



JOURNAL DE L'OBSERVATOIRE RATIO

N°4 - Juin 2005

Observatoire National des Infections
et Lymphomes survenant sous anti-TNF α



Depuis bientôt un an et demi, l'Observatoire RATIO recense les cas d'infections bactériennes graves, d'infections opportunistes et de lymphomes. Vous êtes très nombreux à avoir accepté de participer, et nous vous en remercions. Voici quelques informations relatives à l'avancement de l'étude :

1- ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE

1-1 Les cas

1-2 Les témoins

2- ATTENTION : LES RECOMMANDATIONS DE PROPHYLAXIE
DE PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE SOUS
ANTI-TNF ONT ETE ACTUALISEES

3- INFORMATION : ABSTRACTS

1. ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE

1. LES CAS

N'oubliez pas que chaque cas déclaré doit être accompagné des photocopies du compte-rendu d'hospitalisation, des examens, de la bactériologie, etc ... pour être validé. Si ces documents sont manquants, nous serons tenus de vous solliciter à nouveau pour les obtenir.

Au 2 juin 2005, **99 cas** nous ont été déclarés :

44 infections bactériennes graves :

- 21 arthrites, dont 11 sur matériel (et 10 sans) et 11 avec septicémie (et 10 sans)
- 15 septicémies (septicémies sans arthrite, fasciite ni méningite)
- 4 fasciites dont 1 avec septicémie
- 4 données en attente

Les germes en cause étaient :

- ✓ un Staphylocoque doré (25 cas)
- ✓ un Streptocoque (5 cas dont 1 entérocoque)
- ✓ une E Coli (5 cas)
- ✓ en attente (7 cas)
- ✓ autres (2 cas)

46 infections opportunistes (45 patients) :

- 15 tuberculoses
- 12 viroses (6 zonas, 4 infections à CMV, 1 varicelle)
- 9 légionelloses
- 2 aspergilloses (1 digestive, 1 du sinus maxillaire)
- 2 mycobactérioses atypiques (m. kansasii et m. avium)
- 2 nocardioses (1 pulmonaire, 1 sous-cutanée)
- 2 pneumocystoses (dont 1 chez un patient VIH+)
- 1 salmonellose (s. enteritidis)
- 2 mycoses systémiques
- 1 suspicion de LEMP (diagnostic incertain et non encore validé)

10 lymphomes :

- 4 maladies de Hodgkin
- 6 lymphomes non hodgkiniens
 - 4 lymphomes B diffus à grandes cellules
 - 2 lymphomes T

Les maladies sous-jacentes :

	Infections bactériennes graves	Infections opportunistes	Lymphomes
Maladie sous-jacente PR : polyarthrite rhumatoïde SPA : spondylarthropathie RCH : rectocolite hémorragique PAN : périartérite noueuse PCA : polychondrite atrophiante	2 Crohn 33 PR 8 SPA 1 PAN	3 Crohn dont 1+ SPA 31 PR dont 1+ RCH, 1+ SPA et 1+ PCA 1 Psoriasis 8 SPA dont 1+ PR et 1+ Crohn 1 PAN 2 RCH dont 1+ PR 1 Pyoderma gangrenosum 1 donnée en attente	1 Crohn 7 PR 1 SPA 1 syndrome de Sjogren primitif

2. LES TEMOINS

Le but de l'étude cas-témoins est d'identifier les facteurs de risque de survenue des infections et lymphomes sous anti-TNF α . Actuellement, **70 témoins ont été inclus sur les 62x2 (124) demandes envoyées**, du 1er février 2004 au 1er juin 2005. D'autres demandes de témoins seront envoyées après validation des cas. Le recrutement des témoins était prévu sur deux ans et se terminera avec les cas déclarés fin janvier 2006.

L'inclusion de témoins dans l'observatoire constitue indéniablement une surcharge de travail dans les centres, aussi nous vous rappelons qu'il est prévu une indemnisation de 100 euros par cahier de recueil de données témoin. Ces indemnisations ont été longues à mettre en place, mais la procédure est maintenant effective : dès réception des « témoins » par le centre de méthodologie, une fiche d'indemnisation vous est adressée, à remplir et à nous renvoyer.

L'indemnisation pour les témoins inclus dans cette période est en cours, elle s'effectue sous forme :

- soit d'honoraires (si vous êtes affilié(e) à l'URSSAF, joindre une note d'honoraires),
- soit d'un soutien clinique (abonnement à une revue, achat d'un logiciel, d'un livre, de matériel informatique...)

