

Infections opportunistes et anti-TNF α Observatoire RATIO

D. Salmon, F. Tubach, X. Mariette, M. Lemann, B. Baldin, O.
Lortholary, Ph Ravaud, pour le groupe RATIO

Janvier 2007

Nouveaux immuno modulateurs

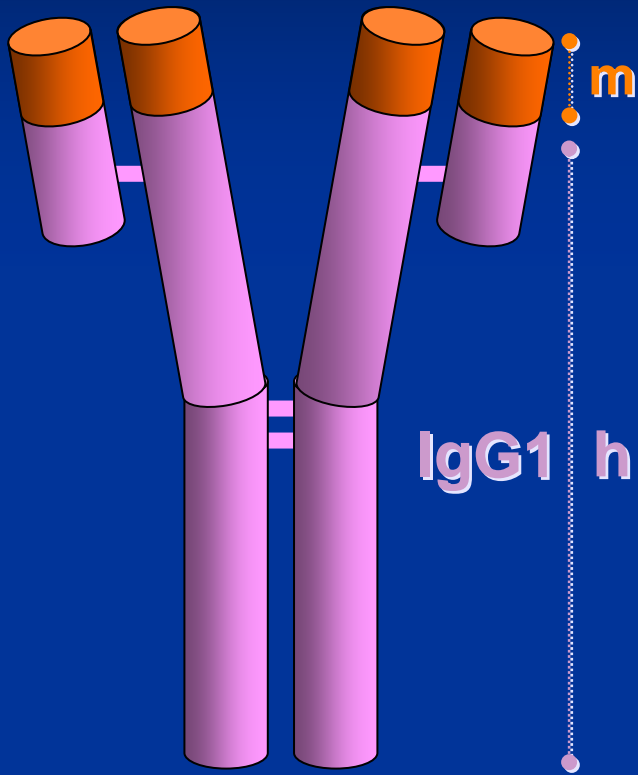
- Anticorps anti TNF α : infliximab, etanercept, adalimumab....
 - Anticorps anti CD20
 - Inhibiteurs de protéine d'adhésion et de présentation de l'ag : abtaccept, efalizumab..
 - AC anti-intégrine α_4
- => indication dans de nombreuses maladies inflammatoires : PR, , SPA, Crohn, Psoriasis, uvéite, Behcet...

Mécanisme d'action des anti TNF α

- Fixation au TNF- α soluble – complexe relativement stable
- Fixation au TNF- α membranaire des LT CD4 Th1, LT DC8+ activés et macrophages activés
- Induction de l'apoptose des cellules exprimant le TNF- α

Rôle du TNF- α dans la défense anti-infectieuse

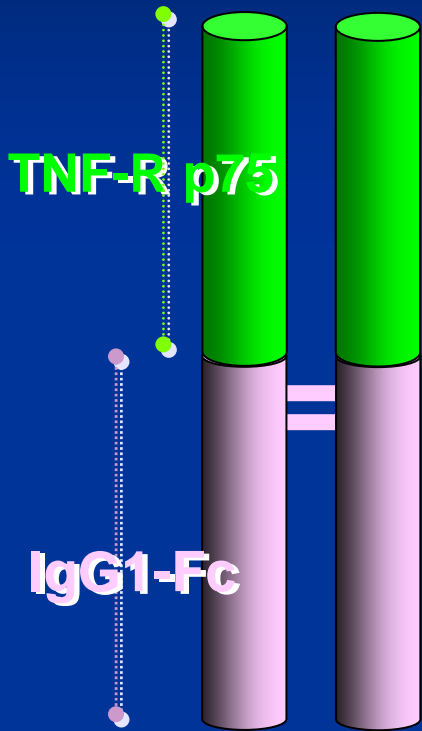
- Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-1, IL-6
- Favorise l'expression des molécules d'adhésion
- Stimule le relargage d'enzymes protéolytiques
- Rôle essentiel dans la formation de granulomes par l'induction de l'apoptose des cellules infectées
- Rôle dans la lyse d'organismes intracellulaires



infliximab

Rémicade[®]

