

8^{ème} Journée d'échanges cliniques en MICI

Jeudi 21 septembre 2023

« Infections et MICI »



Prof. D. Laharie (Bordeaux)
Prof. O. Dewit

Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

EM-140531

Liens d'intérêt :

DL : Abbvie, Biogaran, Biogen, Celgene, Celltrion, Ferring, Fresenius-Kabi, HAC-pharma, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Prometheus, Roche, Takeda, Theradiag, Tillots.

OD : Abbvie, BMS, Biogen, Celltrion, Ferring, Fresenius-Kabi, Janssen, Mylan, Novartis, Pfizer, Takeda

Disclaimer

- This is a medical education event with the support of Janssen-Cilag NV.
- This presentation represents the opinion of the speaker and not necessarily the opinion of Janssen.
- This presentation may include discussions on off-label use of drugs.

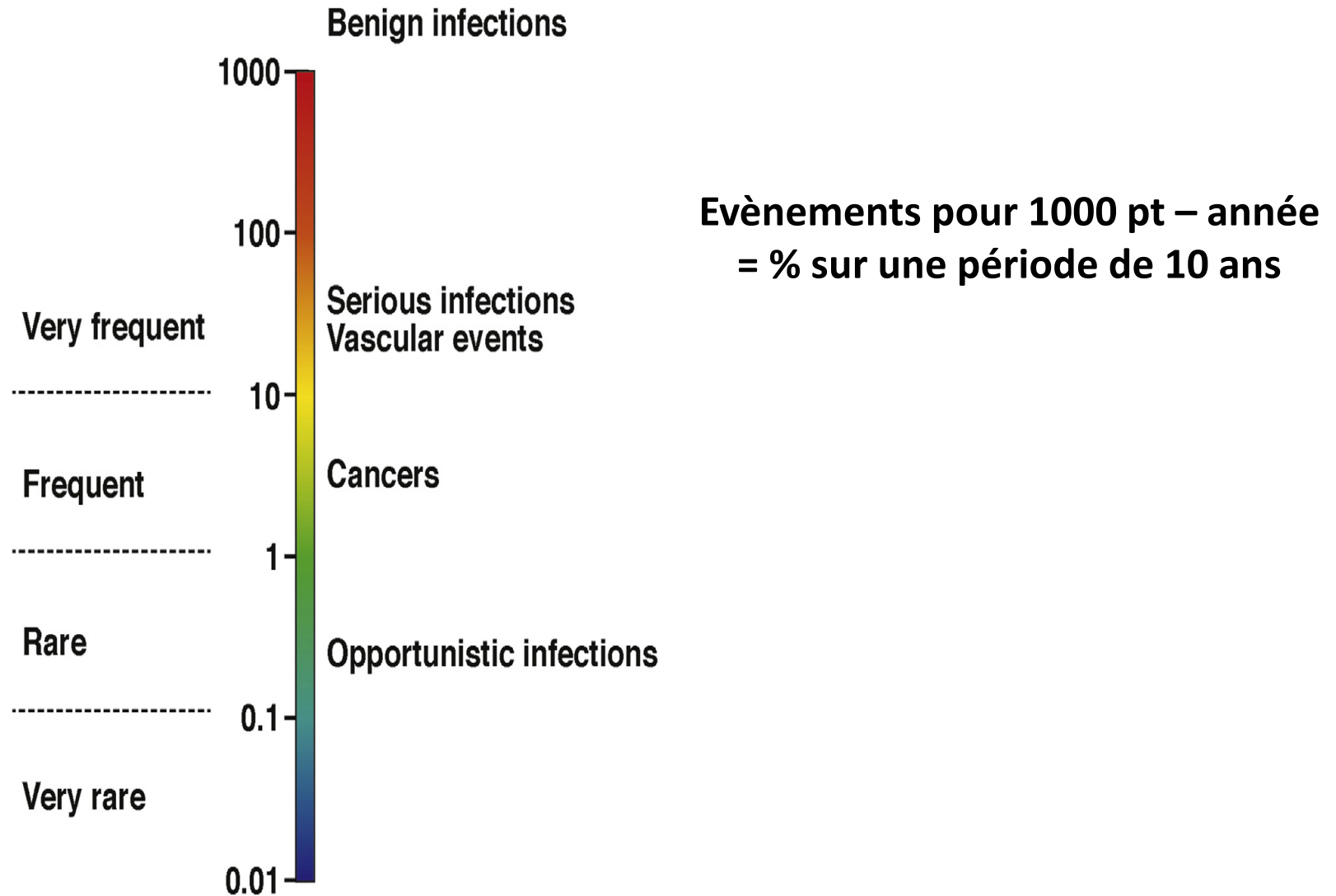
Objectif

- Gestions des infections sous IS et biologiques

Un patient MICI présente le plus grand risque ?

1. Événement cardiovasculaire
2. Cancer
3. Infection opportuniste

Echelle des risques au cours des MICI



Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 879–913

doi:10.1093/ecco-jcc/jjab052

Advance Access publication March 17, 2021

ECCO Guideline/Consensus Paper

OXFORD

ECCO Guideline/Consensus Paper

ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease



T. Kucharzik,^a P. Ellul,^b T. Greuter,^c J. F. Rahier,^d B. Verstockt,^{e,○} C. Abreu,^f A. Albuquerque,^g M. Allocca,^h M. Esteve,ⁱ F. A. Farraye,^j H. Gordon,^k K. Karmiris,^l U. Kopylov,^m J. Kirchgesner,ⁿ E. MacMahon,^o F. Magro,^{p,○} C. Maaser,^q L. de Ridder,^r C. Taxonera,^{s,○} M. Toruner,^t L. Tremblay,^u M. Scharl,^v N. Viget,^w Y. Zabana,ⁱ S. Vavricka^v; on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]

Les patients atteints de MICI sont-ils immunodéprimés ?

Statement 2.1

IBD patients at risk for opportunistic infections are those treated with immunosuppressive agents, particularly in combination [EL1]. Further predictive factors are malnutrition, obese body mass index [BMI], comorbidities, active disease, and older age [EL3]

Avez-vous rencontré une infection sévère (hospitalisation) chez un de vos patients MICI cette dernière année?

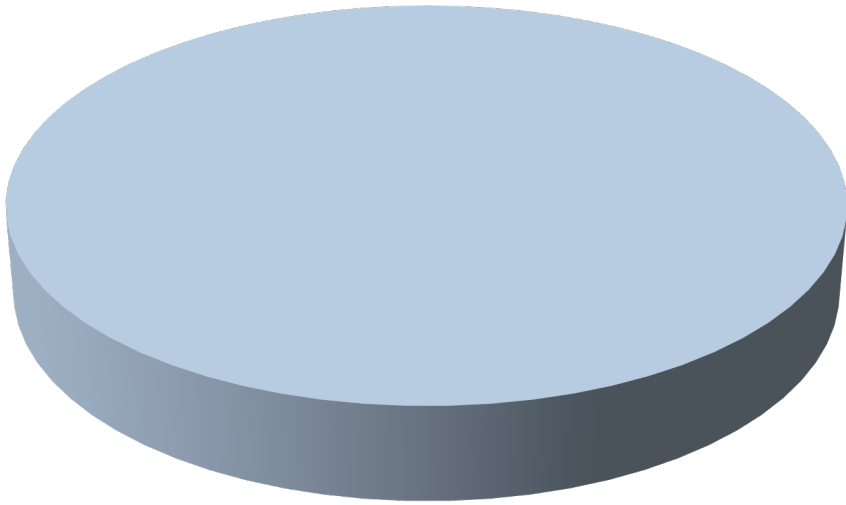
1. Oui

2. Non

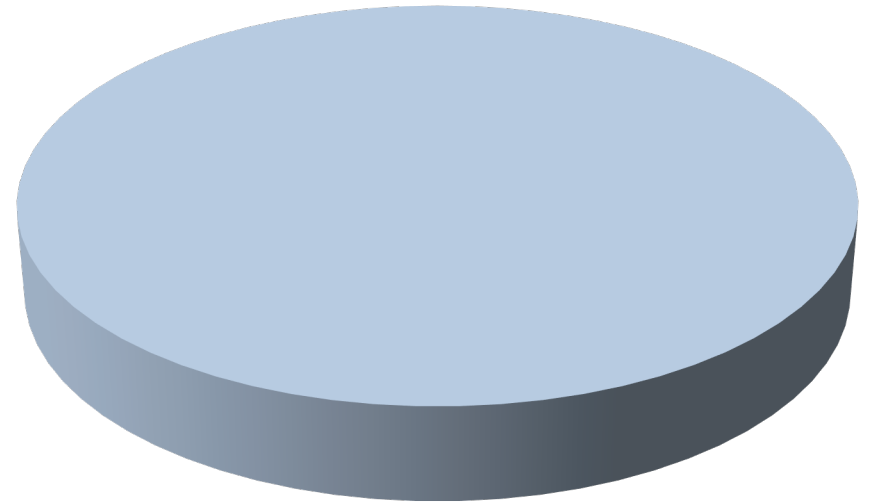
Parmi ce(s) patient(s) avec infection sévère, le traitement de la MICI comprenait le plus souvent ? (plusieurs réponses possibles)

1. Corticoïdes
2. Azathioprine/ PuriNethol
3. Anti-TNF
4. Ustekinumab
5. Vedolizumab
6. Anti-Jak
7. Autre

Deux grands types d'infections selon la nature du pathogène



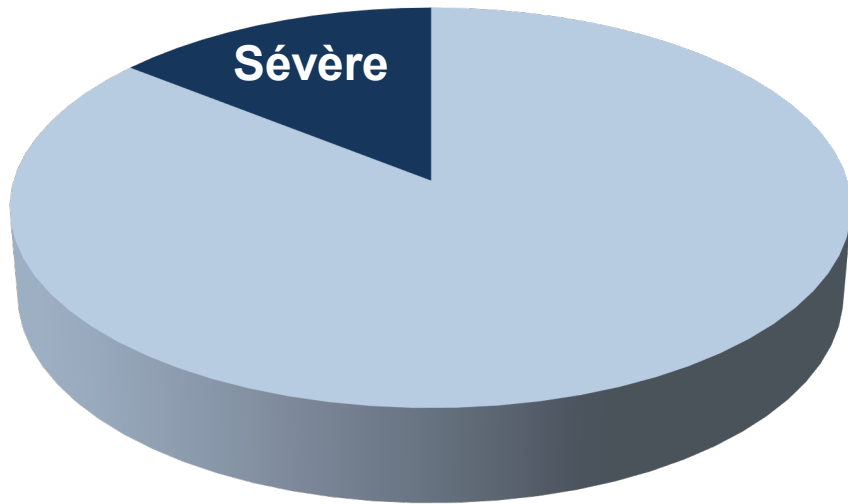
Infection banale



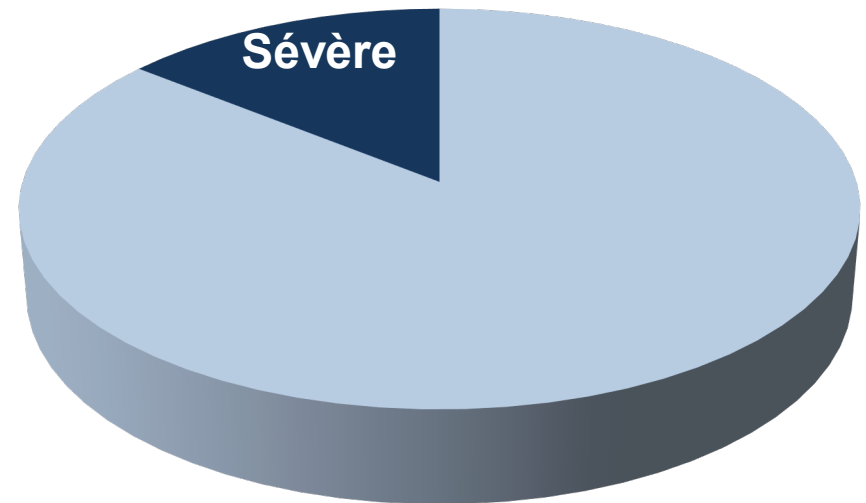
Infection opportuniste*

*: micro-organisme qui n'a pas ou peu d'effet pathogène en situation normale, et qui est responsable d'une infection grave à la faveur d'une autre affection ou de son traitement

