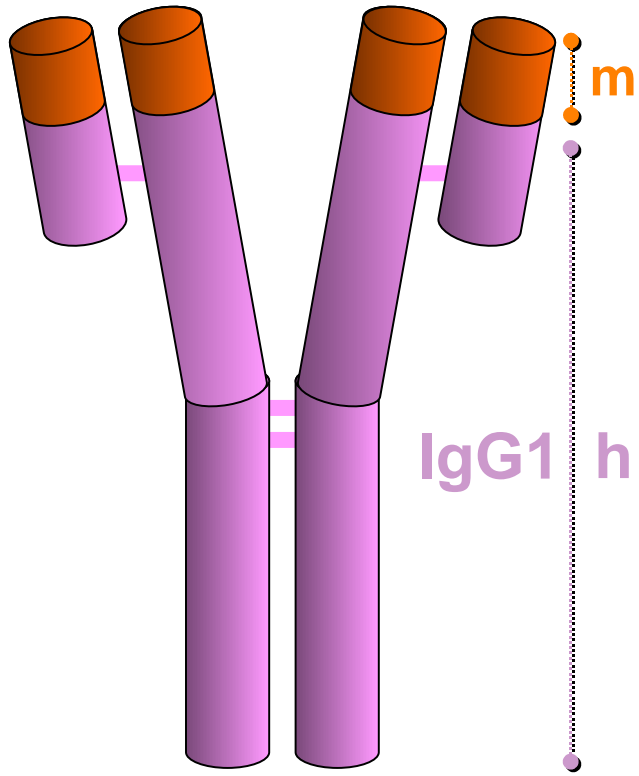


Identification des facteurs de risque de tuberculose chez les patients traités par anti-TNF α

D. Salmon, F. Tubach, P. Ravaud, RM Chichemanian, C. Michelet, P. Dellamonica P, N. Benammar, X. Mariette, O. Lortholary for RATIO (Research Axed on Tolerance of bIOtherapies) group.

Introduction

- Les anti TNF- α sont de plus en plus utilisés pour le traitement de diverses maladies inflammatoires rhumatologiques ou digestives : PR, SPA, Maladie de Crohn
- Du fait de leur effet inhibiteur puissant sur la fonction macrophagique, leur utilisation s'accompagne d'un risque accru d'infections en particulier par des germes à multiplication intra cellulaire
- Trois anti-TNF- α sont actuellement commercialisés appartenant à 2 familles : AC monoclonaux, récepteurs solubles



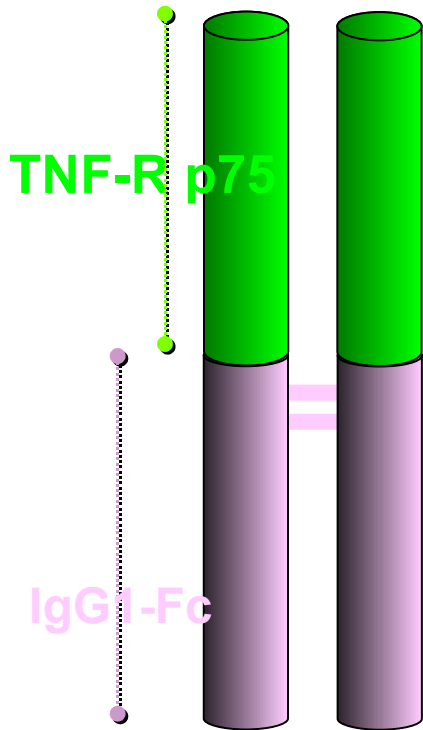
infliximab

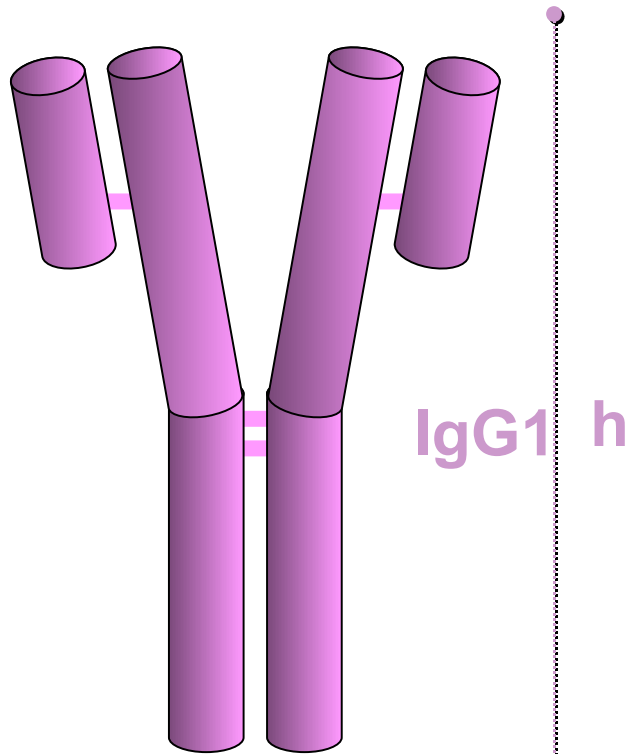
Remicade[®]