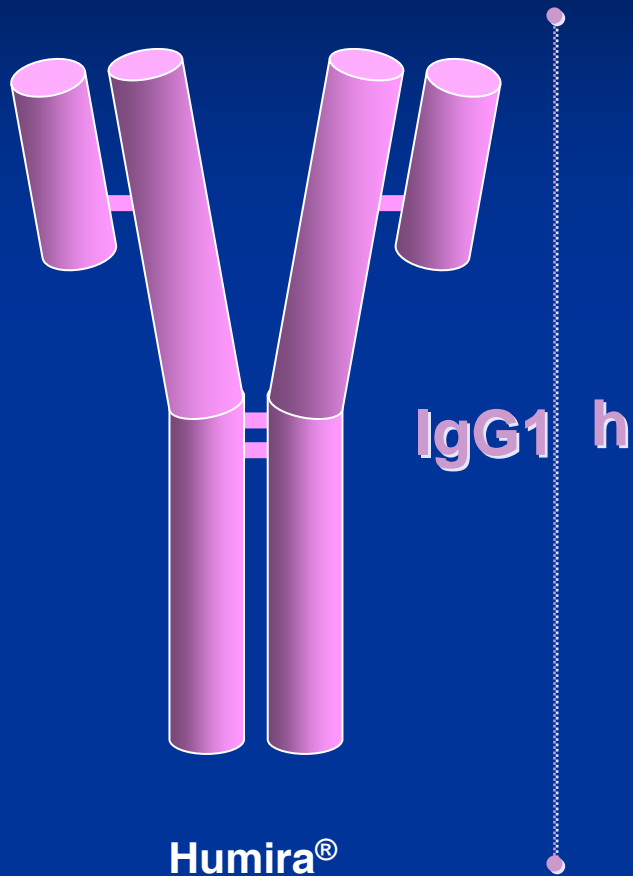
Anticorps chimérique
Administration en perfusion tous 15 jours



Etanercept

Enbrel[®]

Récepteur soluble, protéine de fusion
Administration sous-cutanée



adalimumab

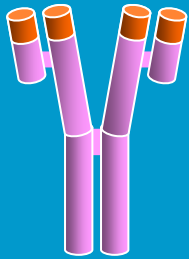
Humira®

Anticorps humanisé

Administration sous-cutanée tous 15 jours

-ximab

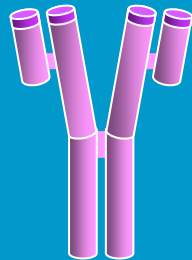
TNF α



Remicade[®]

-zumab

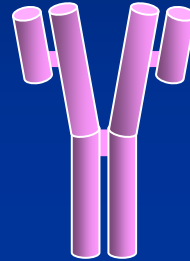
CD11a



Raptiva[®]

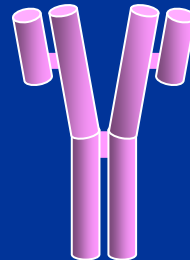
-umab

TNF α



Humira[®]

IL12/23



CNTO-1275

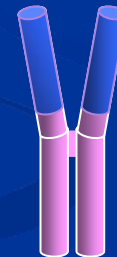
-cept

TNF α



Enbrel[®]

CD2



Amevive[®]

Anti-TNF α et Tuberculose : premiers cas rapportés

MedWatch Spontaneous Reports, 2001 :

- 70 tuberculoses / 149.000 patients traités par Infliximab
- Incidence estimée de la TB
 - PR sous anti-TNF \Rightarrow **24.4 / 100.000**
 - PR aux US \Rightarrow 6.2 / 100.000 \Rightarrow **RR X 4**
- Fréquence des formes **extrapulmonaires** +++
- **Gravité** +++ au moins 4/70 décès dus à la tuberculose
- **Réactivation** de lésions préexistantes +++ (délai survenue 12 sem)