Deux grands types d'infections selon la nature du pathogène



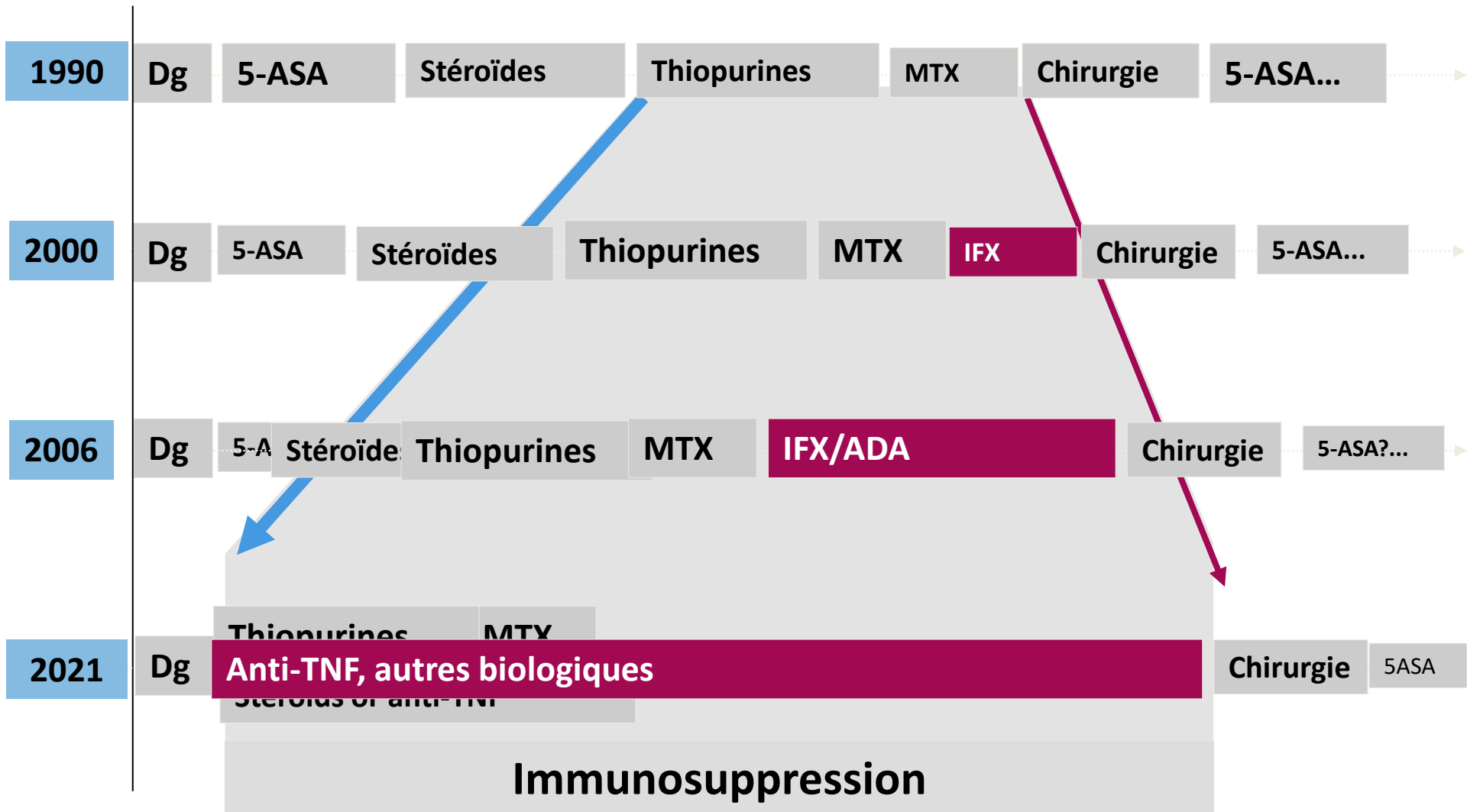
Infection banale



Infection opportuniste*

*: micro-organisme qui n'a pas ou peu d'effet pathogène en situation normale, et qui est responsable d'une infection grave à la faveur d'une autre affection ou de son traitement

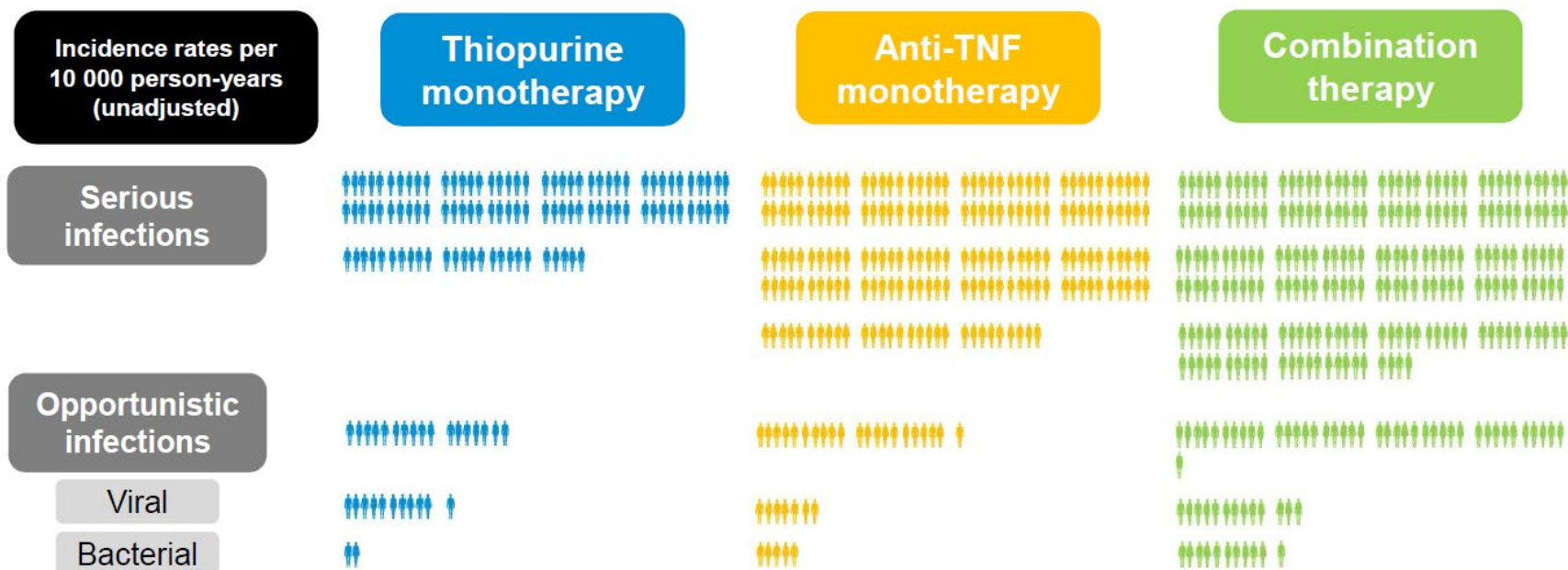
Augmentation de l'utilisation des Immunomodulateurs dans les MICI



Risque infectieux sous immunomodulateurs au cours des MICI

Données de la SNIIRAM

190 694 patients atteints de MICI recrutés entre 2009 et 2014



Risque infections sévères et biologiques

Comparative effectiveness and safety of biologic therapies in Crohn's disease Multi-center California-IBD cohort study

**Ustekinumab vs.
TNF α antagonists**
(1,030 patients)

- **64% lower risk of serious infections**
- No difference in risk of hospitalization or surgery



**Ustekinumab vs.
Vedolizumab**
(442 patients)

- **80% lower risk of serious infections**
- No difference in risk of hospitalization or surgery



**Vedolizumab vs.
TNF α antagonists**
(663 patients)

- No difference in risk of serious infections, hospitalization or surgery



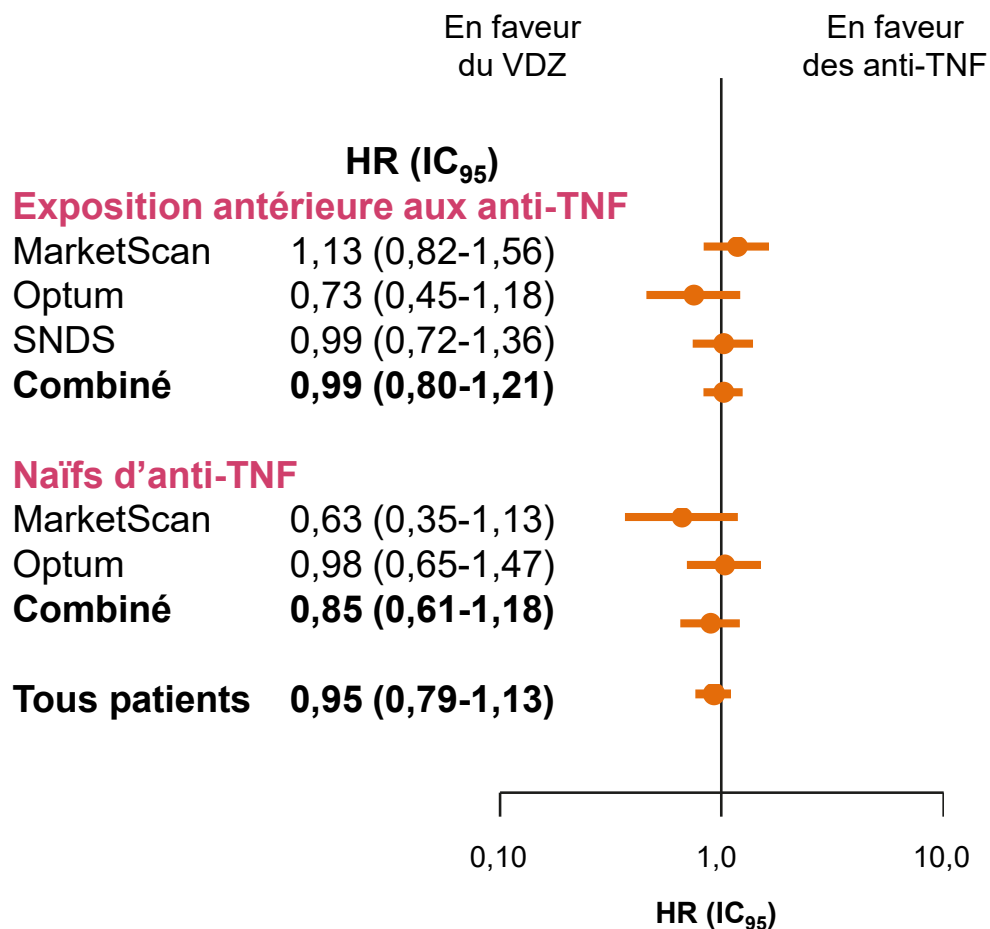
Clinical Gastroenterology
and Hepatology

Risque d'infection sévère : védolizumab vs anti-TNF

- Étude rétrospective à partir de 3 registres nationaux (1 français et 2 américains), par comparaison aux anti-TNF
- Inclusions après ajustement :
 - 8 768 traités par VDZ
 - 26 656 traités par anti-TNF

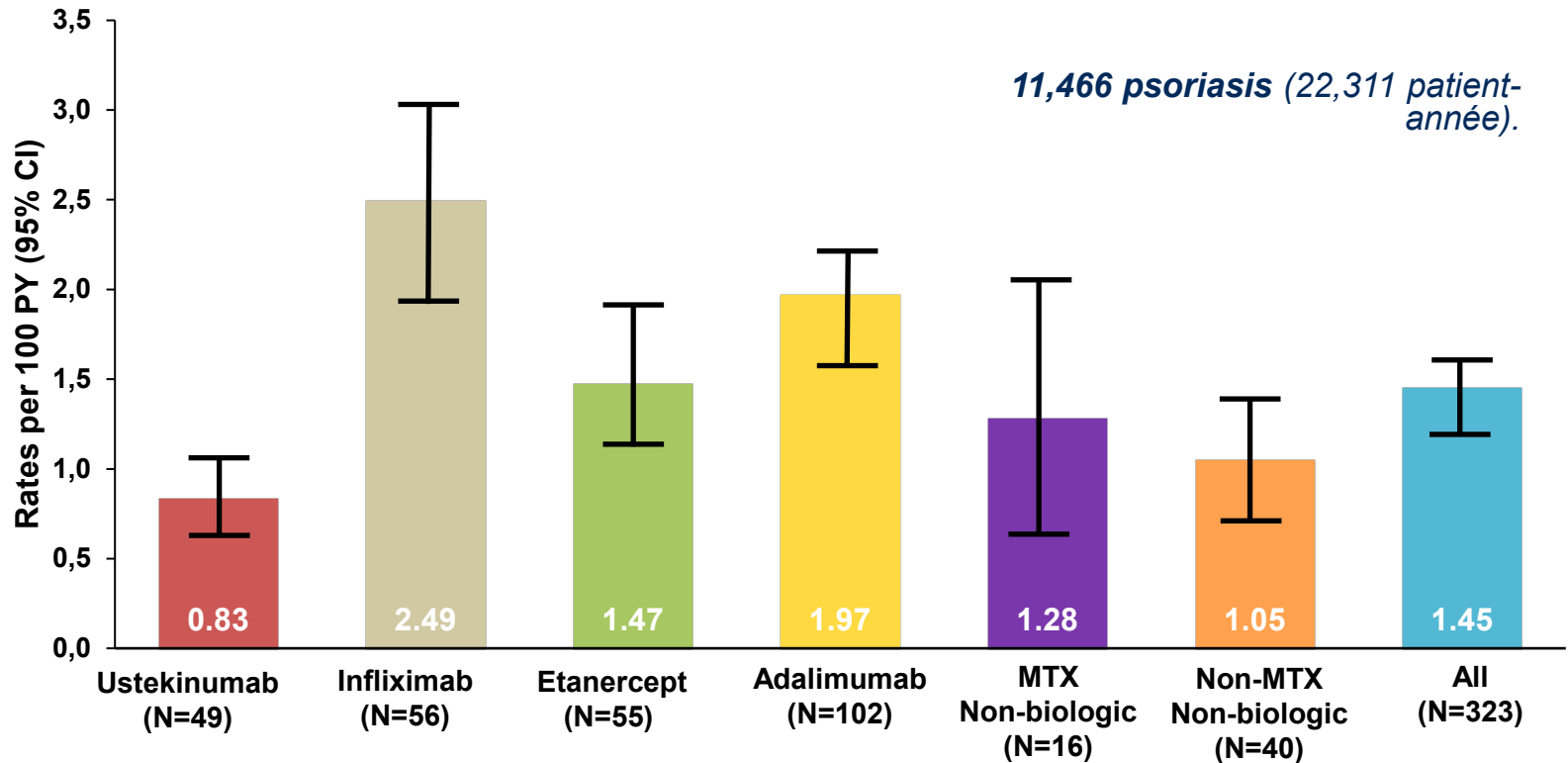
Taux d'incidence
des infections sévères
(pour 1 000 pts-années) :
26,0 (VDZ)
23,2 (anti-TNF)