➤ Il est possible d'attendre pour cumuler ces indemnités en vue d'un achat plus important.

2. LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS

Au vu des premiers résultats de l'observatoire RATIO, de la littérature internationale et de la modification de la formulation de la tuberculine, les recommandations de prophylaxie de prise en charge de la tuberculose sous anti-TNF α ont été récemment actualisées par le groupe RATIO et reprises par l'AFSSAPS et vous trouverez ci-dessous un résumé des principales modifications apportées au texte qui avait été diffusé en 2002 :

- 1) Extension des recommandations de prophylaxie de la tuberculose à l'Etanercept et à l'Adalimumab
- 2) Diminution du diamètre de l'intra-dermo réaction à la tuberculine à partir duquel une prophylaxie doit être initiée. Ce diamètre passe de 10 à 5 mm. En effet, sur les premiers cas rapportés dans l'observatoire RATIO, 30% environ des patients développant une tuberculose sous anti-TNF ont eu une intra-dermo réaction entre 5 et 10 mm.

3) Augmentation de la posologie de Isoniazide de 4 à 5 mg/kg/j lorsqu'elle est administrée en monothérapie. En bithérapie avec la Rifampicine, la dose de 4 mg/kg/j reste préconisée afin de diminuer sa toxicité potentielle.

4) Mention que le Tubertest° à 5 UI remplace dorénavant l'ancienne formulation de tuberculine à 10 UI. Cependant, le volume à injecter (0,1 ml) reste le même, de même que l'interprétation de l'intra-dermo réaction reste inchangée.

Voici la dernière mise à jour de ces recommandations :



le 23 Juillet 2004 (modifiée le 25 mai 2005)

RECOMMANDATIONS NATIONALES SUR LA PREVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES TUBERCULOSES SURVENANT SOUS anti-TNF α ¹

Les médicaments de la classe des anti-TNF α sont des agents qui inhibent l'activité biologique du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Leur utilisation augmente le risque de réactivation d'une tuberculose latente qui doit par conséquent être dépistée et traitée avant toute initiation d'un tel traitement.

Trois produits sont actuellement commercialisés : infliximab (REMICADE°), etanercept (ENBREL°), adalimumab (HUMIRA°)

Leurs RCP sont disponibles sur le site Internet de l' Afssaps : www.afssaps.sante.fr

Quelles sont les deux situations rencontrées ?

1. Tuberculose latente (ou tuberculose infection) :

- **Primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère) .**
- **Sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse :**
 - . Sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide.
 - . **Sujets ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire**
 -
 - **Sujet ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.**
 - . **Sujet ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.**

Une vigilance particulière est nécessaire vis à vis des sujets originaires d'un pays de forte endémie tuberculeuse (Afrique, Amérique Centrale et du Sud, Ex-URSS, Asie sauf Japon) qui sont à risque très élevé de tuberculose latente.

Les sujets ayant présenté une tuberculose active mais ayant été traités au moins 6 mois avec au moins 2 mois du couple rifampicine+ pyrazinamide ne sont, a priori, plus à risque de réactivation.

2. Tuberculose active :

Les sujets suspects de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux complet.

Dans tous les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anti-TNF α doit être différé.

-

Comment dépister un patient à risque ?

Avant de débiter un traitement par anti TNF α , il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active :

- **par un interrogatoire détaillé comprenant :**

- la notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
- la notion de contage (antécédents familiaux y compris dans l'enfance),
- la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie...),
- les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active),
- la notion de traitement anti-tuberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée).

- **par la recherche de signes cliniques de tuberculose maladie** : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.

- **en pratiquant :**

- **une radiographie pulmonaire.** S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé.
- **une intra-dermoréaction à 5 UI de tuberculine** (0,1 ml) chez tous les patients. Cette nouvelle spécialité, le **Tubertest^o** correspond au 10 UI de l'ancienne spécialité. La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite.

Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte « patient » qui sera délivrée au patient avec le traitement.

Prise en charge d'une tuberculose latente

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α il est nécessaire de mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets présentant une tuberculose latente ou tuberculose infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse).

Modalités du traitement prophylactique : 3 schémas thérapeutiques possibles :

- **rifampicine** (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + **isoniazide** (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois, le **Rifinah®** (rifampicine + isoniazide) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, (ou prochainement la **Rimactazine**^o pour les patients de faible poids) permettent une administration simplifiée.
- l'**isoniazide** seul (Rimifon®) : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.
- En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide **rifampicine** (Rifadine®) : 10 mg/kg/j + **pyrazinamide** (Pirilène®) : 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant 2 mois avec une surveillance stricte des transaminases.