Anti-TNF α et Tuberculose

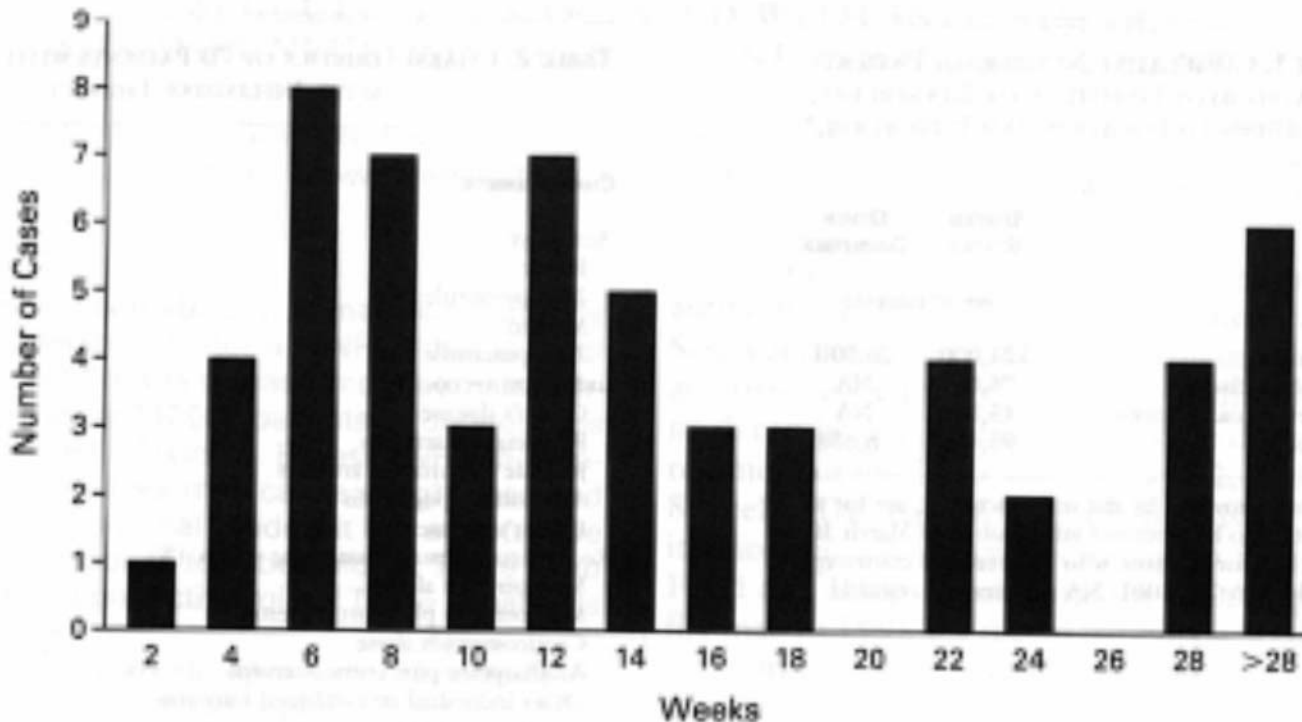


Figure 1. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis.

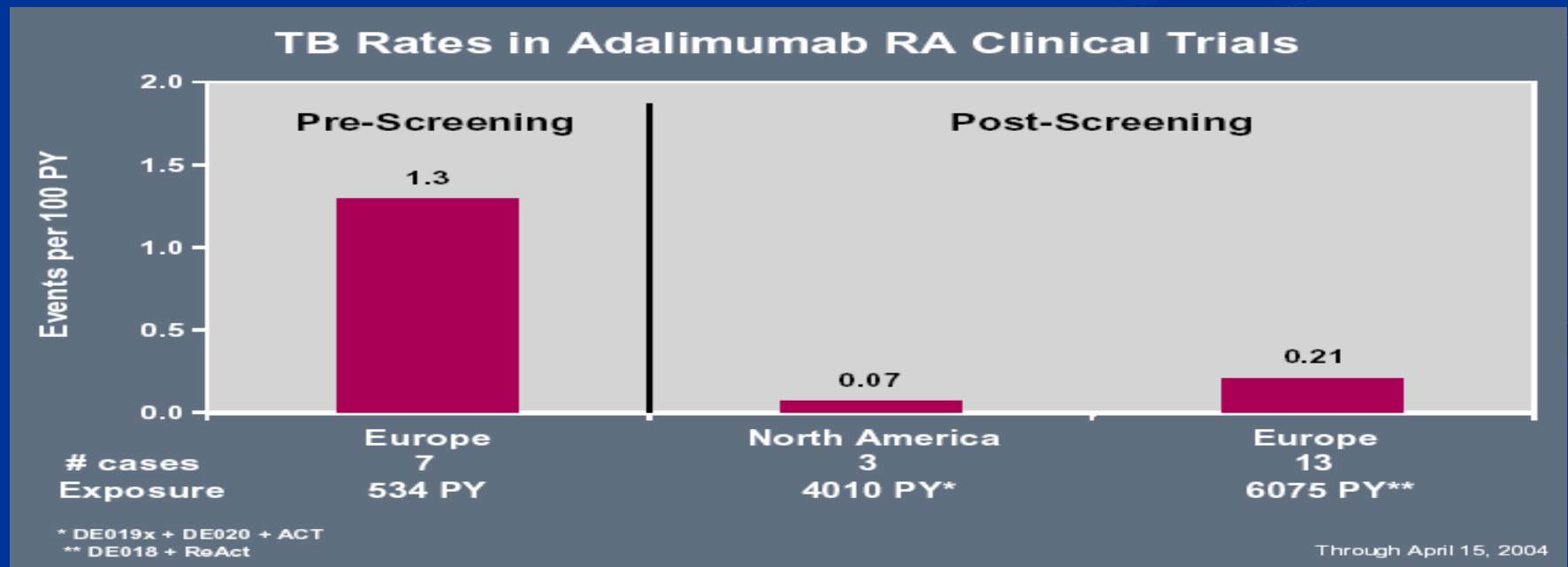
Data were available for 57 patients, most of whom had received monthly infusions of infliximab.

