

## SOMMAIRE

Biothérapies et gestion  
du risque infectieux  
au quotidien par  
le pédiatre en ville

Biothérapie, rappel sur le système immunitaire .....	1
Gestion affections intercurrentes .....	3
Prévention du risque infectieux : la vaccination .....	4
Conclusion.....	8

Directeur de la publication :  
Dr Brigitte Virey

Rédacteur en chef :  
Dr Liliane Cret

Composition et Impression :  
Vassel Graphique  
Bd des Droits de l'Homme  
BP 58 - 69672 Bron cedex  
www.vasselgraphique.com

Édité par  
l'Association Française  
de Pédiatrie Ambulatoire - AFPA

# Biothérapies et gestion du risque infectieux au quotidien par le pédiatre en ville

Les biothérapies sont des traitements ciblés, utilisés depuis 25 ans. Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de l'ensemble des affections inflammatoires. L'utilisation de ces thérapeutiques n'a été rendue possible que par une tolérance sur le moyen terme globalement satisfaisante. Leur utilisation est de plus en plus large, d'autant plus que les formes galéniques des biothérapies permettent aujourd'hui une gestion en ambulatoire. Cependant, ces traitements peuvent aussi être à l'origine d'événements indésirables, infectieux en particulier. Ainsi, l'introduction d'une biothérapie nécessite-t-elle de s'assurer de la bonne compréhension par l'enfant et de ses parents de la conduite du traitement. Pour le médecin de proximité, il est important non seulement de savoir réagir en cas de survenue d'événements indésirables, mais également de les prévenir. Pour les biothérapies, le principal risque à prendre en considération est le risque infectieux.

Cette gestion passe par l'information et l'éducation de l'enfant ainsi que de ses parents en cas de survenue de fièvre, d'une part ; elle repose d'autre part, sur une attitude préventive adaptée et notamment une bonne utilisation des vaccins disponibles. Au cours de cette revue, nous essayons de fournir au pédiatre de proximité des conduites à tenir pratiques de gestion des biothérapies.

## Biothérapie, rappel sur

### le système immunitaire

*Un agent biologique ou biothérapie est un agent thérapeutique qui bloque ou module l'action d'un facteur soluble (une cytokine impliquée dans la réponse immune et la réaction inflammatoire), d'un récepteur cellulaire ou soluble (de ces cytokines), d'une molécule qui régule l'activation des lymphocytes (exemple : les molécules impliquées dans la costimulation ou second message d'activation*

*cellulaire), ou d'une molécule de la surface lymphocytaire (exemple : la molécule CD20 exprimée par le lymphocyte B).*

### Mode d'action des biothérapies

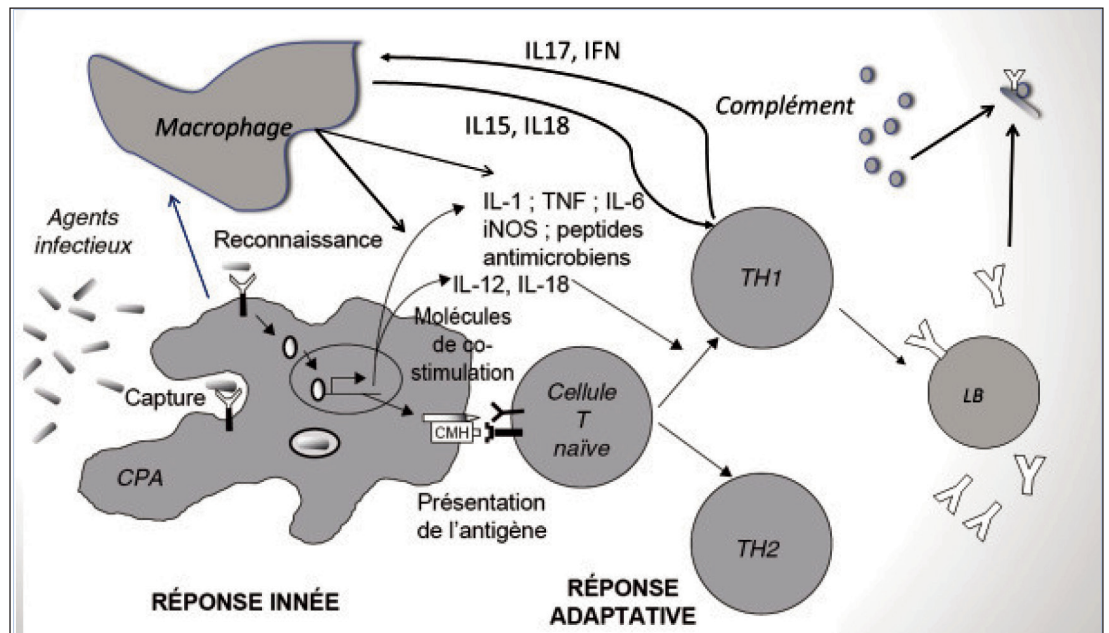
Les biothérapies ont une action ciblée sur un ou plusieurs composants du système immunitaire. La figure page 2, schématise les acteurs cellulaires et cytokiniques de la réponse immunitaire. Chaque biothérapie va avoir une action ciblée dans cette réponse immunitaire et risque par conséquence d'entraver la voie immunitaire subséquente. Par exemple l'administration d'un inhibiteur du TNF ou de l'interleukine 1 va entraver la voie TH1 et par conséquent diminuer l'efficacité de la production d'anticorps spécifiques, alors que le rituximab, agent qui détruit tous les lymphocytes B va inhiber complètement la synthèse de nouveaux anticorps.

