

# Polyarthrite rhumatoïde et infection

## *Infection and rheumatoid arthritis*

Hasna Hassikou, Somaya Safi, Fatima Tabache, Mohamed Baaj, Larbi Hadri  
Service de Médecine interne, Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès

**Résumé.** De nombreuses études ont rapporté les complications infectieuses survenant au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces travaux ont donné l'impression générale que les traitements utilisés étaient directement responsables d'une augmentation du risque infectieux chez ces patients. Cependant, il reste important de définir le risque infectieux éventuel de la maladie en elle-même.

Rev Mar Rhum 2012;19:24-26.

### MOTS CLÉS

*Glucocorticoïdes,  
Infections bactériennes  
opportunistes,  
Biothérapies*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, responsable à long terme d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité dont une grande part est due à une augmentation du risque infectieux puisque celui-ci est 2 à 4 fois plus élevé chez les sujets atteints de PR par rapport à la population générale [1,2]. Ainsi, les patients atteints de PR sont particulièrement exposés aux infections bactériennes et opportunistes.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

#### Les causes

Les raisons de l'augmentation du risque infectieux sont liées d'une part aux troubles du système immunitaire causés par la maladie et aux traitements immunosuppresseurs qui augmentent considérablement ce risque en diminuant les défenses de l'organisme [3].

#### La fréquence

La cohorte longitudinale rétrospective de Rochester [4] avait pour objectif de comparer la fréquence des infections chez les patients atteints de PR diagnostiquée entre 1955 et 1994 par rapport à un groupe de patient non atteint de PR. Les caractéristiques des deux groupes figurent

dans le tableau I. La majorité des patients dans les deux groupes (73,1 %) sont de sexe féminin, certains facteurs favorisant les infections tels que : diabète, maladies pulmonaires chroniques et la leucopénie sont similaires dans les deux groupes. En revanche, les sujets atteints de PR fument davantage et sont plus exposés aux corticoïdes. Ce travail montre une augmentation significative de l'incidence des infections dans le groupe PR (19,64/100 patients/an versus 12,87/100 patients/an), ainsi qu'une augmentation de l'incidence des infections sévères nécessitant une hospitalisation dans le même groupe (9,57/100 patients/an versus 5,09/100 patients/an).

#### Les facteurs prédictifs

Identifier les facteurs prédictifs d'augmentation du risque infectieux chez les patients atteints de PR constituera certainement le premier pas vers la réduction de la fréquence des infections et permettra également d'identifier les patients à risques sévères nécessitant une stratégie préventive.

En analysant les données des 609 patients atteints de PR inclus dans la cohorte Rochester, plusieurs facteurs augmentant le risque infectieux de façon significative ont été identifiés [5]. Il s'agit de l'âge, de certaines comorbidités incluant les maladies pulmonaires chroniques, les leucopénies, le diabète et l'alcoolisme. D'autres facteurs sont liés à l'activité de la maladie comportant les manifestations extra-articulaires, les nodules rhumatoïdes, le facteur rhumatoïde, le syndrome inflammatoire et la réduction de la capacité fonctionnelle jugés sur les critères de Steinbrocker. Le lien entre la sévérité de la PR et l'augmentation du risque infectieux résulte de l'immobilité causée par les dommages articulaires, la présence d'un état cutané déficitaire et la chirurgie orthopédique prédisposant aux infections

**TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DANS LES DEUX GROUPES DE L'ÉTUDE ROCHESTER [4]**

VARIABLE	INCIDENCE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PR	INCIDENCE CHEZ LES PATIENTS NON ATTEINTS DE PR
SEXE FÉMININ	445 (73,1)	445 (73,1)
TABAGISME	317 (55,2)	273 (46,4)
DIABÈTE	25 (4,1)	35 (5,7)
MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE	67 (11)	62 (10,2)
ALCOOLISME	13 (2,1)	20 (3,3)
LEUCOPÉNIE	3 (0,5)	1 (0,2)
CORTICOSTÉROÏDES	65 (10,7)	3 (0,5)