Etanercept et tuberculose

- Juillet 2004 → 34 cas de TB/411 213 patients traités
 - Délai médian après 1^e dose : 11,5 mois
 - 52% extra-pulmonaires
 - Incidence estimée à 14.4 /100.000
- Risque plus faible ?
 - Etanercept : récepteur soluble, qui se lie préférentiellement au TNF soluble et non membranaire

Adalimumab et tuberculose

- 8 cas sur ~542 pts traités (1.5%) dans les essais
- Après discussions avec la FDA, screening et prophylaxie
 - Europe → RP, USA → IDR
 - Traitement préventif anti TB



Infliximab and Opportunistic Infections reports

<u>Pathogen</u>	<u>Total</u>	<u>Deaths</u>
All opportunistic infections	111	33 (29.7%)
Pneumocystic carinii pneumonia	26	7
Atypical mycobacteria	11	4
Histoplasmosis	18	5
Listeriosis	15	3
Aspergillosis	10	5
Coccidioidomycosis	7	2
CMV Infections	9	2
Cryptococcosis	4	1
Systemic candidiasis	10	4
Mucormycosis	1	0

Nombreuses questions non résolues

- Facteurs de risque d'infection opportuniste en France ?
- Histoire naturelle des IO sous traitement ?
- Peut-on reprendre les anti-TNF au décours d'une IO ?
- L'incidence des IO diffère-t-elle selon l'anti-TNF ?
- Le risque de lymphome et de cancer est-il accru sous anti-TNF ?
- Quelles mesures prophylactiques peuvent réduire le risque infectieux ?
- ...

Quelle réaction en France ?

- Création en 2001 d'un groupe de recherche par des collègues français émanant de plusieurs disciplines :

Maladies Infectieuses

Rhumatologie

Gastroentérologie

Pneumologie

Médecine Interne

Dermatologie



Recherche sur Anti TNF et Infections Opportunistes

R.A.T.I.O.

Réseau de recherche clinique soutenu par l'INSERM depuis 2003

Sociétés Savantes

- Rhumatologie
- Infectiologie
- Gastroentérologie
- Pneumologie

Unités Inserm

- Epidémiologie et Biostatistiques
Inserm U738
- Immunologie

AFSSAPS

Centres régionaux
de
Pharmacovigilance

Industrie
pharmaceutique

RATIO



- Février 2002 : **Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS, réactualisées en 2005**

Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2

- Mars 2002 : Etude rétrospective des IO avant les recommandations

- March 2003 : Evaluation de nouvelles méthodes de détection de la réaction immunologique retardée à un ag tuberculeux

Arthritis Res Ther. 2006 ;8:1-15

- Février 2004 : Observatoire prospectif

- 2007 : Evaluation des tests in vitro de la tuberculose

Objectifs et études de l'observatoire

1. Colliger tous les cas **d'infections opportunistes, bactériennes graves et lymphomes** survenant chez des patients traités opar anti-TNF α , décrire leur histoire naturelle et leur évolution
= > REGISTRE NATIONAL
2. Estimer leur incidence
3. Rechercher les facteurs de risque de survenue de ces affections chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α
=> ETUDE CAS -TEMOINS "

1. Le registre national 2004-2010

Plan expérimental

- Enregistrement prospectif des infections opportunistes, bactériennes graves et lymphomes survenant sous anti-TNF α .
- Période d'inclusion : 2 ans pour les IBG, 3 ans pour les OI
- Suivi de chaque cas : 3 ans.