Hazard ratio (maladie de Crohn + RCH) :



Ustekinumab : risque infectieux

Données du registre Psolar



Facteurs de risque associés à IS (population globale)

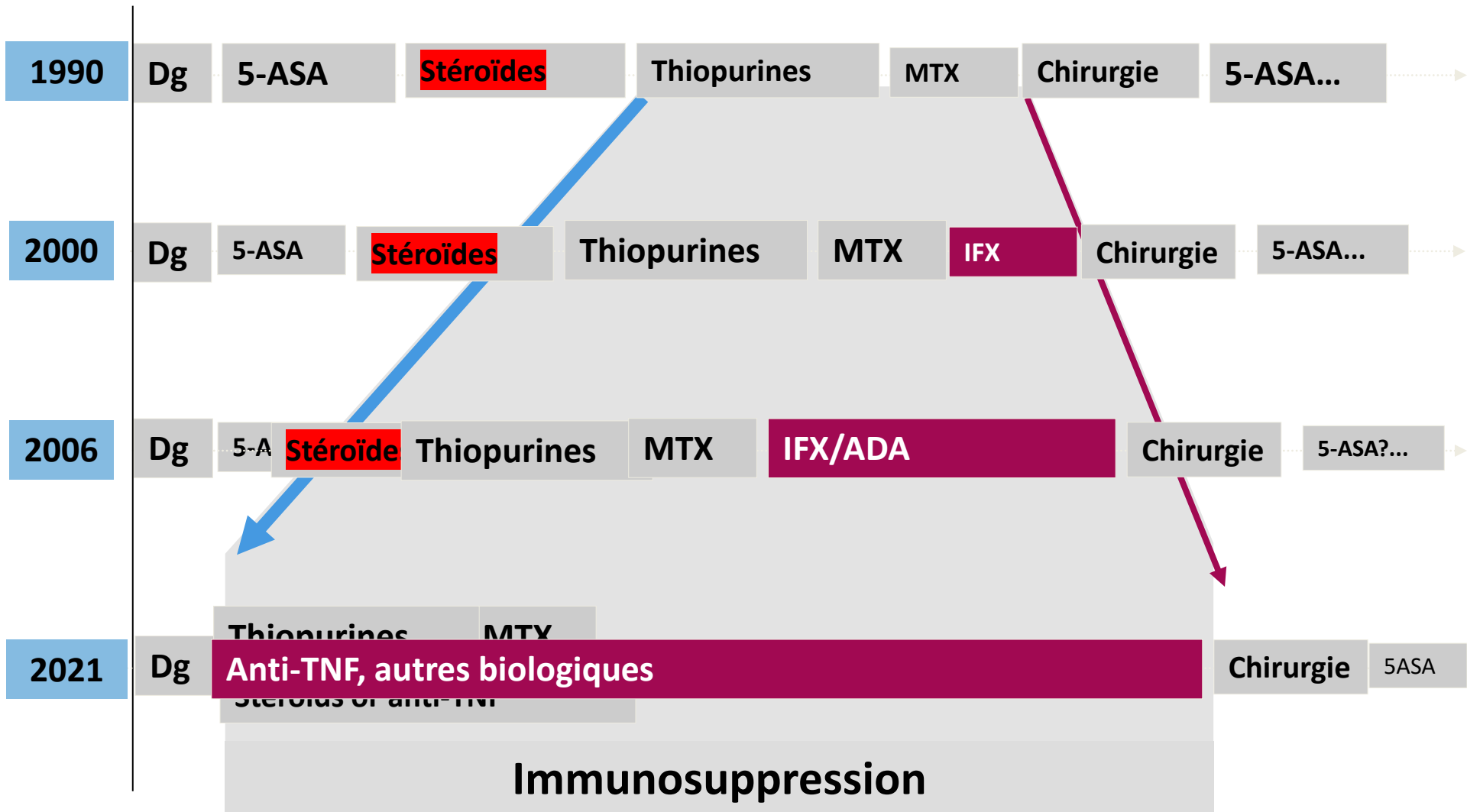
IFX HR, 2.51; 95% CI, 1.45-4.33

ADL HR, 2.13; 95% CI, 1.33-3.41

UST HR, 0.96; 95% CI, 0.56-1.65

ETN HR, 1.45; 95% CI, 0.88-2.42

Augmentation de l'utilisation des Immunomodulateurs dans les MICI



Traitements et infections

Étude cas-témoin (100 MICI, 200 témoins)
102 cas d'infections (67 virus, 26 *Candida*, 3 TB)

	OR (IC ₉₅)	p
Corticoïdes	3,4 (1,8-6,2)	< 0,0001
AZA/6-MP	3,1 (1,7-5,5)	0,0001
IFX	4,4 (1,2 -17,1)	0,03
Une molécule	2,7 (1,5-4,8)	0,001
Deux molécules associées	9,7 (3,3- 28,2)	< 0,0001

ECCO Guideline/Consensus Paper



Adverse effects of steroids

Three groups of adverse events can be identified.³⁰⁰ Budesonide is still associated with steroid side effects at a lower²⁴⁴ or similar frequency,²⁴⁶ although less severe than prednisolone.²⁴² [1] *Early effects* due to the supra-physiological doses used to induce remission in active CD include cosmetic effects [acne, moon face, oedema, skin striae], sleep and mood disturbance, dyspepsia or glucose intolerance. [2] *Effects associated with prolonged use* [usually >12 weeks, but sometimes less] include posterior subcapsular cataracts, osteoporosis, osteonecrosis of the femoral head, myopathy and **susceptibility to infection**. Budesonide causes less reduction in bone mineral density than prednisolone [mean -1.04% vs -3.84% over 2 years in a randomized study of 272 patients, $p = 0.0084$].³⁰¹ An increased **risk of postoperative sepsis with steroids** has been reported in 159 patients with IBD (88 with CD, odds ratio [OR] 3.7, 95% CI 1.2–11.0) which was not seen in patients receiving thiopurine therapy [OR 1.7, CI 0.7–9.6].⁵⁸ In addition, several safety cohorts indicate that **steroids in combination with other immunosuppressive agents increase the risk of serious infections**.^{302–305} [3] *Effects during with-*

**Quelles sont les infections
à connaître ?**

Quelles sont les infections sévères que vous rencontrez le plus souvent chez vos patients MICI ?

1. Voies respiratoires
2. ORL
3. Gastro-intestinales
4. Peau
5. Voies urinaires
6. Autres

Infections sous IMM en France

Table 2. Incidence of Serious and Opportunistic Infections According to Treatment Exposure During Follow-Up, Overall and by Infection Site and Pathogen

Type of Infection	Unexposed to Thiopurines and Anti-TNFs (719,407 PY)	Exposed to Thiopurine Monotherapy (109,177 PY)	Exposed to Anti-TNF Monotherapy (57,835 PY)	Exposed to Combination Therapy (11,143 PY)
Serious infections, overall	6067 (8.4)	1149 (10.5)	1095 (18.9)	250 (22.4)
Pulmonary infections	1554 (2.2)	230 (2.1)	236 (4.1)	55 (4.9)
GI infections	1372 (1.9)	286 (2.6)	213 (3.7)	54 (4.8)
Skin infections	994 (1.4)	201 (1.8)	234 (4.0)	47 (4.2)
Urinary tract infections	918 (1.3)	142 (1.3)	148 (2.6)	25 (2.2)
ENT infections	174 (0.2)	41 (0.4)	39 (0.7)	9 (0.8)
Musculoskeletal infections	161 (0.2)	27 (0.2)	24 (0.4)	8 (0.7)
Other infections	894 (1.2)	222 (2.0)	201 (3.5)	52 (4.7)

NOTE. Values are n (incidence rates/1000 person-years).
ENT, ear, nose, and throat; GI, gastrointestinal.

Infections sous IMM en France

Table 2. Incidence of Serious and Opportunistic Infections According to Treatment Exposure During Follow-Up, Overall and by Infection Site and Pathogen

Type of Infection	Unexposed to Thiopurines and Anti-TNFs (719,407 PY)	Exposed to Thiopurine Monotherapy (109,177 PY)	Exposed to Anti-TNF Monotherapy (57,835 PY)	Exposed to Combination Therapy (11,143 PY)
Serious infections, overall	6067 (8.4)	1149 (10.5)	1095 (18.9)	250 (22.4)
Pulmonary infections	1554 (2.2)	230 (2.1)	236 (4.1)	55 (4.9)
GI infections	1372 (1.9)	286 (2.6)	213 (3.7)	54 (4.8)
Skin infections	994 (1.4)	201 (1.8)	234 (4.0)	47 (4.2)
Urinary tract infections	918 (1.3)	142 (1.3)	148 (2.6)	25 (2.2)
ENT infections	174 (0.2)	41 (0.4)	39 (0.7)	9 (0.8)
Musculoskeletal infections	161 (0.2)	27 (0.2)	24 (0.4)	8 (0.7)
Other infections	894 (1.2)	222 (2.0)	201 (3.5)	52 (4.7)

NOTE. Values are n (incidence rates/1000 person-years).
ENT, ear, nose, and throat; GI, gastrointestinal.

Quelles sont les infections sévères que vous rencontrez le plus souvent chez vos patients MICI ?

1. Voies respiratoires
2. ORL
3. Gastro-intestinales
4. Peau
5. Voies urinaires
6. Autres

Infections opportunistes sous IMM en France

Table 2. Incidence of Serious and Opportunistic Infections According to Treatment Exposure During Follow-Up, Overall and by Infection Site and Pathogen

Type of Infection	Unexposed to Thiopurines and Anti-TNFs (719,407 PY)	Exposed to Thiopurine Monotherapy (109,177 PY)	Exposed to Anti-TNF Monotherapy (57,835 PY)	Exposed to Combination Therapy (11,143 PY)
Serious infections, overall	6067 (8.4)	1149 (10.5)	1095 (18.9)	250 (22.4)
Pulmonary infections	1554 (2.2)	230 (2.1)	236 (4.1)	55 (4.9)
GI infections	1372 (1.9)	286 (2.6)	213 (3.7)	54 (4.8)
Skin infections	994 (1.4)	201 (1.8)	234 (4.0)	47 (4.2)
Urinary tract infections	918 (1.3)	142 (1.3)	148 (2.6)	25 (2.2)
ENT infections	174 (0.2)	41 (0.4)	39 (0.7)	9 (0.8)
Musculoskeletal infections	161 (0.2)	27 (0.2)	24 (0.4)	8 (0.7)
Other infections	894 (1.2)	222 (2.0)	201 (3.5)	52 (4.7)
Opportunistic infections, overall	322 (0.4)	187 (1.7)	119 (2.1)	46 (4.1)
Viral infections	84 (0.1)	122 (1.1)	41 (0.7)	15 (1.3)
Mycobacterial infections	87 (0.1)	32 (0.3)	36 (0.6)	16 (1.4)
Bacterial infections	96 (0.1)	21 (0.2)	31 (0.5)	12 (1.1)
Fungal infections	51 (0.1)	12 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.3)

NOTE. Values are n (incidence rates/1000 person-years).
ENT, ear, nose, and throat; GI, gastrointestinal.