### Quels sont les patients qui peuvent bénéficier d'une biothérapie ?

La première utilisation de biothérapie date de 1994 avec l'utilisation de l'infliximab, anti TNF alpha (anti-TNF $\alpha$ ), dans la polyarthrite rhumatoïde. À l'heure actuelle, en pédiatrie, les biothérapies concernent des patients suivis pour maladies auto-immunes : arthrite juvénile idiopathique (AJI), maladie Inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) à savoir maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, syndrome néphrotique sévère, syndrome hémolytique et urémique atypique, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune sévère. Les biothérapies sont également utilisées chez des enfants suivis pour maladies auto-inflammatoires : fièvre méditerranéenne familiale (FMF), Tumeur Necrosis Receptor Associated Periodic Syndrom (TRAPS), cryopyrinopathies (CAPS), déficit en mévalonate kinase (MKD), syndrome de Kawasaki résistant.

Glory Dingulu,  
Véronique Hentgen,  
pédiatres,  
CH A. Mignot,  
Versailles.  
Centre  
de Référence  
des Maladies  
Auto-  
Inflammatoires  
et de l'Amylose  
inflammatoire  
CEREMAIA  
177 rue  
de Versailles  
78150 Le Chesnay





La nomenclature des biothérapies est codifiée, ce qui permet de les reconnaître grâce à leur dénomination internationale commune. Le plus souvent il s'agit d'anticorps monoclonaux ; dans ce cas, la terminaison du nom de la biothérapie (en DCI) se fait avec le suffixe **-mab** (**m**onoclonal **a**nti **b**ody) (exemple : adalimumab). Parfois il s'agit de molécules de fusion (combinaison d'un récepteur greffé sur la fraction Fc d'une immunoglobuline). Dans ce cas le nom de la molécule se termine par le suffixe **-cept** (exemple : etanercept).

### Anti-TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire principalement produite par les macrophages et les lymphocytes T. L'action du TNF $\alpha$  est pléiotropique : les cibles cellulaires sont donc variées expliquant l'utilisation du TNF $\alpha$  dans un champ de pathologies large. Le TNF $\alpha$  induit la sécrétion d'autres médiateurs de l'inflammation, induit le recrutement de cellules inflammatoires, active les cellules endothéliales et permet la survie de cellules inflammatoires. Le TNF $\alpha$  a également une action directe sur les tissus entraînant une destruction cellulaire. Néanmoins, le TNF $\alpha$  a également un rôle dans l'homéostasie cellulaire et dans la défense infectieuse. Le TNF $\alpha$  est principalement dérégulé dans les pathologies auto-immunes. Ainsi, l'inhibition du TNF $\alpha$ , entraîne notamment un risque de survenue d'infections.

*Les infections les plus couramment rapportées sont :* les infections du tractus respiratoire (bronchites et pneumonies), les infections ostéoarticulaires, la pyélonéphrite, les dermohypodermes bactériennes

et aiguës nécrosantes. Les infections courantes sont plus fréquentes et plus sévères. Le taux d'infections sévères (infections donnant lieu à hospitalisation ou traitement IV) est augmenté : augmentation du risque d'infection bactérienne sévère à germes communs au minimum de 0,03, sans accroissement de risque avec le temps ; le risque d'infection grave plus important avec les anticorps monoclonaux Adalimumab et Infliximab qu'avec Etanercept. L'augmentation d'incidence des infections sévères est particulièrement importante durant les 6 premiers mois de traitement.