AC chimérique
Perfusion tous les 14 jours

Etanercept Enbrel®

Récepteur soluble, protéine de fusion
Administration sous-cutanée





Humira®

adalimumab

Humira®

AC humanisé
Administration SC tous les 14 jours

Introduction

- Des recommandations officielles ont été émises par différents pays, pour prévenir le risque de réactivation de tuberculose (TB) (1-4).
- En France, recommandations AFSSAPS 2005 :
 - **Dépistage d'une TB latente**
 - ATCD de TB non ou insuffisamment traitée
 - Anomalies radiologiques
 - Contage
 - IDR > 5 mm
 - **Initiation d'une chimioprophylaxie anti tuberculeuse au moins 3 semaines avant de débiter l'anti TNF α**

1 -AFSSAPS 2002 (Joint Bone Spine)and 2005

2- Working group of Danish Society Respiratory Medicine;

3- Obrador, Lopez San Roman et al. 2003, Gastroenterol Hepatol

4- British Thoracic Society Committee, 2005, Thorax

Objectifs de l'étude

- Evaluer l'effet des recommandations AFSSAPS sur l'incidence de la tuberculose
- Etudier les facteurs de risque de tuberculose chez les patients traités par anti TNF α

Dans le cadre de l'observatoire RATIO mis en place en février 2004

Les études de l'observatoire RATIO

1. **Registre national** des tuberculoses, infections opportunistes, infections bactériennes graves et lymphomes survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α .
2. **Etude cas-témoins** emboîtée dans le registre
3. **Etude d'incidence**

Période d'inclusion:

3 ans (février 2004-janvier 2007) pour infections opportunistes et lymphomes. Extension d'1 an pour s'assurer de l'exhaustivité des déclarations

Période de suivi: 3 ans

Le registre

- Déclaration par le clinicien en charge du patient (fiche initiale de déclaration puis fiche de suivi).
- Transfert des cas déclarés dans RATIO au centre de pharmacovigilance concerné
- Contrôle de l'exhaustivité avec les CRPV, l'InVS, les déclarations faites aux firmes
- **Validation de chaque cas par un comité de validation**
- Contact régulier avec les médecins déclarants par mail (journal d'avancement de l'étude).
- Site web spécifique : <http://www.observatoire-ratio.org> ou le site du CRI: <http://www.cri-net.com>

Les centres participants

- 487 centres participants

124 médecine interne

68 rhumatologie

48 pneumologie

25 réanimation

20 infectieux

72 gastro-entérologie

50 pédiatrie

32 onco/hématologie

48 dermatologie

État d'avancement février 2004-février 2007

- 219 cas validés :
 - 70 infections bactériennes graves
 - 149 infections opportunistes
 - 37 lymphomes

Le risque de tuberculose persiste : 45 cas validés début juin 2007

- 27 femmes/18 hommes
- Age médian : 62 ans (20-83)
- Maladie sous-jacente :
 - PR : 29 cas,
 - SPA : 13 cas,
 - Crohn, psoriasis et Takayashu : 1 cas chacun

Type d'atteinte

- Pleuro pulmonaire : 25
- Extra-pulmonaire ou disséminée : 20
- Hospitalisation en réanimation : 5
- Décès : 1

Le risque de tuberculose est beaucoup plus élevé avec les AC monoclonaux qu'avec le récepteur soluble

- Infliximab : 23 cas 5 000 à 8 000 patients traités
- Adalimumab : 19 cas 5 000 à 9 000
- Etanercept : 3 cas 10 000 à 14 000

Délai moyen après le début de l'anti TNF α : 3 3 semaines (2-220)

Facteurs de risque de tuberculose

- **Facteurs de risque de TB**

- Contage 4 cas
- IDR avant anti-TNF α (34 cas)
 - > 10 mn 2 cas (6%)
 - 5 – 10 mn 9 cas (26%)
 - < 5mm 23 cas (68%)**
- Anomalies radiologiques 2 cas
- Origine d'un pays de forte endémie 9 cas

Facteurs de risque de tuberculose

- **Facteurs de risque de TB**
 - Aucun FDR_{reco} (seuil $IDR > 5$) 21 cas (47%)
 - Zone d'endémie comme seul FDR 4 cas
- **Chimioprophylaxie** : 1 cas (inadaptée)

Au total

- **Le risque de tuberculose associé au traitement anti TNF α persiste**
- Délai médian d'apparition de **33 semaines**, restant compatible avec une réactivation.
- Incidence nettement différente entre les patients traités par AC monoclonaux et ceux traités par récepteur soluble.

Conclusion

- Les recommandations actuelles ne sont pas suffisamment pertinentes
 - 2/3 pts ont une IDR normale
 - L'origine ou le fait d'avoir résidé en pays d'endémie n'est pas pris en compte
 - 50 % seulement ont un facteur de risque retrouvé
 - D'autre part, on sur-traite vraisemblablement un grand nombre de patients.
- L'utilisation des nouvelles méthodes immunologiques de dépistage/diagnostic de la tuberculose (Quantiferon-TB°, TB Spot TB°) doivent être évaluées chez ces patients.

Comité de Pilotage

Sociétés Savantes

- Pathologie Infectieuse : Dominique Salmon et Olivier Lortholary
- Rhumatologie : Xavier Mariette
- Gastro Enterologie : Marc Lemann

CRPV

- RM Chichemanian
- P Gillet
- Jl Montastruc

Méthodologie

- Florence Tubach (chef de projet)
- Philippe Ravaud

Immunologie

Dominique Emilie

Industrie

pharmaceutique

- G Trape (Schering)
- R Tetelboum (Wyeth)
- G Goldfarb(Abbott)

Remerciements à l'ensemble des cliniciens participant au réseau