Infections opportunistes sous IMM en France

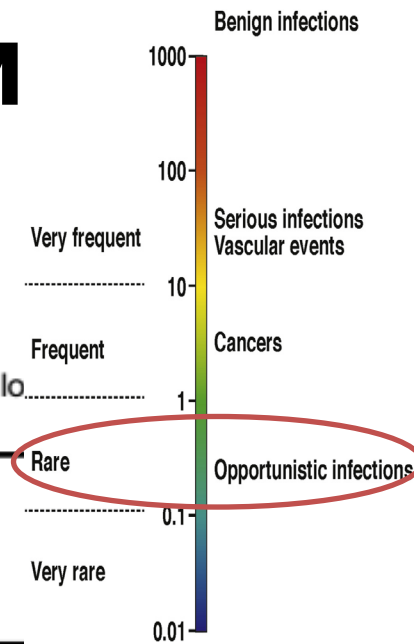


Table 2. Incidence of Serious and Opportunistic Infections According to Treatment Exposure During Follow-up, by Infection Site and Pathogen

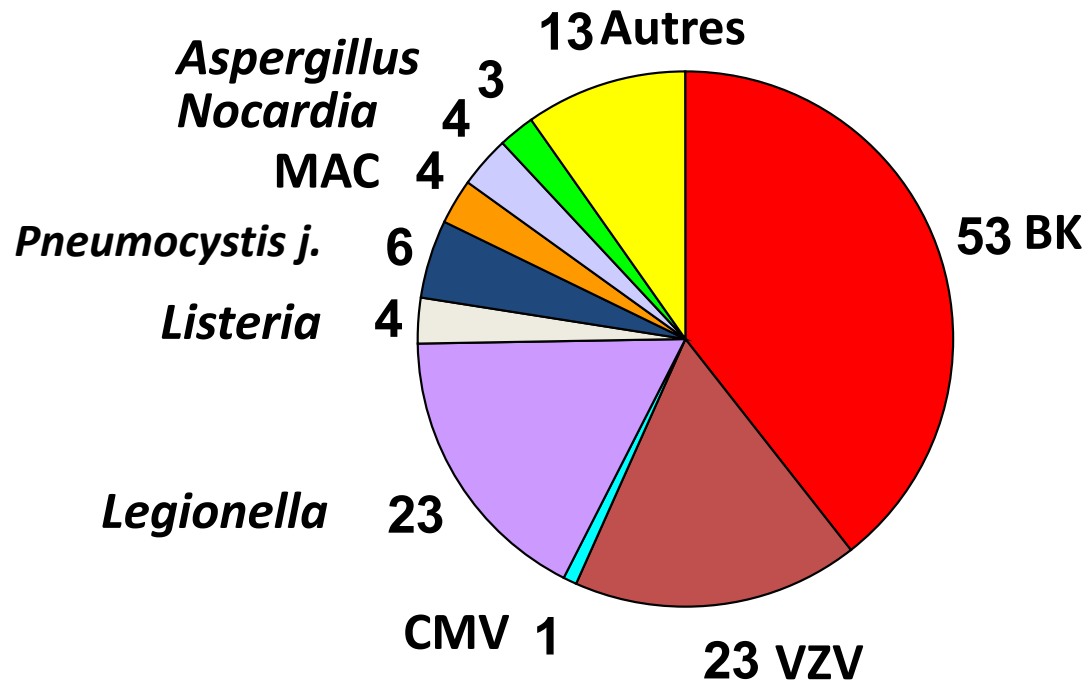
Type of Infection	Unexposed to Thiopurines and Anti-TNFs (719,407 PY)	Exposed to Thiopurine Monotherapy (109,177 PY)	Exposed to Anti-TNF Monotherapy (57,835 PY)	Very rare	Rare
Serious infections, overall	6067 (8.4)	1149 (10.5)	1095 (18.9)	250 (22.4)	
Pulmonary infections	1554 (2.2)	230 (2.1)	236 (4.1)	55 (4.9)	
GI infections	1372 (1.9)	286 (2.6)	213 (3.7)	54 (4.8)	
Skin infections	994 (1.4)	201 (1.8)	234 (4.0)	47 (4.2)	
Urinary tract infections	918 (1.3)	142 (1.3)	148 (2.6)	25 (2.2)	
ENT infections	174 (0.2)	41 (0.4)	39 (0.7)	9 (0.8)	
Musculoskeletal infections	161 (0.2)	27 (0.2)	24 (0.4)	8 (0.7)	
Other infections	894 (1.2)	222 (2.0)	201 (3.5)	52 (4.7)	
Opportunistic infections, overall	322 (0.4)	187 (1.7)	119 (2.1)	46 (4.1)	
Viral infections	84 (0.1)	122 (1.1)	41 (0.7)	15 (1.3)	
Mycobacterial infections	87 (0.1)	32 (0.3)	36 (0.6)	16 (1.4)	
Bacterial infections	96 (0.1)	21 (0.2)	31 (0.5)	12 (1.1)	
Fungal infections	51 (0.1)	12 (0.1)	10 (0.2)	3 (0.3)	

NOTE. Values are n (incidence rates/1000 person-years). ENT, ear, nose, and throat; GI, gastrointestinal.

**Quelles sont
les infections « opportunistes » que vous
avez rencontré chez vos patients MICI ?
(plusieurs réponses sélectionnables)**

1. BK
2. Varicelle/Zona
3. CMV
4. Listeria
5. Pneumocystis
6. Aspergillus
7. Autres

Infections opportunistes & anti-TNF : observatoire **RATIO** (n=134) (registre français rhumato des infections sous anti-TNF)



Tolérance de l'IFX

Expérience de la Mayo Clinic chez les 500 premiers malades traités (2 210 perfusions)

Réaction <u>immédiate</u> à la perfusion (2 sévères)	3,6 %
Réaction <u>retardée</u> (5 sévères)	3,6 %
Lupus induit (3)	0,6 %
Infections (41)	8,2 %
sévères (20, 3 sepsis mortels)	4,0 %
pneumonies (8 dont 1 mortelle)	
histoplasmosse (1)	
opportuniste : listériose, aspergillose	
infections herpétiques (4)	
Cancers (9 dont 2 liés)	1,8 %
Décès (10 dont 5 liés)	2 % (1 %)

Tuberculose : rappel

- inhalation du BK par voie respiratoire → mécanismes de défense sont déclenchés en 3 étapes.
 1. Immunité innée (aspécifique et non immunogène)= phagocytose des BK par les macrophages. Les bacilles qui ne sont pas éliminés par ces premières défenses se multiplient à l'intérieur des cellules dendritiques.
 2. Immunité adaptative: BK conduits aux ganglions régionaux où leurs antigènes sont présentés aux lymphocytes CD₄⁺ et CD₈⁺ qui vont être activés.
 3. Les lymphocytes activés reviennent au site d'infection avec production d'interféron-g (INF-g), de TNF α et recrutement de cellules au sein du granulome qui tend à circonscrire la lésion. Le TNF α est une cytokine impliquée dans toutes ces étapes, mais surtout dans la formation et le maintien du granulome.
- La plupart des sujets infectés (90 %) hébergent durablement les BK à l'état quiescent (macrophages ou granulomes) qui sont capables de survies prolongées (plusieurs années) : c'est la **tuberculose latente (TBL)**.
- Quand le système immunitaire ne parvient pas à maîtriser l'infection, les BK se multiplient dans les cellules immunitaires et le milieu extracellulaire : c'est la **tuberculose maladie**.
- 10 à 15 % des adultes non immunodéprimés évoluent vers la TB maladie à partir d'une TBL. % plus élevé si Immunodépression
- Couplage de l'anti-TNF au TNF membranaire peut induire une apoptose des monocytes/macrophages/lymphocytes activés → réactivation des germes à multiplication intracellulaire dont Mycob. Tbc
 - TBC de novo ou à partir d'une TBL

Quel est le délai moyen de survenue de la TBC chez un patient mis sous anti-TNF ?

1. 2 semaines
2. 1 mois
3. 3 mois
4. 6 mois
5. 9 mois
6. 1 an
7. 2 ans

Tuberculose et anti-TNF

- 70 cas de TBC répertoriés par la FDA entre 98 et 2001 dans pays à faible endémicité de TBC
- 67% (PR) & 26 % (MC)
- Intervalle moyen de déclaration de la maladie est de 12 semaines, après la 3 ème injection
- > 50 % durant la première année
- TB extrapulmonaire (56 %) et disséminée (24 %)
- Mortalité (1/10 !) soit 10 à 20 x plus que la TBC commune

NB ! risque de TBC si PR non traité par anti-TNF : 2 à 10 x supérieur que pop générale
et encore 2 à 4 x plus important si TT anti-TNF.

risque de TBC si MC non traité par anti-TNF: idem que pop générale

Bdioui, Hhegel 2013,
Baronnet et al, Rev Rhum 2011

Risque de développer une TBC active chez les personnes infectées par BK (Tbc latente)

Facteurs de risque	Risque relatif de développer une TBC par rapport à une personne sans ce facteur de risque
Risque élevé	
SIDA	110 – 170
VIH-positif, sans traitement antirétroviral	50 – 110
Transplantation d'organes (solides) nécessitant un traitement immunosuppresseur	20 – 74
Bypass jéjuno-iléal	27 – 63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	10 – 25
Cancer hématologique (leucémie, lymphome)	16
Contact étroit et récent (\leq 2 ans) avec un cas de TBC contagieuse	15
Lésions fibro-nodulaires ou autres lésions fibrotiques apicales à la RX thorax	6 - 19
Enfant(s) < 3 ans	> 10
Carcinome de la tête, du cou ou du poumon	2,5 – 6,3
(Sous) traitement anti-TNF α	1,5 – 17
Risque modéré	
Corticostéroïdes si la dose équivaut à > 15 mg de prednisone /jour durant au moins 2 - 4 semaines	4,9
Diabète mellitus	2 – 3,6
Enfant(s) de 3 - 4 ans	> 3
Risque très modéré	
Fumeur	2 – 3
Abus d'alcool	3
Insuffisance pondérale	2.0 – 2,6
Lésion solitaire à la RX thorax	2 – 2,6

Tuberculose et anti-TNF

- 70 cas de TBC répertoriés par la FDA entre 98 et 2001 dans pays à faible endémicité de TBC
- 67% (PR) & 26 % (MC)
- Intervalle moyen de déclaration de la maladie est de 12 semaines, après la 3^{ème} injection
- > 50 % durant la première année
- TB extrapulmonaire (56 %) et disséminée (24 %)
- Mortalité (1/10 !) soit 10 à 20 x plus que la TBC commune)

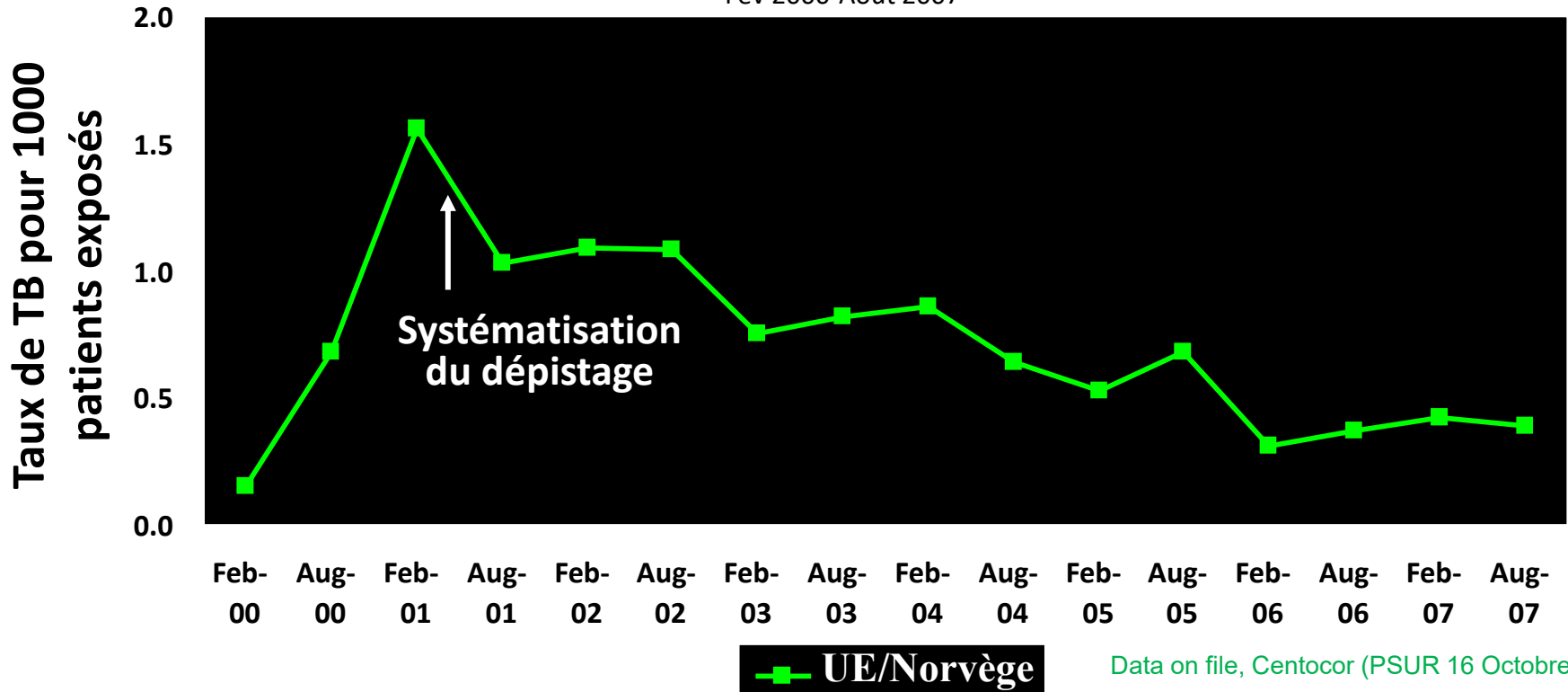
NB ! risque de TBC si PR non traité par anti-TNF : 2 à 10 x supérieur que pop générale
et encore 2 à 4 x plus important si TT anti-TNF.