Il existe également un risque important de réactivation d'une tuberculose latente (1), ce qui explique le dépistage systématique d'une tuberculose latente avant la mise sous traitement.

Enfin, il existe également un risque accru d'infections opportunistes : réactivation des infections par VHB et VZV, infections fongiques systémiques rapportées chez la personne âgée, etc., dictant une attitude prudente en cas d'antécédent d'infection virale chronique et la recherche d'agents infectieux de l'immuno-déprimé si la présentation clinique est atypique.

### Anti Interleukine 1 (Anti IL-1)

L'Interleukine-1, cytokine de l'immunité innée, est une cytokine pro-inflammatoire principalement produite par les monocytes/macrophages. L'IL-1 est la cytokine principalement dérégulée dans les pathologies auto-inflammatoires. A l'état physiologique, la quasi-totalité des agents infectieux vont entraîner une stimulation d'IL-1.

Ainsi, l'inhibition de l'IL-1 dans les maladies auto-inflammatoires rend les patients plus vulnérables lors des épisodes infectieux. En effet, l'inhibition de l'IL-1 risque d'atténuer les signes cliniques et biologiques infectieux. Le rôle de l'IL-1 dans la cascade inflammatoire fait que ces signes sont discrètement atténués, en particulier par rapport aux inhibiteurs de l'IL-6, qui seront développés ci-dessous. Néanmoins, tout signe doit retenir l'attention.

*La difficulté lors des épisodes infectieux chez un patient sous un traitement inhibiteur de l'IL-1 consiste donc à diagnostiquer ces épisodes et surtout à reprendre les injections de traitement qui peuvent être réalisées de façon quotidienne au domicile par le patient ou ses parents.*

### **Anti-Interleukine 6 (Anti IL-6)**

L'interleukine-6 est une cytokine pro-inflammatoire puissante produite par l'ensemble des cellules stromales et des cellules de l'immunité. L'IL-1 et le TNF $\alpha$  sont des activateurs majeurs de sa production. L'IL-6, cytokine pléiotropique par excellence, est impliquée dans les pathologies vasculaires, le métabolisme lipidique, l'insulinorésistance, l'activité mitochondriale, l'activité neuroendocrine et neuropsychologique. Sur le plan immunitaire, l'expression de l'IL-6 est soumise à une production basale mais également à des augmentations rapides dans des contextes infectieux auto-immuns ou cancéreux. Un déficit en IL-6 induit un défaut de réponse de l'immunité à la fois innée et adaptative aux agressions virales, parasitaires et bactériennes (2). L'inhibition de l'IL-6 est donc susceptible d'interférer avec ses capacités de défense anti-infectieuse et de favoriser la survenue/réactivation de pathologies infectieuses.

Les infections les plus fréquemment rapportées lors de l'inhibition de l'IL-6 sont les infections pulmonaires et les infections cutanées. Les infections graves les plus communément rapportées sont les pneumonies, les gastroentérites et les infections urinaires.

*Une vigilance particulière est à apporter au risque infectieux sous traitement inhibiteur de l'IL-6 car l'inhibition de l'IL-6, va atténuer les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associée à l'infection de façon importante ; ainsi, 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'IL-6.*

### **Rituximab**

Le rituximab est une biothérapie dirigée contre le marqueur cellulaire CD20. Le marqueur CD20 est un marqueur cellulaire du lymphocyte B, que l'on retrouve sur le lymphocyte B, des phases initiales de son ontogénèse à sa forme finale, sécrétrice, plasmocytaire. Le rituximab induit une déplétion B chez la quasi-totalité des patients.

Le rôle du lymphocyte B, via la synthèse d'immunoglobulines, est primordial dans les défenses vis-à-vis des bactéries extra-cellulaires, notamment les bactéries encapsulées de la sphère ORL et pulmonaire. Une diminution significative des taux d'immunoglobulines sériques n'a été observée en pratique que chez une petite proportion des patients traités par rituximab. Cette proportion tend cependant à s'accroître avec le nombre de retraitements. La diminution des immunoglobulines concerne le plus souvent les IgM (environ 10 % des patients après un premier cycle de traitement), plus exceptionnellement les taux d'immunoglobulines totales, d'IgG ou d'IgA.

