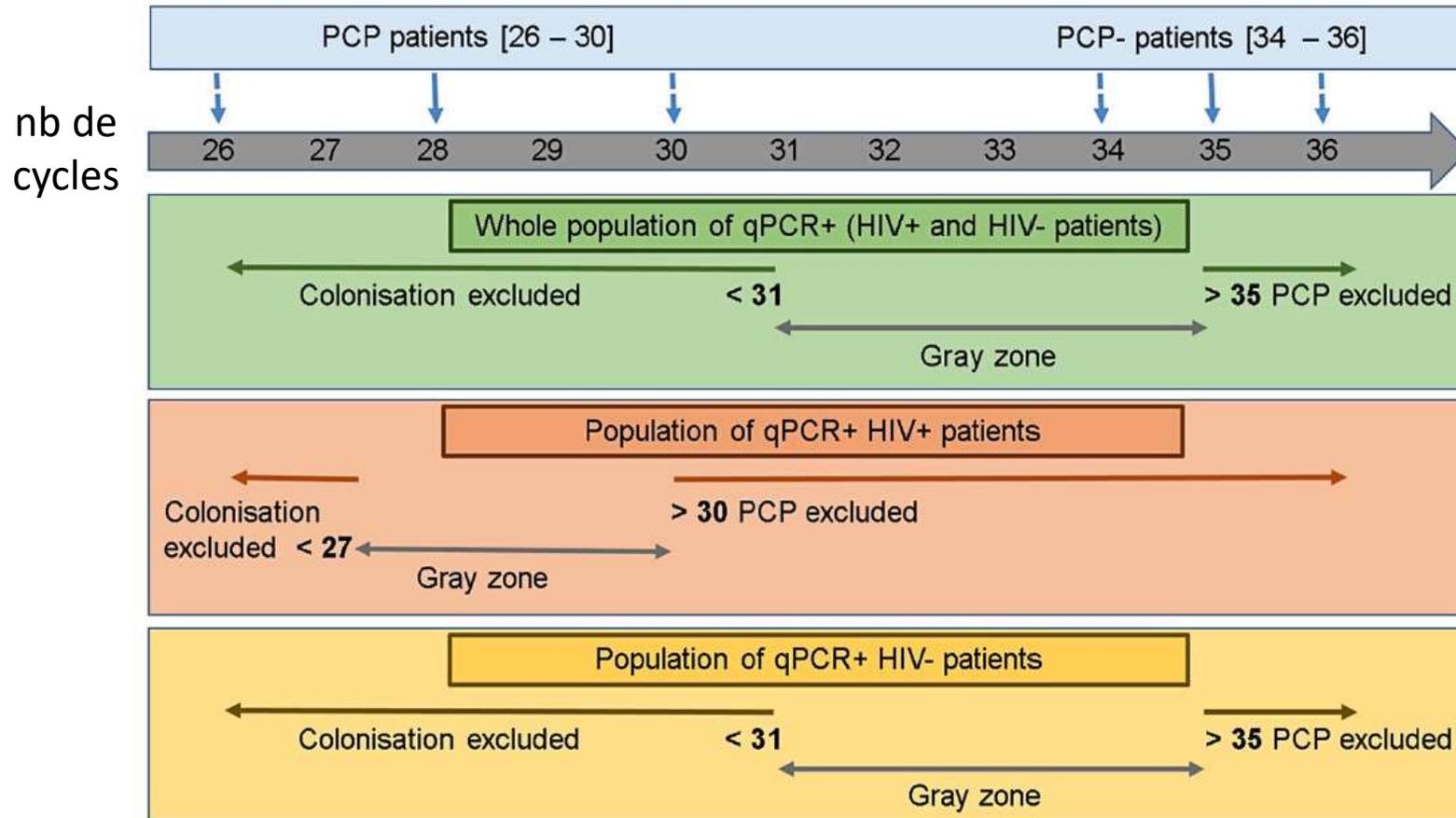


PCP: comment faire le diagnostic ?