risque de TBC si MC non traité par anti-TNF: idem que pop générale

Dépistage de la tuberculose

Bdioui, Hhegel 2013,
Baronnet et al, Rev Rhum 2011

Fev 2000-Août 2007



Tuberculose et anti-TNF

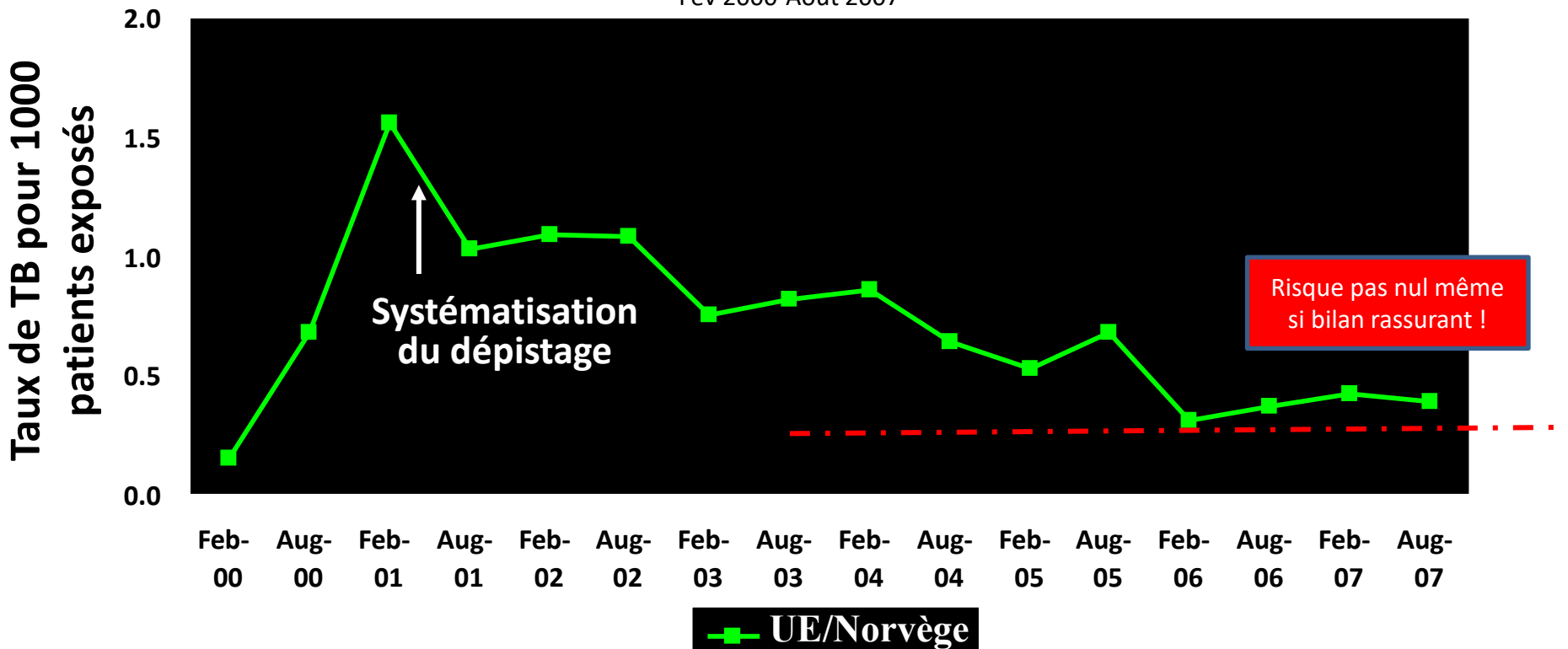
- 70 cas de TBC répertoriés par la FDA entre 98 et 2001 dans pays à faible endémicité de TBC
- 67% (PR) & 26 % (MC)
- Intervalle moyen de déclaration de la maladie est de 12 semaines
- TB extrapulmonaire (56 %) et disséminée (24 %)

NB ! risque de TBC si PR non traité par anti-TNF : 2 à 10 x supérieur que pop générale
et encore 2 à 4 x plus important si TT anti-TNF.

risque de TBC si MC non traité par anti-TNF: idem que pop générale

Bdioui, Hhegel 2013,
Baronnet et al, Rev Rhum 2011

Dépistage de la tuberculose



Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort

Yael Abitbol¹, David Laharie², Jacques Cosnes³, Matthieu Allez⁴, Stéphane Nancey⁵, Aurélien Amiot⁶, Alexandre Aubourg⁷, Mathurin Fumery⁸, Romain Altwegg⁹, Pierre Michetti¹⁰, Elise Chanteloup¹¹, Philippe Seksik³, Clotilde Baudry⁴, Mathurin Flamant¹², Guillaume Bouguen¹³, Carmen Stefanescu¹⁴, Anne Bourrier³, Gilles Bommelaer¹⁵, Nina Dib¹⁶, Marc André Bigard¹⁷, Stephanie Viennot¹⁸, Xavier Hébuterne¹⁹, Jean-Marc Gornet⁴, Philippe Marteau³, Yoram Bouhnik¹⁴, Vered Abitbol²⁰, Stéphane Nahon²¹, GETAID

44 cas de tuberculoses sous anti-TNF à bilan initial négatif

Dont 7 soignants et 7 voyageurs

Délai médian : **14 mois**

1 mort



GETAID

Groupe d'Étude Thérapeutique
des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

**Patiente de 39 ans,
traitée par anti-TNF depuis 8 ans pour
une maladie de Crohn jéjuno-iléale**



**Patiente de 21 ans,
traitée par anti-TNF depuis 2 ans pour
une maladie de Crohn et actuellement
hospit pour suspic TBC**

Est-ce que vous renouvelez le test de recherche de positivité au BK au cours du suivi par anti-TNF ?

1. NON
2. OUI chez tous mes patients
3. OUI chez un sous-groupe de patient
4. Uniquement au changement de Tt biologique
5. Uniquement si notion de contact à risque

Quand faut-il renouveler le dépistage de la tuberculose ?

Statement 4.1*

The reactivation risk of latent tuberculosis infection [LTBI] in patients treated with biologics or JAK inhibitors is increased, and the disease can be more severe than in the background population [EL2]. Before its start and, ideally, before any immunosuppression, IBD patients should be screened for LTBI [EL1]. Consider re-screening patients previously exposed to biologics and JAK inhibitors before switch or swap [EL3]. Under special conditions, re-screening during anti-TNF agent therapy and JAK inhibitors should be considered [EL5]

Kucharzik T et al, JCC 2021

Statement 8.3

Risk of *M. tuberculosis* infection is increased in healthcare workers with IBD on anti-TNF agents [EL4]. Regular testing for TB is advised for healthcare workers [EL5]. Vaccination programmes for routine and specific vaccines should be closely followed [EL5]

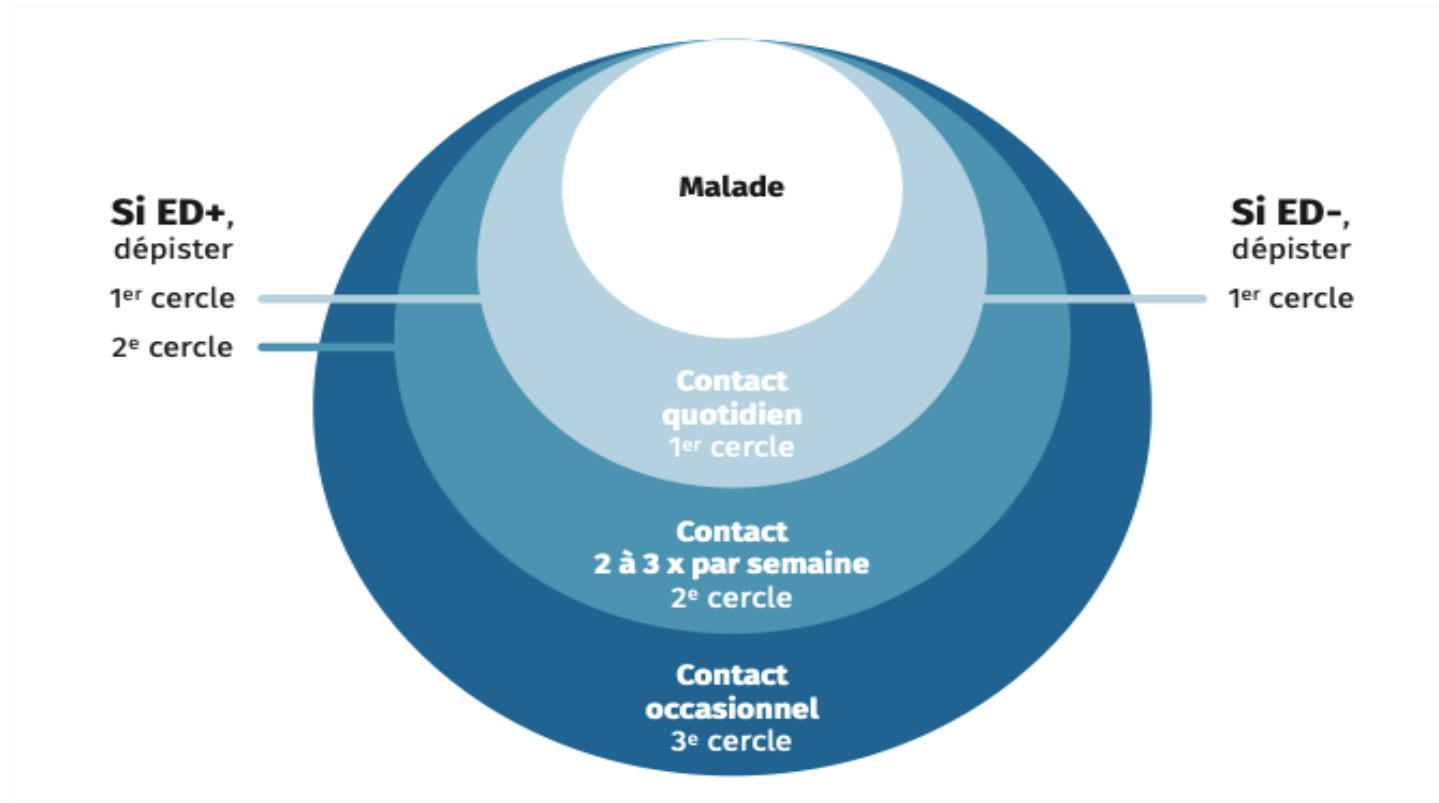
Dépistage systématique BK latent

Tableau 3. Dépistage systématique de l'ITL selon l'OMS		
Recommandé	À envisager	Non justifié*
Personnes infectées par le VIH	Prisonniers	Diabétiques
Contacts avec TBC contagieuse (adultes/enfants)	Immigrants de pays endémiques	Alcooliques
Initiation d'anti-TNF α	Sans-abri	Fumeurs (tabac)
Préparation à une transplantation d'organe/hématologique	Toxicomanes	Personnes dénutries
Dialyse	Professionnels de santé	
Silicose		

* sauf si appartient à une des 2 autres catégories

Chez qui rechercher systématiquement une TBC latente ?

- **Avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur** (anti-TNF α , anti-CD52, anti-CD20, corticoïdes à forte(s) dose(s)) : en cas de pathologie auto-immune, de transplantation d'organe ou de dialyse.
- **Contacts de malades TBC contagieux** : à cibler en fonction du degré de contagiosité du cas index (expectorations avec examen direct (ED) positif ou négatif au microscope), du type de contact (fréquence, étroitesse), selon le principe des cercles concentriques.