Ainsi, sous l'effet du rituximab, on peut retenir comme mécanismes potentiels d'augmentation du risque infectieux, *l'hypogammaglobulinémie et la neutropénie qui peuvent être induits par le traitement, mais également la déplétion lymphocytaire B (le lymphocyte B ayant également une fonction de cellules présentatrices d'antigènes)*. Cette déplétion lymphocytaire B induit un *risque accru d'infections de la sphère ORL et pulmonaire*.

## **Gestion des infections intercurrentes**

Le développement permanent de nouvelles biothérapies et l'usage actuel des biothérapies placent le pédiatre de proximité au cœur de la prise en charge des enfants. Le pédiatre est régulièrement confronté à la gestion des épisodes infectieux de ces patients. La gestion de l'infection sous biothérapie revêt deux aspects : un aspect curatif et un aspect préventif.

*L'aspect curatif* englobe le traitement et la surveillance des épisodes infectieux. Il s'agit du premier challenge du pédiatre de proximité. Ce challenge implique, d'une part, d'évaluer le risque lié à chaque situation infectieuse. Ce challenge implique, d'autre part, d'identifier le cadre de prise en charge adapté (ambulatoire ou hospitalier) et d'adopter l'attitude thérapeutique adaptée. Le questionnement thérapeutique est constamment double : quid des anti-infectieux et quid de la biothérapie (Y a-t-il une indication à décaler les administrations de traitement ? Y a-t-il une indication à contacter le pédiatre référent ?). *L'aspect préventif*, qui est le second challenge, sera développé plus loin (*voir infra*).

Dans le chapitre suivant, nous aborderons pour chaque classe d'agent infectieux, le risque lié à l'utilisation d'une famille de biothérapie en précisant successivement :

- les signes évocateurs d'une complication,
- l'orientation ambulatoire ou hospitalière,
- les modalités de traitement en ambulatoire.

## Infections virales

### ■ Anti TNF $\alpha$

Les signes évocateurs d'une infection virale, sont des signes classiques : hyperthermie, anorexie, syndrome pseudo grippal avec arthralgies et myalgies, signes cutanés, signes oculaires, signes digestifs, signes gynécologiques, signes neurologiques, cytolysé hépatique, cytopénie ...

En cas d'infection virale banale, il faut évaluer la sévérité de la virose. Selon le degré de sévérité, des actions croissantes se discutent, allant du simple traitement symptomatique en ambulatoire à l'arrêt de l'**anti-TNFA alpha**, en passant par l'administration d'un traitement antiviral en cas de VZV ou herpès avec atteinte oculaire/neurologique/viscérale.

En cas d'infection virale, la sévérité du tableau clinique et/ou la tolérance de l'épisode infectieux dictent la réalisation d'analyses biologiques complémentaires à la recherche d'un retentissement viscéral de l'infection. Ainsi, en cas de bonne tolérance et de tableau bénin, aucun examen complémentaire n'est systématique. Des examens complémentaires biologiques et radiologiques, à la recherche d'une complication ou d'un retentissement viscéral, seront réalisés en cas d'incertitude diagnostique ou de tableau clinique sévère. En cas de présentation sévère ou de mauvaise tolérance, le patient sera adressé en milieu hospitalier.

Les séries adultes montrent qu'il existe un risque de réactivation des infections VZV (zona) et hépatite B. En principe, avant la mise sous traitement, les patients sont vaccinés contre ces deux infections virales. Par ailleurs, des varicelles graves ont été observées chez l'enfant. Un contagio de varicelle ou *a fortiori* une varicelle maladie chez un patient sous anti TNF nécessite une discussion collégiale avec le médecin spécialiste pour une mise en place d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir.

### ■ ANTI-IL1

En cas de suspicion d'infection virale aiguë, la suspension du traitement anti-IL1 semble prudente. En cas d'impossibilité d'arrêt temporaire du traitement (patient avec un traitement à longue durée d'action, canakinumab), une consultation dès les premiers signes infectieux s'impose.

L'examen clinique s'efforce de rechercher des signes de surinfection bactérienne nécessitant une antibiothérapie. La reprise du traitement anti-IL1 pourra se faire dès la guérison clinique de la symptomatologie.