Recrutement des centres participants

- Accord de participation/médecin référent pour l'étude
- Déclaration par le clinicien en charge du patient.
- Contact régulier entre RATIO et médecins référents : journal d'avancement de l'étude, site web spécifique : <http://www.observatoire-ratio.org>
- Contrôle de l'exhaustivité avec les CRPV.

Démarrage en Février 2004

Affections déclarées dans le cadre de RATIO :

Soit une infection opportuniste

- Tuberculose ou M. atypique
- Mycose systémique
- Listériose
- Légionellose
- Salmonellose
- Parasitose opportuniste
- Virose opportuniste
- Ou tout autre IO

Soit une infection bactérienne grave nécessitant une hospitalisation

- septicémie
- arthrite septique
- fasciite nécrosante
- méningite

Soit un lymphome

Les centres participants

- 488 centres participants

124 médecine interne

68 rhumatologie

48 pneumologie

25 réanimation

20 infectieux

72 gastro-entérologie

50 pédiatrie

32 onco/hématologie

48 dermatologie

Données recueillies

- Questionnaire spécifique de l'affection observée, à raison d'un questionnaire initial puis 3^e et 6^e mois et / 6 mois.
 - Tableau initial, immunodépression, type anti TNF....
 - Évolution de l'infection ou du lymphome
 - Reprise de l'anti-TNF α
 - Mise en place d'une prophylaxie
- Validation de chaque cas par un **comité de validation**

2. Etude d'incidence

- Numérateur : cas du registre
 - Importance de l'exhaustivité
- Dénominateur :
 - Estimations des firmes déclarées à l'AFSSAPS basées sur les unités thérapeutiques vendues
 - Fin 2005:
 - Infliximab: 12 000 à 14 000 patients
 - Etanercept: 9 000 à 11 000 patients
 - Adalimumab: 3 000 à 5 000 patients
 - Total: 24 000 à 30 000 patients
 - Capture-recapture pour l'etanercept et l'adalimumab par la CANAM

3. Etude cas-témoins emboîtée dans le registre

■ Objectif

- Rechercher les facteurs de risque de survenue d'une infection opportuniste ou d'un lymphome chez les malades traités par anti-TNF α .

■ Plan expérimental : étude cas-témoins

■ Témoins:

- même maladie systémique que le cas
- n'ayant pas développé d'infection bactérienne sévère, opportuniste ou de lymphome depuis le début de ce traitement.

■ Témoin 1: ayant été traité par anti-TNF α ,

■ Témoin 2: n'ayant jamais été traité par anti-TNF α ,

■ Appariement sur âge, sexe, maladie sous jacente

État d'avancement fin nov 2006

220 cas notifiés

**128 infections
opportunistes**

**62 infections
bactériennes
graves**

(arrêt des inclusions
fev 2006)

30 lymphomes

Diversité histologique
Rarement lié à EBV
Faible augmentation
sous anti TNF α

Caractéristiques des patients

- 215 adultes, 5 enfants (8-13 ans), 63% femmes,
- Age moyen : 54 ans, 3% d'enfants
- Maladie sous-jacente :
 - Rhumatologique (PR, SPA, Arthrite juvénile) : 87 %
 - Cröhn : 7 %
 - Autres (Psoriasis, Sjögren, Pyoderma gangrenosum, PAN) : 6 %
- Anti TNF au moment de l'infection : 82%
 - Infliximab 50 %
 - Etanercept 38 %
 - Adalimumab 23 %

Traitements immunosuppresseurs

	Infections bactériennes graves N=70	Infections opportunistes N=120	Lymphomes N=27
Corticoides	75%	76%	60%
Immuno suppresseurs (5 dernières années)	81%	74%	90%

Les 70 infections bactériennes graves

- 30 Ostéo-arthrites (dont 13 sur matériel)
- 31 Septicémies
- 4 Fasciites

Germes : cocci à Gram + : 84%

- 29 : Staphylocoque doré
- 8 : Streptocoque
- 5 : E. Coli
- 2 : Capnocytophaga, anaérobies

Délai survenue : 63 sem [1-312]

Age : 54 ans (15 - 75)

Admission réanimation : 27 % (15)

Décès : 5 % (3/55)

Infections opportunistes 128 cas

- 49 mycobatérioses dont 46 tuberculoses
- 21 légionelloses
- 4 listérioses
- 4 nocardioses (sous cutanée ; pulmonaire)
- 2 salmonelloses (*S. enteritidis*)

- 29 viroses (23 zonas, 2 CMV, 4 herpès extensif)