Recommandations ECCO sur *Legionella pneumophila*

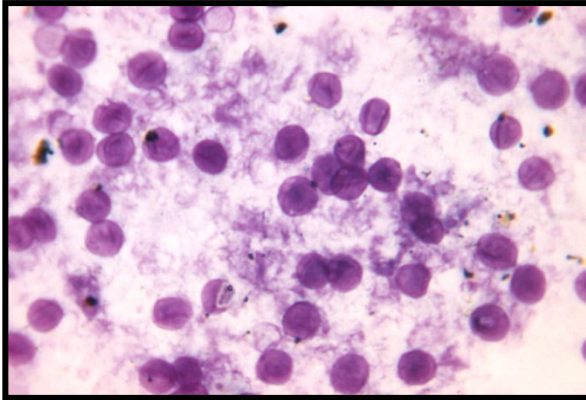


Statement 5.2*

Patients with IBD on immunosuppressive therapy with pneumonia should be tested for *Legionella pneumophila* [EL4]. In case of *Legionella pneumophila* infection, immunosuppressive agents should be temporarily withheld until resolution of active infection [EL5]

**Patient âgé, RCUH,
traité par anti-TNF , sorti hier d'un autre
hopital pour légionellose , vu ce jeudi
14/9 à la consult**

Recommandations ECCO sur la prévention de l'infection à *Pneumocystis jirovecii*



Statement 6.3

For patients with IBD on triple immunosuppressive therapy [including steroids, methotrexate, thiopurines, biologics], standard prophylaxis with TMP-SMX should be strongly considered [EL4]. For those on double immunosuppressive therapy, prophylactic TMP-SMX may also be considered, especially if one of these is a calcineurin inhibitor [EL4]. TMP-SMX should also be considered for any combination of high-dose corticosteroids, low lymphocyte count, or JAK inhibitors [EL5]

TMP-SMX : - si triple Tt I-modulateur : CS + IS + « biologiques »

(Bactrim forte) - si double Tt I-modulateur: si inhibiteur calcineurine (Ciclo/ tacro)

- Si combinaison de CS , lymphopénie ou JAKi

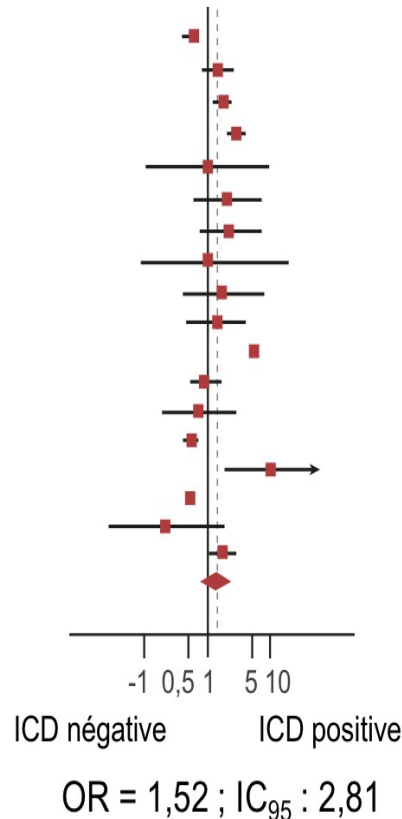
• Méthodologie

- Méta-analyse des études observationnelles ayant évalué les facteurs de risque et le devenir des infections à *Clostridium difficile* (ICD) au cours des MICI

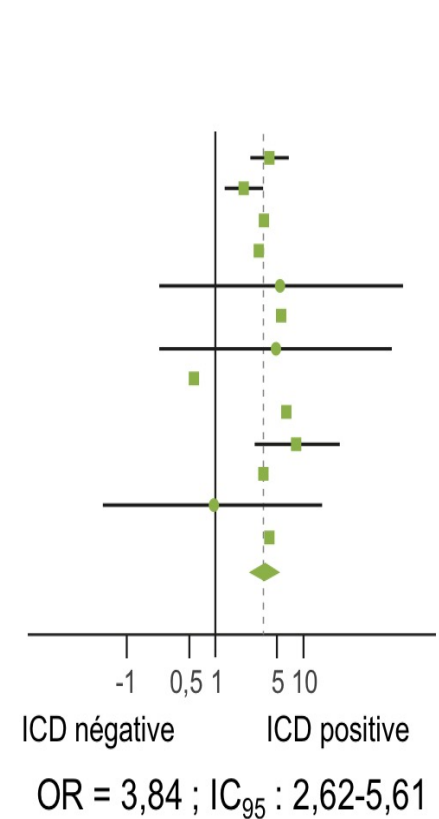
• Résultats

- 24 études sélectionnées : 38 336 patients MICI avec ICD comparés à 1 199 752 MICI sans ICD
- Facteurs associés au risque d'infection à *Clostridium difficile* : prise d'antibiotiques dans les 30 jours (OR = 1,85 ; IC₉₅ : 1,36-2,52)
- Pas d'augmentation du risque de colectomie à court terme mais augmentation à long terme (> 1 an) [OR = 2,22 ; IC₉₅ : 1,17-4,18]

Colectomie à court terme



Mortalité



→ **Les patients présentant une infection à *Clostridium difficile* ont un mauvais pronostic**

• Méthodologie

- Méta-analyse des études observationnelles ayant évalué les facteurs de risque et le devenir des infections à *Clostridium difficile* (ICD) au cours des MICI

• Résultats

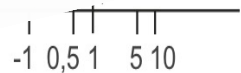
Colectomie à court terme

Mortalité

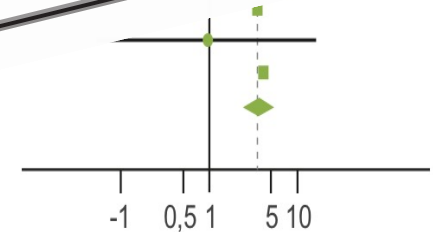


Statement 5.4*

Screening for *C. difficile* infection [CDI] is recommended at every disease flare in patients with IBD and especially in patients receiving immunosuppressive therapy [EL3]



ICD négative ICD positive
OR = 1,52 ; IC₉₅ : 2,81



ICD négative ICD positive
OR = 3,84 ; IC₉₅ : 2,62-5,61

→ Les patients présentant une infection à *Clostridium difficile* ont un mauvais pronostic

Question
souvent posée !

Risque infectieux lié à HPV

ECCO Statement OI 4F

Regular gynaecologic screening for cervical cancer is strongly recommended for women with IBD, especially if treated with immunomodulators [EL2]. In patients with extensive cutaneous warts and/or condylomata, discontinuation of immunomodulator therapy should be considered [EL5]. Routine prophylactic HPV vaccination is recommended for females and males according to national guidelines [EL2]. Current or past infection with HPV is not a contraindication for immunomodulator therapy [EL2]

Avez-vous rencontré un zona chez vos patients MICI ?

1. OUI
2. NON
3. OUI chez un sous-groupe de patient
4. Uniquement au changement de Tt biologique
5. Uniquement si notion de contact à risque

Avez-vous rencontré un zona chez vos patients MICI ?

1. OUI

2. NON

**Avez-vous déjà rencontré un zona
ophtalmique chez vos patients MICI ?**

1. OUI

2. NON

Ce(s) patient(s) MICI était(ent) sous traitement par ? (plusieurs réponses)

1. Aucun
2. 5-ASA
3. Corticoïdes
4. Azathioprine/6MP
5. Methotrexate
6. Anti-TNF
7. Ustekinumab
8. Vedolizumab
9. Anti-Jak

Patiente 62 ans,
M Crohn, iléostomie définitive, sous Ustekinumab



Virus Varicelle/Zona: Herpes Zoster

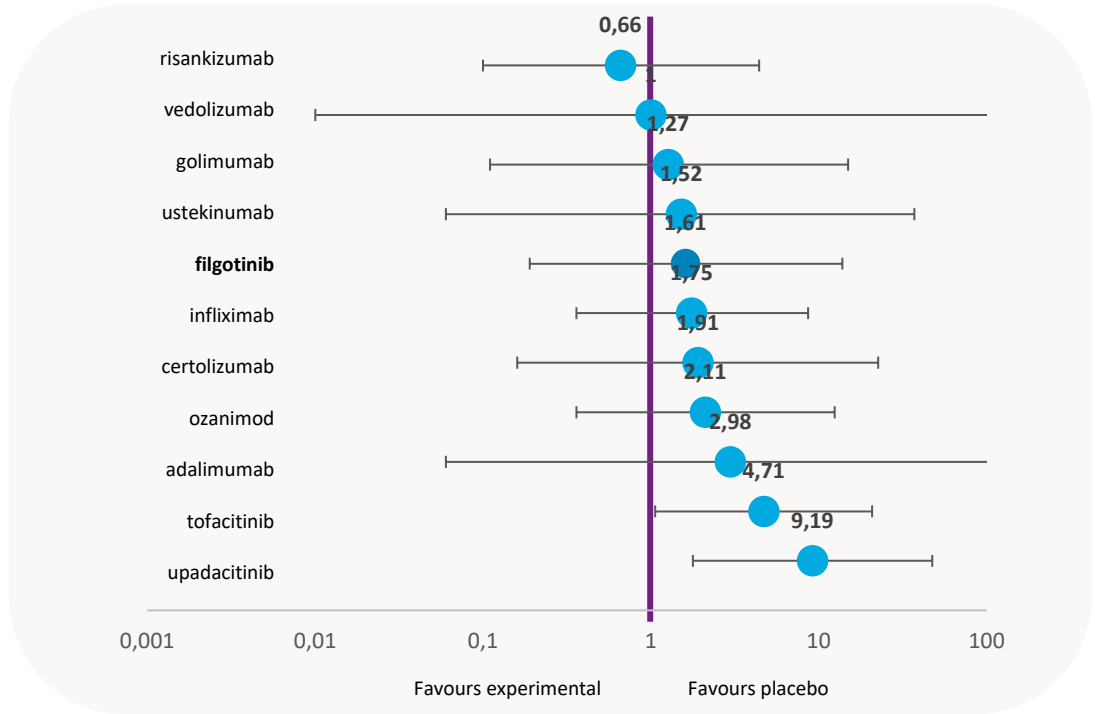
- Varicelle: plus de 95 % des adolescents et adultes: contact avec le virus !
- Le virus demeure sous forme latente (dormante), dans les ganglions des cellules nerveuses de la moelle épinière, si bien que toutes les personnes infectées restent porteuses d'un VVZ latent à vie
- **Augmentation de l'incidence du Zona observée en cas de maladie inflammatoire:** Crohn-RCUH (RR 1,36), LED, PR, SEP,...
- Si traitement biologique de maladies inflammatoires à médiation immunitaire: RR est de 5,5
Si l'utilisation d'inhibiteurs de JAK: RR est de 11
- **Fréquence du zona augmente si faiblesse de l'immunité à médiation cellulaire.** « sentinelle d'immunosuppression »
- L'incidence annuelle du zona est estimée en Europe à : 7 à 8 / 1000 chez les > 50 ans
10 / 1000 chez les > 80 ans
- La **fréquence et le degré de gravité augmentent avec l'âge** ainsi qu'en cas de statut immunitaire affaibli.

Incidence de l'herpès zoster/100 000 par groupe d'âge, 1998–2001 et 2016–2020 (extrapolation à partir de Sentinella, (www.bag.admin.ch/sentinella-stats-fr), ainsi que les hospitalisations (diagnostics principaux et secondaires d'après la statistique médicale des hôpitaux, Office fédéral de la statistique OFS))

Groupe d'âge/années	Cas de zona/100 000		Hospitalisations dues au zona/100 000
	1998–2001	2016–2020	2014–2019
0-49 ans	118-155	123	5
50-59 ans	306	282	16
60-69 ans	414	522	41
70-79 ans	599	690	157
80-89 ans	748	1012	157
90+ ans	817	1535	157
Tous les groupes d'âge	236	288	22

Occurrence of herpes zoster in IBD clinical trials

Forest plot for occurrence of herpes zoster (systemic NMA¹)
Comparison other versus 'Placebo'; relative risk (95 % CI)



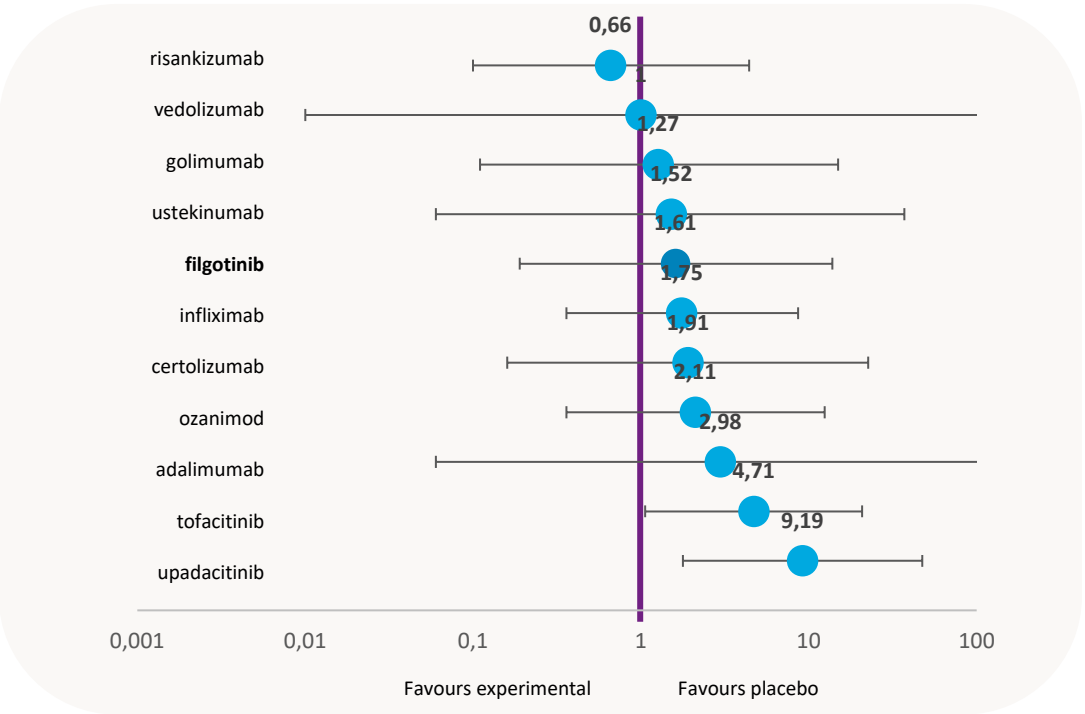
CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; NMA, network metaanalysis

¹Din S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2023 Mar;57(6):666-675.