### ■ ANTI-IL6

Les signes d'appel cliniques sont nombreux, mais peuvent être atténués du fait de l'inhibition de l'IL-6, ainsi l'hyperthermie peut être absente.

Toute infection sous traitement par tocilizumab imposera son arrêt ainsi que l'évaluation de la sévérité de l'infection : un contact systématique avec le médecin spécialiste est donc recommandé en cas d'infection.

La réalisation d'examens complémentaires sera dictée par la sévérité de la présentation clinique et selon la tolérance. La prise en charge repose autant sur l'affirmation d'un diagnostic positif que sur l'élimination d'une surinfection bactérienne en cas de présentation frustrée.

En cas de réalisation de bilan biologique, l'hyperleucocytose et l'ascension de la CRP peuvent manquer, même en présence d'une infection bactérienne évolutive. Ainsi, l'évaluation clinique revêt-elle une importance capitale chez tout patient sous traitement inhibiteur de l'IL-6.

### ■ Rituximab

Les données de la littérature rapportent des infections virales chez des patients sous rituximab associées à des chimiothérapies. Les patients suivis pour maladies inflammatoires ne reçoivent pas de chimiothérapie, mais peuvent avoir reçu d'autres biothérapies. Les données de la littérature ne permettent pas d'apprécier précisément le risque infectieux viral en cours de traitement par rituximab.

Toutefois, les infections virales par HSV, VZV, CMV sont des infections potentiellement sévères. De même, quelques réactivations VHB ont été décrites chez des patients en cours de traitement par rituximab. Le risque viral est donc à évoquer systématiquement chez ces patients, avec un contrôle des sérologies et PCR virales en fonction du contexte (même si les sérologies peuvent être faussement négatives en cas de diminution de la fonction anticorps liée au traitement par rituximab).

Une complication rare, décrite chez l'adulte, consiste en la survenue d'une leucoencéphalite démyélinisante progressive (LEMP), affection cérébrale liée à une réactivation du virus JC. L'infection par le virus JC est une infection opportuniste décrite chez les patients VIH ou atteints de la maladie de Hodgkin (fréquence : 2,95/100 000 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde). La survenue de LEMP est principalement rapportée après utilisation de rituximab dans des indications hématologiques ou systémiques chez des patients avec une immunosuppression thérapeutique associée ou préalable. Il semblerait que l'immunosuppression des lymphocytes T associée joue un rôle dans l'apparition d'une LEMP chez un patient sous rituximab.

Les signes d'appels de LEMP sont les troubles du langage ou de la compréhension ainsi que les troubles moteurs/sensitifs/visuels/psychiques.

En cas d'apparition de ces signes neurologiques, le patient devra être adressé en milieu hospitalier pour la recherche d'éléments en faveur d'une LEMP.

### Infections bactériennes

#### ■ Anti TNF $\alpha$

*L'absence de fièvre et d'hyperleucocytose est possible et ne doit pas conduire à écarter l'hypothèse d'une complication infectieuse du traitement. En cas de suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste, l'arrêt du traitement anti-TNFA  $\alpha$  s'impose.*

En cas de signes infectieux généraux d'urgence (fièvre élevée, frissons, état de choc), le malade doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée.

En l'absence de signes généraux d'urgence, des prélèvements à visée bactériologique doivent être réalisés en fonction du contexte, avant toute antibiothérapie : la surveillance clinique est primordiale. L'objectif est de pouvoir débiter une antibiothérapie adaptée en cas de signes cliniques évocateurs d'une infection bactérienne, sans retard de prise en charge. Le choix de l'antibiotique doit tenir compte des points d'appel, des signes généraux et des comorbidités. L'examen bactériologique doit tenir compte du terrain : cultures sur milieux usuels ou spécifiques pour le bacille de Koch (BK).

– Devant des signes respiratoires, une radiographie du thorax doit être réalisée. Le traitement antibiotique visera les germes pyogènes classiques de la surinfection pulmonaire (pneumocoque, staphylocoque, haemophilus). Toute antibiothérapie débutée doit être réévaluée au bout de 48 heures : en l'absence d'amélioration, une hospitalisation s'impose.

– Devant des stigmates de pneumonie interstitielle, on évoquera la possibilité d'une pneumonie atypique (*chlamydia pneumoniae*, *mycoplasma pneumoniae*), d'une infection opportuniste (*légiellose*, *pneumocystose*).