cutanées et articulaires [4]. Parmi les médicaments utilisés pour le traitement de la PR, les glucocorticoïdes constituent le principal facteur de risque infectieux sans pour autant innocenter certains traitements de fond. La dose de corticoïdes associée au risque infectieux n'est pas connue, toutefois le risque existe même pour les faibles doses (5 mg/j) [6]. Une étude comparant 112 patients atteints de PR traités par glucocorticoïdes à un groupe de PR non traités par glucocorticoïdes a montré que le risque infectieux est plus élevé dans le groupe recevant les corticoïdes avec un RR à 8 ([95% IC 1-64], P 0,05) [7]. De même, une seconde étude [2] a montré que les PR traités par glucocorticoïdes développent plus d'infections que les PR qui n'en reçoivent pas (38 % versus 21 % ; P 0,05). Le risque infectieux imputable aux corticoïdes paraît plus élevé qu'avec les agents biologiques, ce qui doit inciter le clinicien à changer de traitement de fond quand il est inefficace et de diminuer, voire arrêter les glucocorticoïdes.

### Score et type d'infection

Le risque infectieux au cours de la PR est d'autant plus élevé que le patient a plusieurs des facteurs de risque cités ci-dessus. Ainsi selon Franklin et coll. [1], un patient cumulant trois facteurs de risque a un risque relatif élevé d'infections (Voir Tableau II). Les infections intéressent tous les sites avec une fréquence élevée pour les infections ostéo-articulaires (arthrites septiques RR : 10,63 [95% IC : 6,12-73,71] ; ostéomyélites RR : 10,63 [95% IC : 3,39-126,81]) et les infections cutanées et des tissus mous RR : 3,28 [95% IC : 2,67-4,07] [2].

### Immunomodulateurs et risque infectieux

- De nombreuses études rétrospectives ont rapporté les complications des traitements conventionnelles de la classe des médicaments cytotoxiques (méthotrexate, cyclophosphamide, azathioprine et ciclosporine) chez des patients souffrant de PR. Il s'agissait en premier d'arthrites septiques et de bronchopneumonies. Ces publications ont donné l'impression générale que ces traitements étaient directement responsables d'une augmentation du risque infectieux des patients atteints de PR. Ceci n'était pas en soi surprenant puisque chacun de ces médicaments interfère avec la réponse immunitaire et augmente le risque infectieux quand il est utilisé à des doses plus importantes comme en oncologie ou lors des transplantations. Une large étude rétrospective [8] incluant 23733 patients atteints de PR suivis entre 1980 et 2003 s'est intéressée au calcul du risque infectieux des différents DMARDs (Voir Tableau III), a montré que le risque d'infection sévère est plus élevé avec le cyclophosphamide (CYCL) qu'avec le méthotrexate (MTX) ou la biothérapie. Le méthotrexate aux doses utilisées au cours de la PR entraîne une augmentation modérée de la fréquence des infections (62 % versus 47 %) [3], le site d'infection était essentiellement la peau et le tractus respiratoire. En effet, le méthotrexate même à faible dose peut induire des neutropénies favorisant indirectement les infections.
- Concernant la biothérapie, nous connaissons désormais le risque infectieux potentiellement sévère liées à l'utilisation des antiTNF $\alpha$  et la plus fréquente et sérieuse en est la tuberculose puisque le relarguage du TNF $\alpha$  est primordial pour la réponse aux infections mycobactériennes (il augmente la capacité des

**TABLEAU II : RISQUE D'INFECTIONS SÉVÈRES EN FONCTION DU SCORE DE RISQUE**

VARIABLE	RISQUE RELATIF
0	1
1	1,6 (0,9-2,6)
2	3,5 (1,9-6,3)
3	7,4 (3,3-16,8)
<b>TOTAL</b>	<b>1,9 (1,5-2,5)</b>

macrophages à phagocyter les mycobactéries et les tuer, stimule la formation du granulome ; ce qui permet la séquestration des mycobactéries et empêche leur dissémination) [9]. Le risque est plus élevé au cours des six premiers mois suggérant plutôt une réactivation d'une tuberculose latente. Il s'agit de tuberculose avec présentation clinique le plus souvent atypique : extrapulmonaire  $\geq 50$  % et disséminée 25 % des cas. La prévalence des cas de tuberculose semble plus élevée sous infliximab par rapport à l'éta nercept (47,6 % versus 20,7 %) [10]. La raison n'est pas encore totalement élucidée. Les hypothèses avancées sont d'une part le mode d'action différent des deux molécules ; l'infliximab étant une Ig G anti TNF $\alpha$ , il peut se fixer sur le TNF $\alpha$  mb et provoquer ainsi la lyse des cellules entrant dans la formation du granulome entraînant la réactivation de la tuberculose, d'autre part le niveau d'inhibition du TNF $\alpha$  est plus important avec l'infliximab.