Occurrence of herpes zoster in IBD clinical trials

Forest plot for occurrence of herpes zoster (systemic NMA¹)
Comparison other versus 'Placebo'; relative risk (95 % CI)

CS & IS !

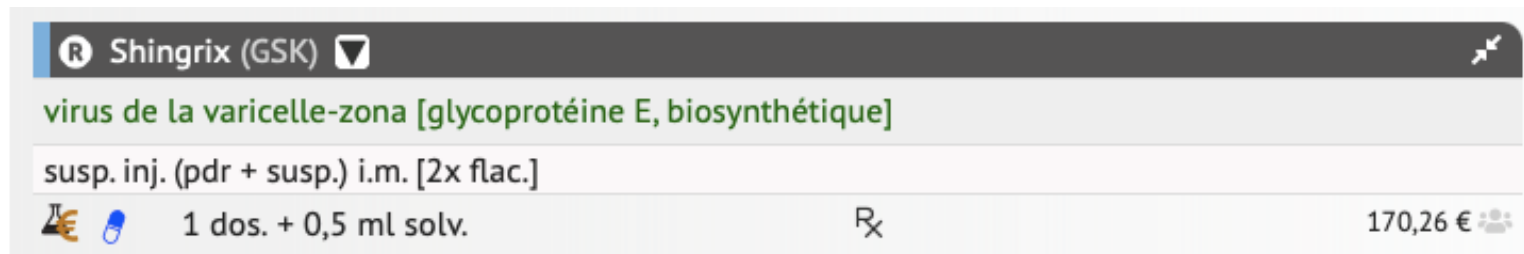


CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; NMA, network metaanalysis

¹Din S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2023 Mar;57(6):666-675.

Virus Varicelle/Zona: Herpes Zoster

- complications surviennent dans 30 % des cas
+ fréquentes parmi les pers. âgées et les patients atteints d'immunodéficience cellulaire
- La complication la plus courante est la névralgie post-zostérienne.
- La complication grave: le zona ophtalmique (ZO) conséquence de la réactivation du VVZ dans le ganglion trigéminal
Le ZO peut rendre aveugle et nécessite un traitement antiviral d'urgence.
Le ZO représente environ 5 à 10 % des cas d'herpès zoster.... Éduquer le patient !
- Vaccins:
 - Zostavax (vivant atténué) à administrer au moins 4 semaines avant début Tt IS
 - **Shingrix** (non-vivant, Recombinant), j0-J60 (j180), efficacité nettement plus élevée et plus durable



Shingrix (GSK) ▼

virus de la varicelle-zona [glycoprotéine E, biosynthétique]

susp. inj. (pdr + susp.) i.m. [2x flac.]

1 dos. + 0,5 ml solv. Rx 170,26 €

- Vaccination indiquée:
 - personnes en bonne santé à partir de 65 ans,
 - pour les patients de 50 ans et plus qui présentent une immunodéficience
 - « pour ceux à partir de 18 ans en cas d'immunodéficience sévère... »
 - (selon les recommandations Suisse: Jaki) »

ECCO guidelines on vaccination

ECCO Guideline/Consensus Paper

ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease



T. Kucharzik,^a P. Ellul,^b T. Greuter,^c J. F. Rahier,^d B. Verstockt,^{e,ø} C. Abreu,^f A. Albuquerque,^g M. Allocca,^h M. Esteve,ⁱ F. A. Farraye,^j H. Gordon,^k K. Karmiris,^l U. Kopylov,^m J. Kirchgerner,ⁿ E. MacMahon,^o F. Magro,^{p,ø} C. Maaser,^q L. de Ridder,^r C. Taxonera,^{s,ø} M. Toruner,^t L. Tremblay,^u M. Scharl,^v N. Viget,^w Y. Zabana,ⁱ S. Vavricka^v; on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]

3.4.2. Varicella zoster virus

Statement 3.8*







Recombinant herpes zoster vaccine [RZV] is the preferred vaccine for patients with IBD disease, given its efficacy and safety [EL3]. If RZV is not available, a live zoster vaccine [ZVL] is recommended in immunocompetent patients with IBD aged ≥ 50 years [EL4]

RZV remains recommended for patients with IBD receiving immunosuppressive therapy [EL4]. If RZV is unavailable, ZVL may be considered in patients on low-dose immunosuppression [EL3]

Table 5. Adult immunisation schedule for patients with IBD.

	Dosing, schedule, and remarks	Type of vaccine ^a	At diagnosis	At diagnosis and during follow-up	Strongly recommended before immunosuppressive treatment
IBD-specific vaccination programme					
Inactivated influenza [trivalent/quadrivalent or high dose]	Annual vaccination recommended for all patients on immunosuppressive therapy, according to national guidelines	Non-live		Yes	Yes
Zoster recombinant [RZV] [preferred]	For all patients ≥ 50 years. Consider in patients < 50 years at increased risk of herpes zoster infection	Non-live			Yes
Zoster live [ZVL]	Use only if RZV is unavailable and patient is immunocompetent	Live-attenuated vaccine			Yes

Prophylactic herpes zoster vaccinations

	ZOSTAVAX™, a live attenuated vaccine	SHINGRIX™, a recombinant subunit vaccine
Marketing approval	Approved globally (for ≥50s) 	 Approved in the United States and Canada since 2017, in Europe and Japan (for ≥50s) since 2018 but not yet available worldwide
Dosing	Single subcutaneous dose 	Two intramuscular doses 2-6 months apart 
Clinical efficacy	Reduces risk of:	Reduces risk of:
	<ul style="list-style-type: none"> Herpes zoster by 51% for a mean duration of 3.13 years  Post-herpetic neuralgia by 39% Overall burden of illness by 61% 	<ul style="list-style-type: none"> Herpes zoster by 91% (mean follow-up of 3.2 years)  Second dose required for robust Immune response
Evaluated in patients with autoimmune Inflammatory conditions	Yes	No data available yet

137 €

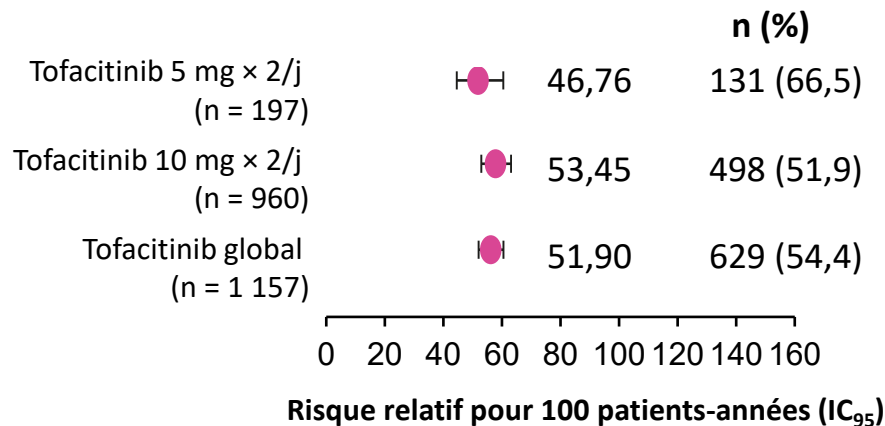
170 € (x2)

Anti-Jak et autres infections ?

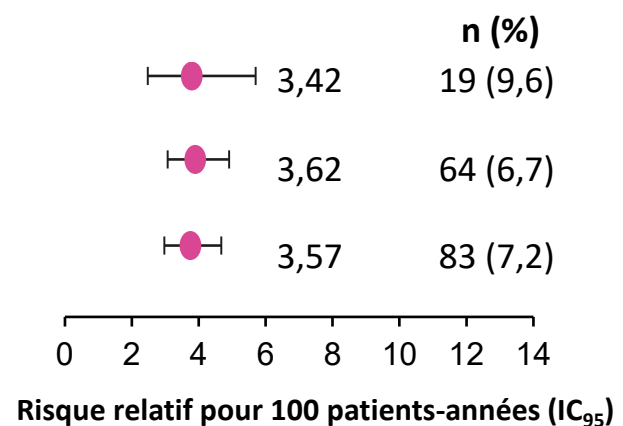
Risque infectieux sous tofacitinib

Étude de la tolérance du tofacitinib à partir des 5 études pivots (OCTAVE Induction, Sustain et Open-label extension) : 1157 patients

Risque d'infections (toutes confondues)



Risque de zona



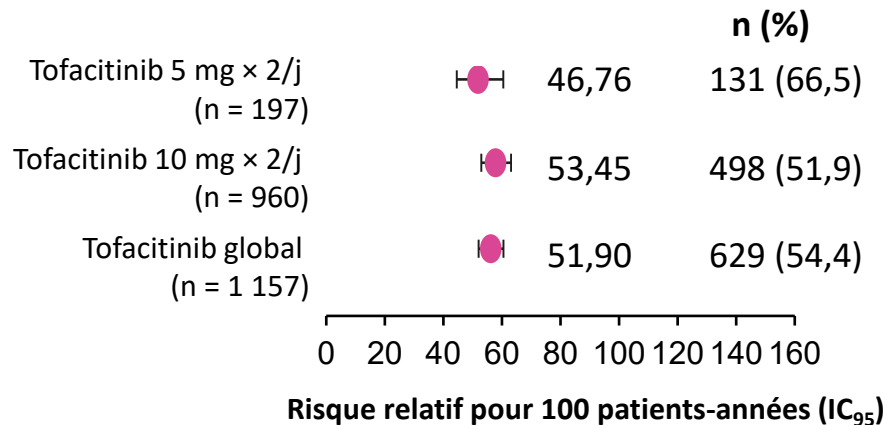
Facteurs associé aux infections sévères : poids > 90 kg ; lymphocytes < 1 000/mm³

Facteurs associés au risque de zona : âge élevé du patient, antécédents d'anti-TNF α

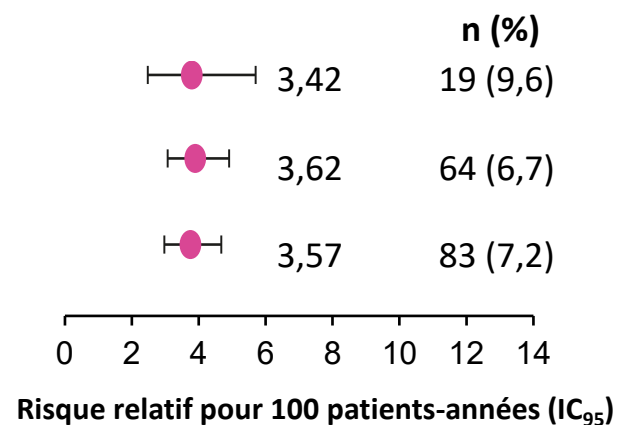
Risque infectieux sous tofacitinib

Étude de la tolérance du tofacitinib à partir des 5 études pivots (OCTAVE Induction, Sustain et Open-label extension) : 1157 patients

Risque d'infections (toutes confondues)



Risque de zona



Facteurs associé aux infections sévères : poids > 90 kg ; lymphocytes < 1 000/mm³

Facteurs associés au risque de zona : **âge élevé** du patient, antécédents d'anti-TNF α

Qui sont les sujets à risque ?