– Devant des stigmates d'infection digestive ou urinaire, une évaluation hospitalière pour antibiothérapie intraveineuse adaptée doit être instaurée.

– Les mycoses relèvent de traitements spécifiques. Les mycoses profondes et les mycoses muqueuses ou cutanées rebelles nécessitent l'emploi de traitements systémiques sur avis d'un infectiologue.

#### ■ ANTI IL-1

La prise en charge des infections bactériennes survenant sous IL-1 a parfaitement été codifiée par un consensus d'experts (Club Rhumatismes et Inflammations : CRI-net.com).

– Les infections ORL hautes (OMA, sinusite, angine) doivent suivre les recommandations de la population pédiatrique générale.

– *Pneumopathie aiguë communautaire* : le pneumocoque est le principal agent infectieux. L'amoxicilline est le traitement de première intention. Dans un contexte d'infection grippale, l'antibiothérapie doit, par contre, couvrir *S. pneumoniae*, staphylococcus aureus, haemophilus influenzae et les streptocoques du groupe A. L'antibiothérapie recommandée de première intention, en l'absence d'allergie, sera donc l'amoxicilline/acide clavulanique.

– *Infections urinaires basses* : recommandations de population pédiatrique générale.

– *Infections urinaires hautes* : antibiothérapie parentérale initiale par aminoside ou amoxicilline selon le germe, avec un relais oral. Pas de traitement oral intégral.

#### ■ ANTI IL-6

Pour rappel, il existe un sur risque infectieux bactérien important. Les infections sont, chez l'enfant, essentiellement des pneumopathies et plus rarement des infections de la peau et des tissus mous.

Chez l'adulte il existe également un risque d'infection opportuniste de type candidose disséminée, mycobactérie, pneumocystose, alors que ces complications n'ont pas été décrites chez l'enfant.

Les signes cliniques sont les signes cliniques classiques de l'infection bactérienne (dyspnée, éruption cutanée, brûlures mictionnelles, réapparition brutale de douleurs articulaires, mono ou oligo-arthrite très fluxionnaire, etc.). En raison du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'IL6, l'infection bactérienne ne s'accompagne pas toujours de fièvre ni d'une augmentation de la CRP. Dans cette situation, le dosage de la procalcitonine pourrait s'avérer utile, car sa sécrétion est dépendante principalement du TNFalpha.

#### ■ Rituximab

La synthèse d'immunoglobulines par les lymphocytes B rend le lymphocyte B primordial vis-à-vis de la défense contre les bactéries extracellulaires, notamment les bactéries encapsulées de la sphère ORL et pulmonaire. Ainsi un traitement par rituximab expose le patient à des infections ORL et pulmonaires, voire à des infections à pyogènes (streptocoque A) sévères. Néanmoins les différentes études pédiatriques montrent que ce risque est présent essentiellement lorsqu'il existe des co-prescriptions d'autres immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapie). Les signes évocateurs d'une infection bactérienne sont les signes d'appel généraux et les signes évocateurs d'une atteinte d'organe classiques. En présence de signes clinique de sévérité (fièvre élevée, frissons, sepsis, polypnée, etc.), une hospitalisation en urgence s'impose.

En l'absence de signes cliniques de sévérité, le bilan pourra être réalisé en ambulatoire : NFS (à la recherche

d'une neutropénie) et prélèvements bactériologiques (inclusivement hémoculture) en fonction du contexte.

### **Voyage**

Concernant les recommandations pour le voyage, l'organisation du traitement sera abordée par le pédiatre spécialiste.

Il n'existe aucune contre-indication à la prophylaxie anti palustre.

Les vaccins vivants étant interdits en cas de biothérapie, la vaccination anti amarille est contre-indiquée.

## **Prévention du risque infectieux :**

### **la vaccination**

Le deuxième challenge est donc préventif. En effet, l'immunodépression consécutive à la biothérapie nécessite de diminuer le risque de survenue d'infections graves. Cette prévention nécessite évidemment une couverture vaccinale optimale pour chaque enfant et son entourage.

Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, par définition, augmente le risque d'infection. Il est donc recommandé de vérifier avant la mise en place du traitement que le calendrier vaccinal est à jour. Cette partie préventive est généralement débutée par le pédiatre hospitalier, mais peut nécessiter la participation du pédiatre de proximité. Par ailleurs, en plus des vaccins recommandés en population générale, des vaccins spécifiques sont nécessaires. Les parents d'enfants sous biothérapie ont souvent un questionnement qui diffère de celui de la population générale. En effet, la question de la tolérance des vaccins et des interférences possibles avec la maladie de fond sont centraux. La crainte d'une poussée de la maladie après vaccination est une crainte fréquemment rencontrée. Ces interrogations ajoutées aux interrogations habituelles expliquent le fait que ces patients atteints de maladies inflammatoires sont à l'heure actuelle moins bien vaccinés que la population générale. Cette action préventive menée de concert par le pédiatre de proximité et le pédiatre référent est donc essentielle pour ces enfants.

### **Les recommandations de vaccination au sein de cette population s'appuient sur 3 principes**

– *Bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.*

*Le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique, alors que le risque d'infection est réel, et, bien que non quantifié, supérieur ou au moins égal à celui de la population générale. Il est par ailleurs utile de rappeler que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire.*

– *Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets recevant un immunosuppresseur, une biothérapie.*

*Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chroniques sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur, incluant la vaccination contre le HPV. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre la grippe annuelle et les infections invasives à pneumocoque.*

*Le BCG et le vaccin anti amarille sont contre-indiqués dans tous les cas.*

*La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysidique non conjugué 23-valent (si âge > 2 ans).*

*Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.*

### **Soins dentaires et divers**

L'encadrement des soins dentaires peut-être soumis à une antibioprofylaxie, pour laquelle le médecin prescripteur doit être sollicité afin :

- d'encadrer une éventuelle modification des modalités d'administration des biothérapies ;
- de prescrire un éventuel traitement antibiotique à visée soit prophylactique soit thérapeutique.

## **Conclusion**

Les biothérapies commencent à être utilisées plus largement en pédiatrie et le médecin de ville va dans l'avenir être confronté de manière plus régulière à ces thérapeutiques, d'autant plus que nombre de patients retrouvent une vie totalement normale grâce à cette thérapeutique. La connaissance des principaux risques et des grands principes de prise en charge des éventuelles complications est donc indispensable afin d'accompagner au mieux ces patients au quotidien.

**Tableau Récapitulatif**

Type Biothérapie	Médicament	Dose	Voie d'administration	Utilisation
Anti TNF $\alpha$	Etanercept (Enbrel)	0,8 mg/kg/semaine	Sous cutanée	Gastroentérologie, Rhumatologie, Dermatologie
Anti TNF $\alpha$	Adalimumab (Humira)	24 mg/m <sup>2</sup> /2 semaines	Sous cutanée	Gastroentérologie, Rhumatologie, Dermatologie, Ophtalmologie
Anti TNF $\alpha$	Infliximab (Remicade)	6 mg/kg/ 4 à 8 semaines	IV	Gastroentérologie, Rhumatologie, Dermatologie, Ophtalmologie
Anti IL-1	Anakinra (Kineret)	2 mg/kg/j	Sous cutanée	Rhumatologie, Maladies auto-inflammatoires
Anti IL-1	Canakinumab (Ilaris)	4 mg/kg/4 semaines	Sous cutanée	Rhumatologie, Maladies auto-inflammatoires
Anti IL-6	Tocilizumab (Roactemra)	8 à 12 mg/kg/ 2 à 4 semaines	IV	Rhumatologie, Maladies auto-inflammatoires, Ophtalmologie
Anti CD-20	Rituximab (Mabthera)	375 à 750 mg/m <sup>2</sup> / 2 à 4 semaines	IV	Rhumatologie, Maladies Auto-Immunes

**Bibliographie**

1. Kalliolias GD, Iyashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):49–62.
2. Hunter Ca, Jones Sa. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16(5):448–57.
3. Fiches pratiques du Club du Rhumatisme Inflammatoire. [En ligne]
4. Begue P. La vaccination demeure un des fondements de la médecine préventive. *Académie Nationale de Médecine Communiqué.* 2015; [En Ligne]

**NOUVEAU**

**D'ICI 2020**  
LES INGREDIENTS  
**DES RECOLTES BIO**  
DE **blédina** SERONT  
À 80% D'ORIGINE **FRANCE\***

Et pour relever ce défi, nous nous mobilisons  
pour accompagner les agriculteurs français  
dans leur conversion au bio.



\*% calculé sur le volume total des ingrédients agricoles