- 6 pneumocystoses (dont 1 patient VIH +)
- 4 aspergilloses (2 pulmonaires, 1 digestive, 1 maxillaire)
- 2 leishmanioses (1 viscérale, 2 cutanées)
- 2 cryptococcoses
- 1 toxoplasmose

Infections opportunistes

- Délai début TTT- symptômes : 53 sem (2-192)
- Age : 54 ans (13 - 83)
- 18 % d'hospitalisations en réanimation (11/58)
- Décès : 5

Lymphomes

20 premiers cas

Lymphome non Hodgkinien : 17

Lymphome B diffus à grandes cellules : 7

Lymphome T : 6

Lymphome du Malt : 2

Autre lymphome B : 2

Maladie de Hodgkin : 3

Pas d'augmentation du risque/population générale

Pas d'association avec EBV : génome retrouvé dans 1 cas/12

Maladie de Crohn et anti TNF α

14 cas

- 7 Infections herpétiques (5 VZV, 1 EBV, 1 CMV)
- 1 Tuberculose
- 1 Aspergillose
- 1 Légionellose
- 1 Abscès sévère intra abdominal – strepto
- 3 Lymphomes

- 50% des patients sous corticoïdes et 75% sous immunosuppresseurs.

Risque de légionellose et anti-TNF α

- 13 cas survenus en 18 mois
- D'origine communautaire : 100%
- Age moyen : 51 ans (40-69)
- Durée moy anti TNF α = 9,5 mois (0,7- 18)
- Admission en réanimation : 25% pts
- Aucun décès

Estimation du risque de légionellose sous anti-TNF α

- Incidence en pop générale : 1.8/100.000
- Nombre estimé de patients traités pendant la période : 20.000
- Incidence chez les patients sous anti TNF pendant la période : 50/100.000



Risque relatif x 28

Le risque de tuberculose persiste

- 38 cas en 2,5 ans
- 24 femmes/14 hommes
- Age médian : 61 ans (19-83)
- Maladie sous-jacente :
 - PR : 26 cas
 - SPA : 10 cas
 - Crohn : 2 cas
 - Autre : 1 cas (Takayashu)

Le risque de tuberculose persiste

- Durée anti TNF α : 33 sem (2-220)
- Atteinte
 - Pleuro-pulmonaire et/ou ganglionnaire : 21
 - Extra-pulmonaire ou disséminée : 17
 - Hospitalisation en réanimation : 4
 - Décès : 1

Bilan pré-thérapeutique

- Facteurs de risque de TB **53% des cas**
 - Contage 5 cas
 - IDR avant anti-TNF α (28cas)
 - > 10 mn 2 cas (7%)
 - 5 – 10 mn 7 cas (25%)
 - < 5mm **19 cas (78%)**
 - Origine d'un pays de forte endémie 3 cas
 - Anomalies radiologiques 3 cas
 - Notion de contagé 2 cas
- Chimio prophylaxie : 1 cas (inadaptée)

Facteurs de risque de tuberculose et anti TNF α en analyse multivariée

	OR	IC95	p
■ Age	1,05	1,03-1,07	0,02
■ Dernier anti TNF reçu			
Etanercept	1		
Adalimumab	14,6	1,6-129	0,01
Infliximab	5,9	0,74-47	0,09
■ Tt par methotrexate	0,28	0,01-1,08	0,01

Comment évoluent les
réponses immunes
cellulaires sous anti-TNF α ?

Etude de la réponse CD4+ anti TB et anti BCG sous anti-TNF

- Certaines protéines sont spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (CFP10).
- Test in vitro fiable et spécifique du BK
 - Lymphoprolifération CD4+
 - Production d'IFN γ par test ELISPOT
- Antigènes :
 - PPD (toutes mycobactéries)
 - CFP10 (spécifique du BK)