Detection of *Pneumocystis jirovecii* by Quantitative PCR To Differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients

June 2016 Volume 54 Number 6

T. Fauchier,^a L. Hasseine,^a M. Gari-Toussaint,^a V. Casanova,^b P. M. Marty,^{a,c,d} C. Pomares^{a,c,d}



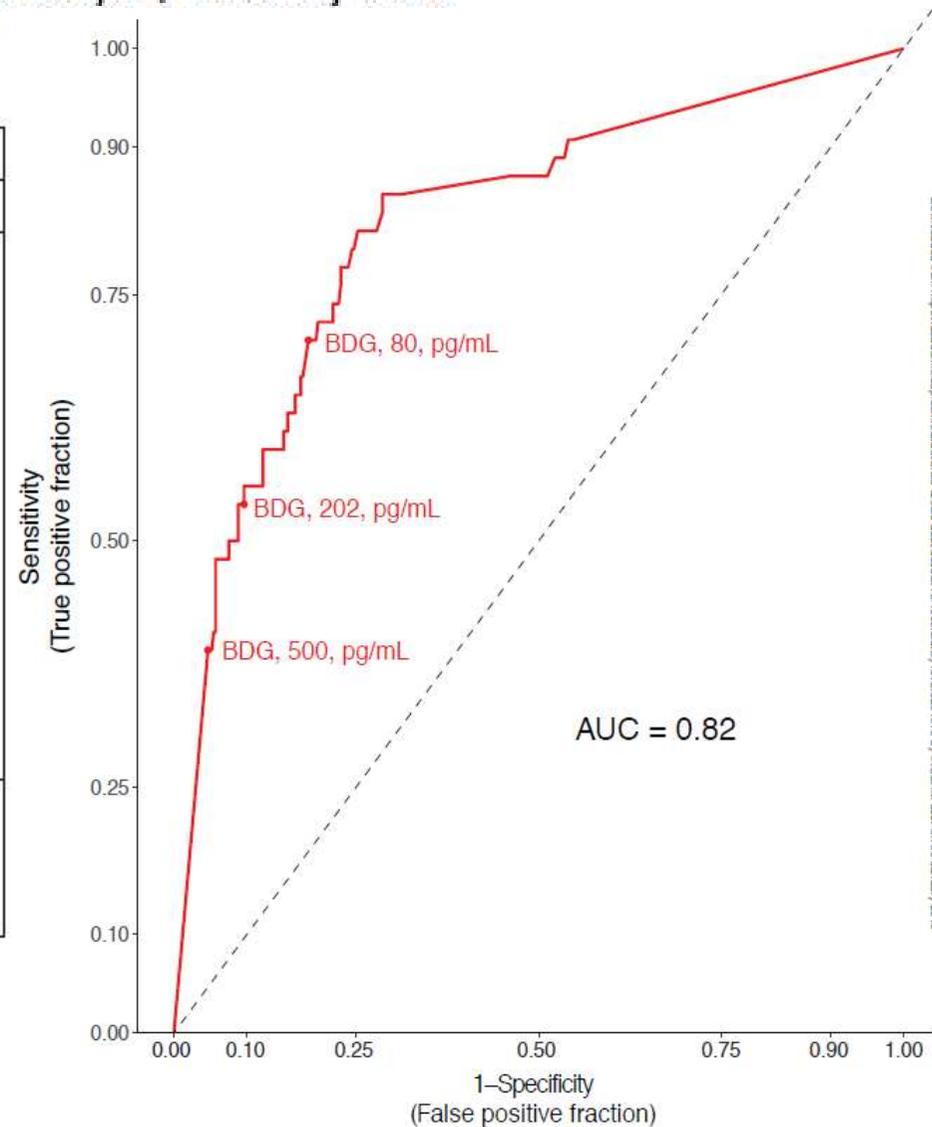
Clinical Performance of (1,3) Beta-D-Glucan for the diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia in cancer patients tested with PCP PCR

CID 2019 *in press*

Sejal Morjaria^{1,5}, John Frame², Alexandra Franco-Garcia¹, Alexander Geyer^{3,5}, Mini Kamboj^{1,5} and N. Esther Babady^{1,4}

Table 1: Definitions				
INFECTION	DEFINITE	PROBABLE	POSSIBLE	NOT PCP
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP)	<ol style="list-style-type: none"> Suggestive respiratory symptoms^a AND: PCP PCR^b detected in BAL^c and/or BW^d AND: Documented PCP in histopathology AND/OR: Documented PCP in GMS^e cytology AND/OR: Documented PCP in DFA^f 	<ol style="list-style-type: none"> Compatible risk factors with clinical presentation^a AND: PCP PCR^b detected in BAL^c and/or BW^d 	<ol style="list-style-type: none"> Nonspecific clinical presentation without predisposing risk factors AND: PCP PCR^b detected in BAL^c and/or BW^d 	<ol style="list-style-type: none"> Negative histopathology/cytology/PCP PCR^b with or without an established alternate diagnosis.