- Récemment de nouveaux traitements biologiques ont été proposés pour le traitement des PR résistants aux antiTNF $\alpha$ . Nous ne disposons pas actuellement de l'expérience acquise avec les anti TNF $\alpha$ , toutefois la prudence reste de mise quand à leur risque infectieux potentiels.

### Le rituximab

Le rituximab (RTX) (Mabthera®) est un anticorps monoclonal anti CD20 qui induit une déplétion prolongée en lymphocytes B. Les essais cliniques étudiant le rituximab dans la PR retrouve des complications infectieuses chez 35 à 41 % des cas. Une étude randomisant 161 patients sous RTX en association avec MTX ou CYCL a noté une augmentation du risque infectieux dans le groupe ayant reçu RTX en association avec le CYCL. Il s'agissait d'infections bactériennes sévères incluant deux arthrites et une bactériémie à staphylococcus aureus et une bronchopneumonie à Pseudomonas aeruginosa [11].

### L'anakinra

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste compétitif du récepteur de l'interleukin1. Une méta analyse randomisée contre placebo comparant le risque infectieux chez les patients recevant l'anakinra à faible dose et forte dose >100 mg/j a noté une augmentation du risque infectieux dans le groupe recevant de forte dose [RR : 9,63 ; 95% IC : 1,3-70,91 versus RR : 3,40 ; 95% IC : 1,11-10,46] [12]. Il s'agissait essentiellement d'infections bactériennes broncho-pulmonaires.



**TABLEAU III : RISQUE RELATIF D'INFECTIONS AVEC QUELQUES TRAITEMENTS UTILISÉS DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

<b>CYCLOPHOSPHAMIDE</b>	RR : 3,62 IC 95% [2,28-2,85]
<b>GLUCOCORTICOÏDES</b>	RR : 2,56 IC 95% [2,95-2,85]
<b>AZATHIOPRINE</b>	RR : 1,52 IC 95% [1,18-1,97]
<b>MÉTHOTREXATE</b>	RR : 1,16 IC 95% [1,02-1,33]
<b>ANTI TNF<math>\alpha</math></b>	RR : 1,21 IC 95% [1,02-1,45]

#### Le CTLA4 IG

Le CTLA4 IG (Abatacept®) est une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de l'antigène 4 des lymphocytes cytotoxiques et le fragment Fc des Ig G1. Cette protéine bloque l'activité des lymphocytes T et semble prometteuse, également chez les patients ne répondant pas favorablement aux antagonistes du TNF $\alpha$ , sans pour autant augmenter le risque infectieux comme l'atteste les résultats de l'analyse statistique des 12 études contrôlées randomisées rapportant des infections sévères sous biothérapie dans la PR [12].

#### CONCLUSION

Les patients atteints de PR ont un risque élevé d'infections. Ce risque est associé à l'activité de la maladie, aux comorbidités et aux traitements immunosuppresseurs essentiellement les glucocorticoïdes. De fait, l'infection au cours de la PR devra être systématiquement recherchée car elle peut être grave et augmenter la morbidité et la mortalité. ■

#### Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

#### RÉFÉRENCES ■

- [1] Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.
- [2] Van Albeda-kuipers GA, Linthorst J, Petters AJ et al. Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. *Arthritis and Rheumatism* 1988;31:667-71.
- [3] Mc Lean Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis risk what is the evidence? *Rheumatology* 2009;48:867-71.
- [4] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, Michael O'fallon W, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population-based study. *Arthritis and Rheum* 2002;46:2287-93.
- [5] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, Michael O'fallon W, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum* 2002;46:2294-300.
- [6] Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:387-93.
- [7] Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
- [8] Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Antirheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1157-60.
- [9] Gardam AM, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet* 2003;361:140-55.
- [10] Salvana T, Cooper GS, Salata RA. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: An emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infection* 2007;55:484-7.
- [11] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- [12] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Clinical and epidemiological research. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatment for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.