Groupes de l' Etude

- Groupe I : Maladie inflammatoire sans ATCD-TB



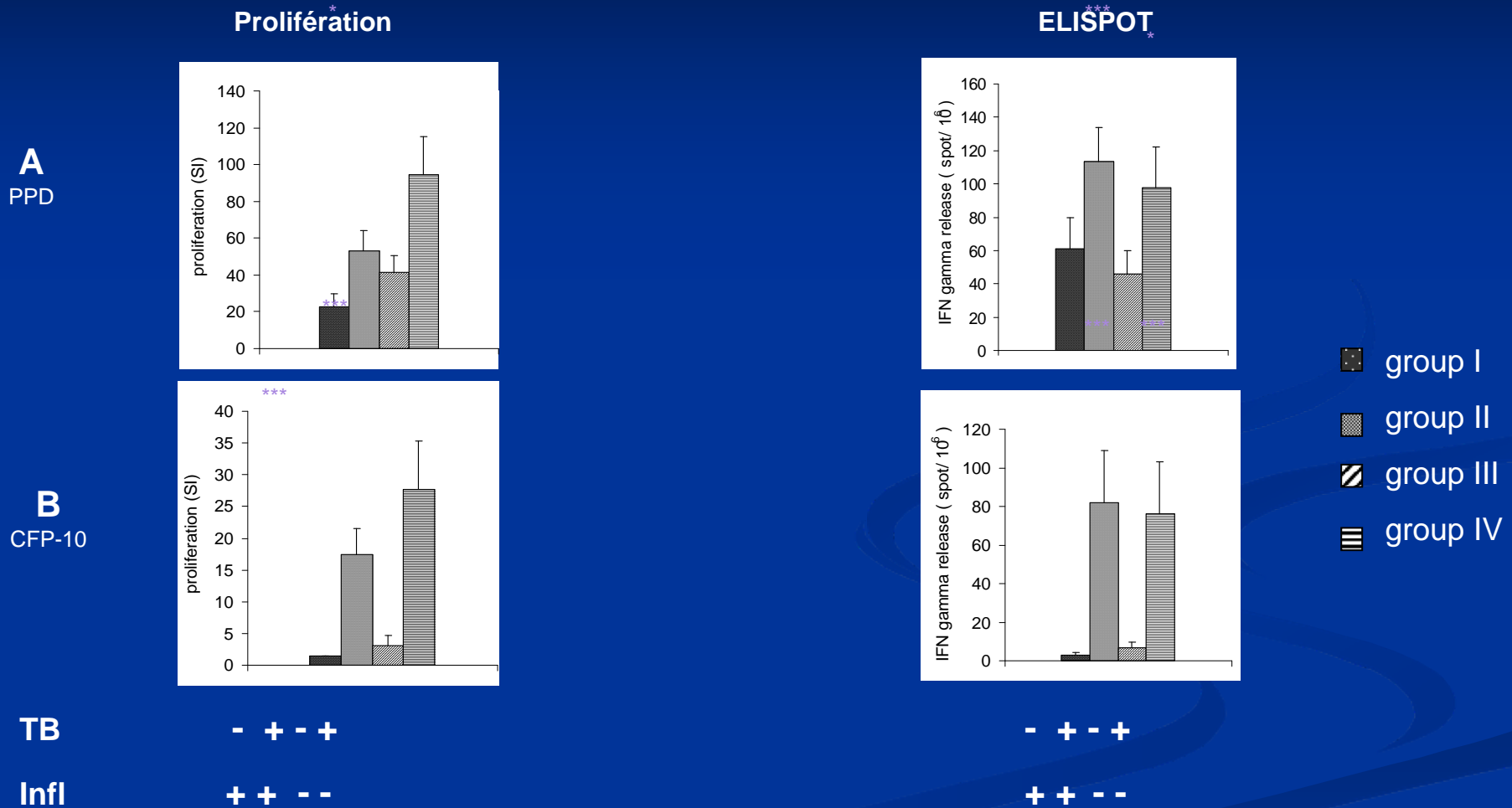
- Groupe II : Maladie inflammatoire ayant ATCD-TB