^a Shortness of breath, dyspnea on exertion, increased O₂ requirements, dry or productive cough, hemoptysis.
^b Polymerase chain reaction
^c Bronchoalveolar lavage
^d Bronchial washing
^e Gomori methenamine silver stain
^f Direct fluorescent antibody

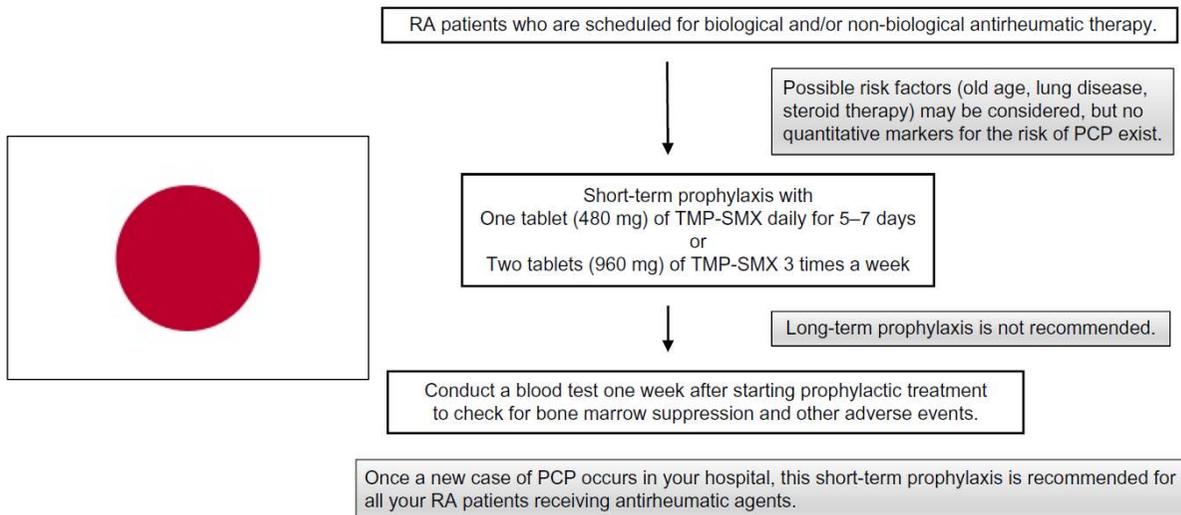


PCP: prophylaxie or not prophylaxie? primaire...

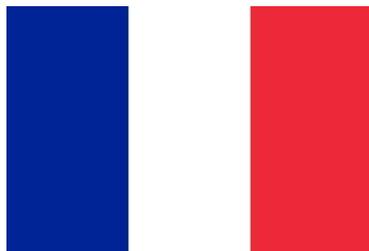
Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations

Shunsuke Mori¹ and Mineharu Sugimoto²

CLINICAL MEDICINE INSIGHTS: CIRCULATORY, RESPIRATORY AND PULMONARY MEDICINE 2015;9(S1)



The Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare Study Group recommended the use of TMP-SMX or pentamidine as a prophylactic against PCP for patients with inflammatory rheumatic diseases over the age of 50 receiving corticosteroids equivalent to 1.2 mg/kg/day of prednisolone or more, those receiving corticosteroids equivalent to 0.8 mg/kg/day of prednisolone or more along with immunosuppressive agents, or those whose peripheral lymphocyte counts are $<500/\mu\text{L}$ during immunosuppressive therapy.¹⁰



Plutôt non - sauf si associé à des facteurs de risque de pneumocystose comme une lymphopénie profonde, un âge avancé ou une dénutrition importante. +/- corticothérapie à forte dose

Quels diagnostics alternes?

Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review

Camille Roubille, MD^a, Boulos Haraoui, MD, FRCPC^{b,c,*}

[Seminars in Arthritis and Rheumatism 43 \(2014\) 613–626](#)

Reference	TNFi drug	n	Age	Male	Smoking status	RA-ILD	Concomitant DMARDS	Onset delay	Symptoms	Chest Rx	CT scan	Histology	Outcome	Treatment
Quintos-Macasa and Quinet [67]	ETN 25 mg bw	1	56	0	?	0	LEF	11 months	Acute dyspnea and cough	Bilateral perihilar alveolar filling defects	Bilateral GGO	NA	Improved	Stop LEF and ETN

Results: The literature search identified 32 articles for MTX, 12 for LEF (resulting in 34 case reports), 3 for gold, 1 for AZA, 4 for SSZ, 27 for TNFi (resulting in 31 case reports), 3 for RTX, 5 for TCZ (resulting in 8 case reports), and 1 for ABA. No case was found for HCQ or anakinra. Common points are noted between LEF- and TNFi-related ILD in RA: ILD is a rare severe adverse event, mostly occurs within the first 20 weeks after initiation of therapy, causes dyspnea mostly in older patients, and can be fatal.