Mortalité hospitalière chez les patients MICI selon l'âge

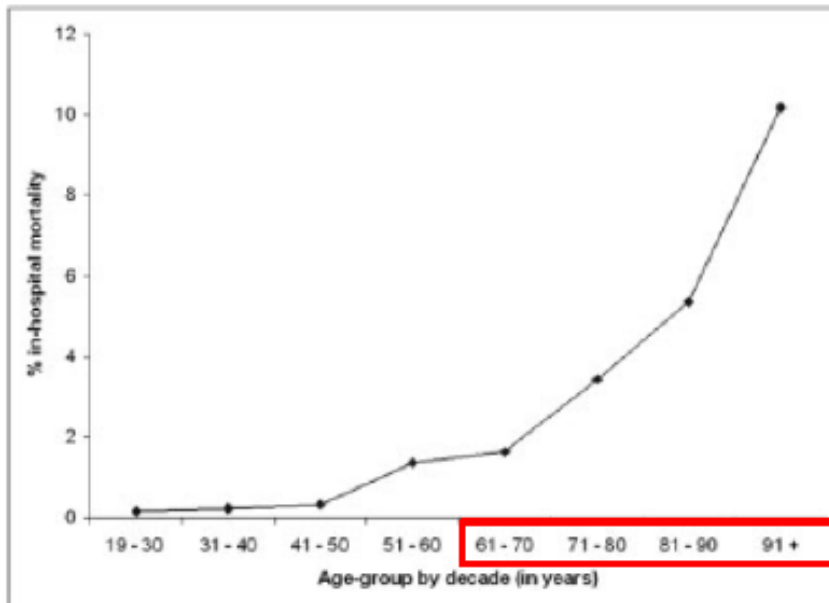


FIGURE 1. Age and unadjusted in-hospital mortality for IBD-

TABLE 2. Multivariate Analysis of In-hospital Mortality for IBD-related Hospitalizations

Predictor	Adjusted Odds Ratio*	95% Confidence Interval
Age		
18-64 years	1.0	
65 years and older	3.91	2.50-6.11
Sex		
Male	1.0	
Female	0.82	0.67-1.00
Charlson's comorbidity index		
0	1.0	
1	1.94	1.48-2.55
2	3.13	2.26-4.33
≥3	4.99	3.61-6.88

Les infections respiratoires sont les plus fréquentes chez les sujets âgés

Table 2. Summary of serious infection by primary discharge diagnosis

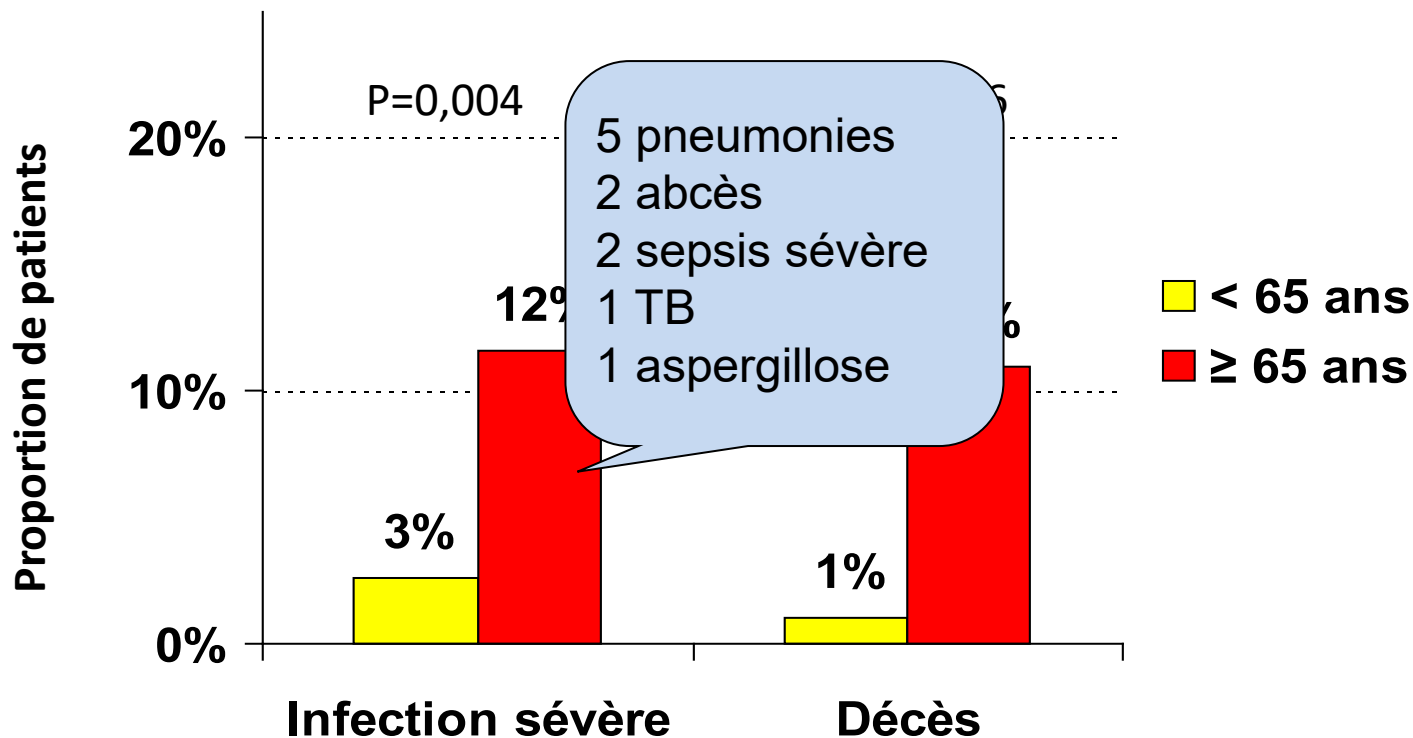
Type of infection	Cases	
	<i>n</i>	%
Bronchopneumonia/pneumonia	194	34.4
Acute bronchitis	15	2.7
Other acute respiratory infections	4	0.7
Enterocolitis due to <i>Clostridium difficile</i>	68	12.1
Other intestinal infection	76	13.5
Sepsis	26	4.6
Infectious endocarditis	6	1.1
Acute nephritis/pyelonephritis	21	3.7
Chronic or unspecified nephritis/pyelonephritis	12	2.1
Acute, chronic, or unspecified cystitis	12	2.1
Cellulitis and abscess	40	7.1
Other local infections of skin and subcutaneous tissue	2	0.4

Risque d'infection sévère sous corticoïdes en cas de MICI > 65 ans

Table 4. Association of current oral corticosteroid therapy and serious infections by causative agent

	Cases	Controls	Crude RR	Adjusted ^a RR
Corticosteroid exposure	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)		(95% CI)
<i>Bacterial infection</i>				
Nonuse	134 (60.4)	829 (79.6)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Current use	64 (28.8)	116 (11.1)	4.8	4.0 (2.5–6.6)
<i>Viral infection</i>				
Nonuse	43 (79.6)	204 (80.3)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Current use	9 (16.7)	28 (11.0)	1.5	0.8 (0.3–2.2)
<i>Other infection</i>				
Nonuse	175 (60.8)	1123 (83.1)	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Current use	76 (26.4)	143 (10.6)	3.9	3.2 (2.2–4.6)

Risque infectieux sous anti-TNF selon l'âge



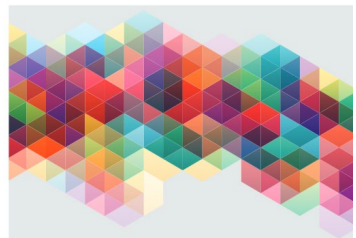
La combothérapie est à risque infectieux plus élevé

Données de la SNIIRAM

190 694 patients atteints de MICI recrutés entre 2009 et 2014

Type d'infections (18 à 64 ans)	Absence d'IMM	Thiopurine mono	Anti-TNF mono	Combothérapie	Combothérapie versus anti-TNF
Sévères	8.4 / 1000 PA 1	10 / 1000 PA HR 1,3 (1,1-1,3)	18 / 1000 PA HR 2,3 (2,1-2,5)	22 / 1000 PA HR 3,0 (2,6-3,5)	HR 1,3 (1,1-1,5)
Opportunistes	0.4 / 1000 PA 1	1.7 / 1000 PA HR 5,0 (3,8-6,5)	2.1 / 1000 PA HR 6,1 (4,5-8,1)	4.1 / 1000 PA HR 12,9 (8,9-18,6)	HR 2,1 (1,4-3)

**Comment réduire le risque
infectieux ?**



Calendrier des vaccinations
et recommandations
vaccinales 2020

Mars 2020

La vaccination !

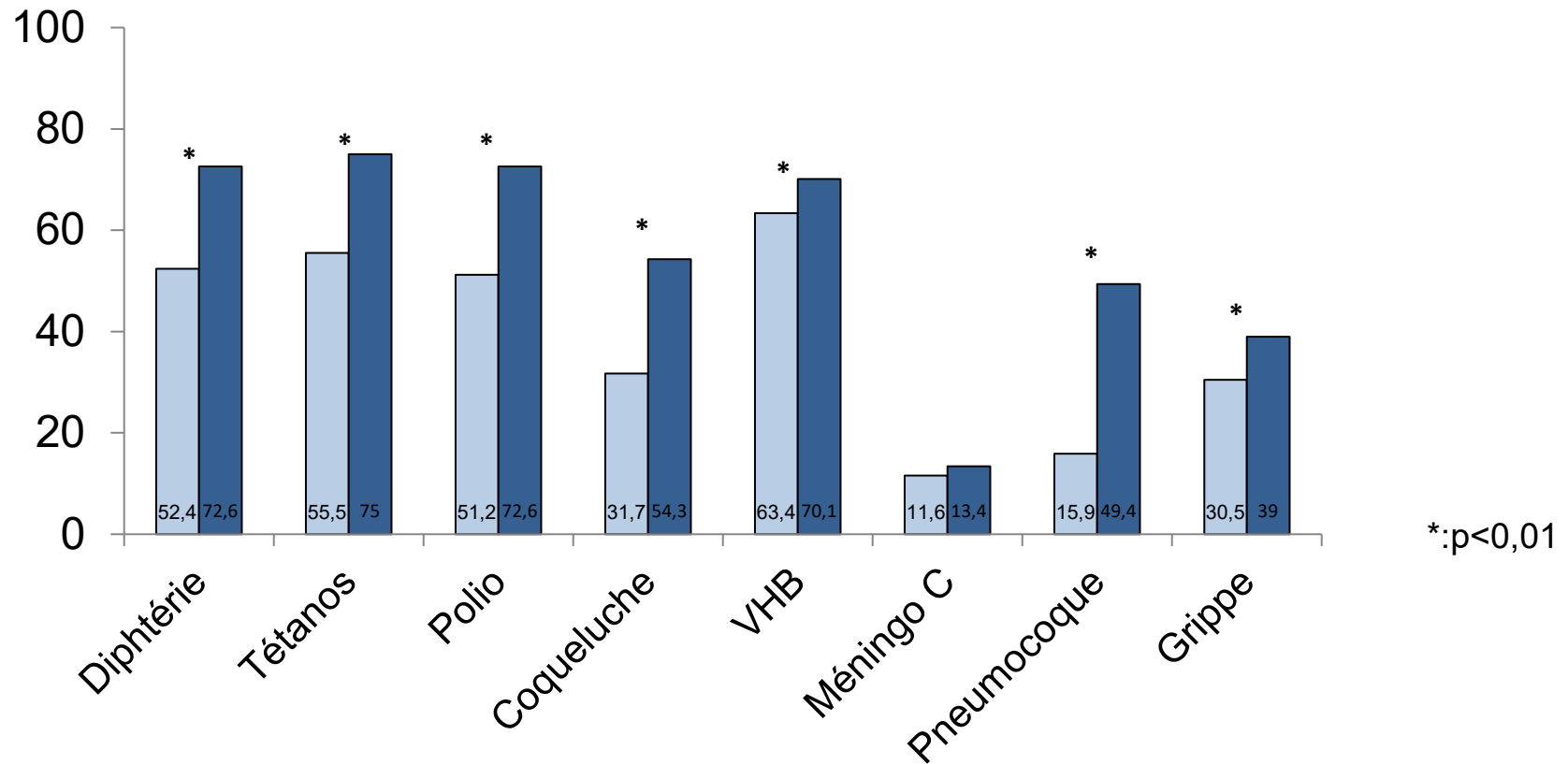
Calendrier vaccinal du patient sous immunosuppresseur et/ou biothérapie

Schéma vaccinal	M0	M2	M6	Tous les ans	Tous les 5 ans	Tous les 10 ans
Diphtérie Tétanos Poliomyélite						
Coqueluche						
Hépatite B						
Méningocoque C	Avant 24 ans					
Pneumocoque 13V Pneumocoque 23V						
Grippe (voie injectable)						
BCG Rougeole-Oreillons- Rubéole Fièvre Jaune Grippe(voie nasale) Poliomyélite (voie orale) Varicelle-Zona Rotavirus	Contre-indiqués					
COVID	Vacciner... A suivre....					

Qui vaccine ?

De l'intérêt d'un entretien vaccinal !

207 patients MICI traités en HDJ vus en entretien par un MG
1 refus



**Taux de couverture vaccinale
avant et 6 mois après un entretien dédié**

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thorax	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>

Comment prévenir les infections opportunistes ?



- Éviter les immunosuppressions multiples et prolongées
- Sevrer rapidement en corticoïdes
- Alléger le traitement IMM, surtout si patients plus à risque d'infection

**Comment prendre en charge
une infection sous IMM ?**

Comment traiter les infections sous IMM ?

- Connaître les infections possibles**
- Hospitaliser au moindre doute**
- Se méfier des infections respiratoires**

Gestion des immunomodulateurs en cas d'infection active

ECCO Statement OI 7C

Immunomodulator therapy should be temporarily withheld until the resolution of active infection [EL5, RG D]. Treatment of pneumonia in patients on immunomodulators must always cover *S. pneumoniae*

TT immunomodulateur
sur pause !

ECCO Statement OI 7E

Immunomodulator therapy should temporarily be withheld until resolution of the active infection [EL5, RG D]

Messages pour la pratique

- Le profil de tolérance des immunosuppresseurs et anti-TNF est bien identifié.
- Ces molécules sont bien tolérées dans l'ensemble.
- Les infections bénignes sont fréquentes,
les infections sévères sont rares
et les infections opportunistes exceptionnelles !
- Vacciner, prendre en compte les facteurs de risque des patients, notamment l'âge, éviter les corticoïdes et alléger le traitement dès que possible réduisent le risque infectieux.