Ce schéma est à éviter en raison de sa toxicité hépatique potentielle chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques ou les patients recevant un autre traitement hépatotoxique.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première injection d' anti-TNF α .

Surveillance : la surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique. Si les BK crachats ou tubages sont positifs, un traitement curatif remplacera le traitement prophylactique.

Il n'y a pas lieu de traiter un patient ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée.

Prise en charge d'une tuberculose active diagnostiquée avant l'initiation ou survenant sous anti-TNF α

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à 6 mois après la dernière injection d' anti-TNF α ..

En cas de suspicion de tuberculose, vous devez réaliser les examens suivants :

- Recherche de BK, trois jours de suite, par crachats ou tubages, IDR à la tuberculine, radiographie pulmonaire éventuellement complétée d'un scanner thoracique.
- **Les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et les manifestations cliniques.**
- Attention : **un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif chez les patients immuno-déprimés ou sévèrement malades.**

Le traitement curatif :

Quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), ethambutol (15 à 20mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois, poursuivis ensuite par une **bithérapie** : rifampicine + isoniazide. L'éthambutol (20 mg/kg/j) est particulièrement utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance (patient originaire d'un pays d'endémie). L'arrivée prochaine du **Rimstar** permettra une administration de la quadrithérapie de façon combinée en 2 à 5 cp par jour selon le poids.

- Le traitement peut être simplifié par utilisation de **Rifater**[®] (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide) + ethambutol à la dose journalière d'un comprimé pour 12 kg pendant les deux premiers mois puis **Rifinah**[®] 2 cp/j pendant 4 mois.

La durée totale du traitement sans reprise de l'anti-TNF α dépend de la localisation :

- tuberculose pulmonaire ou monoganglionnaire : 6 à 9 mois,
- tuberculose disséminée ou pluriganglionnaire : 9 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable),
- tuberculoses osseuses ou neuroméningée : 12 mois au moins.

La surveillance du traitement est celle d'un traitement antituberculeux classique.

Un contrôle de la négativité de l'expectoration est utile vers le 15^{ème} jour dans les formes initialement bacillifères.

Quand reprendre le traitement par anti-TNF α ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre l'anti-TNF α . Si l'intérêt clinique de l'anti-TNF α est considéré comme majeur, le traitement ne sera repris qu'après un délai supérieur ou égal à deux mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherche de BK).

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par REMICADE.

Un traitement corticoïde local ou général peut-il être prescrit ?

Il n'y a pas de contre-indication à une corticothérapie intra-articulaire ou par voie générale. Elle est même indiquée dans certaines formes graves de tuberculose (méningite, péricardite, miliaire sévère). Celle-ci peut s'avérer moins efficace du fait de l'administration concomitante de rifampicine qui augmente le métabolisme des corticoïdes.

¹ Ce document a été réalisé sur la base des recommandations du C. MIT (Collèges des Professeurs de Pathologie Infectieuse Tropicale), de la Société Française de Gastro-entérologie, de la Société Française de Rhumatologie, de la Société de Pneumologie de langue française et adoptées par les membres du groupe de travail anti-infectieux de l'Afssaps, avec la participation des experts suivants : V. Abitbol, F. Berenbaum, M. Breban, F. Bricaire, JF. Colombel, B. Dautzenberg, P. Dellamonica, D. Emilie, B. Flourie, D. Heresbach, M. Lemann, C. Leport, O. Lortholary, C. Perronne, X. Mariette, C. Michelet, C. Roux, D. Salmon, D. Vittecoq, et C. Perronne.

3. INFORMATION : ABSTRACTS

A partir des cas notifiés dans l'Observatoire RATIO, des **abstracts** ont été soumis au congrès de l'American College of Rheumatology – ACR – (un abstract sur les légionelloses, un sur les tuberculoses, un sur les lymphomes) et au congrès de l'Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - l'ICAAC - (légionelloses et tuberculoses).

Les cliniciens nous ayant notifié ces cas sont co-auteurs de ces abstracts.

Enfin, nous vous rappelons que toutes les informations et documents concernant l'Observatoire RATIO sont en ligne à l'adresse suivante : www.observatoire-ratio.org.

Merci à tous pour votre participation active