- Groupe III : contrôle nég: sans ATCD tuberculeux 20

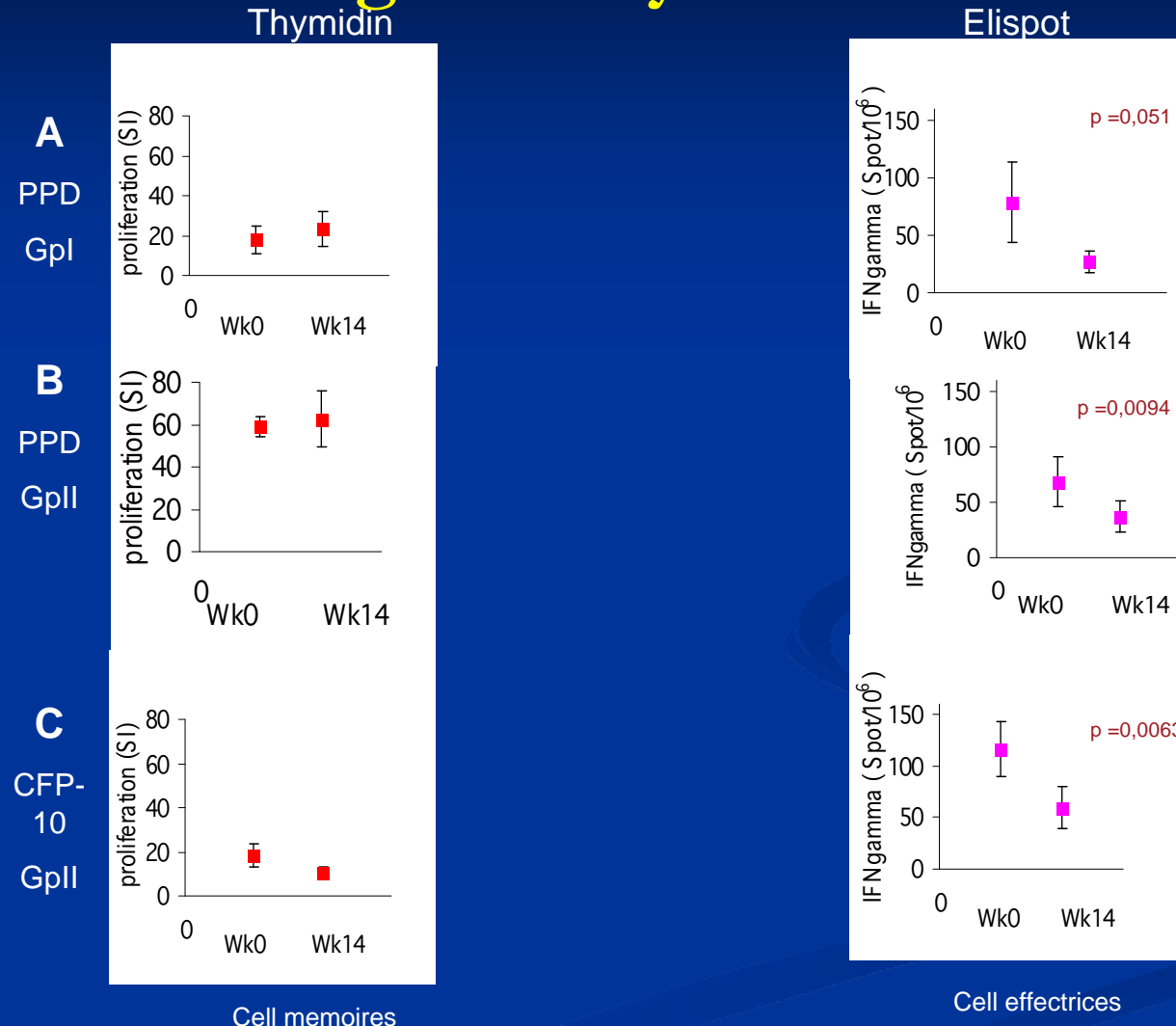
- Groupe IV : contrôle + : ayant des ATCD tuberculeux 20

Réponse aux antigènes mycobactériens chez les patients ayant une maladie inflammatoire



La maladie inflammatoire et son traitement ne modifient pas de manière significative l'intensité de la réponse anti-mycobactérie

Effet des agents anti-TNF sur la réponse aux antigènes mycobactériens



Le traitement anti-TNF semble affecter la réponse CD4 effectrice tandis que la réponse mémoire est préservée.

Nouveaux tests immunologiques

- Principe : détection production d'IFN- γ après stimulation des lymphos sanguins par des Ag spécifiques de *M tuberculosis* (early secretory antigen target –6, ESAT-6 et culture filtrate antigen CFP10)
- Deux tests :
 - QuantiFERON-TB Gold[®] (Cellestis, Australia)
 - T-SPOT.TB[®] (Oxford Immunotec, UK)
- Validés au niveau international
- Spécificité et sensibilité meilleure pour le diagnostic d'infection tuberculeuse chez l'immunocompétent
- Performance non démontrée chez l'immunodépériumé
- Commercialisés en France, coût élevé (100 euros)

Nouveaux tests immunologiques

- Place dans l'arsenal diagnostique et la décision thérapeutique chez les sujets à risque mal précisée
- Proposés par l'HAS comme nouveaux tests Dg de la TB dans le dépistage :
 - TB latente chez des sujets initiant un anti-TNF
 - TB chez des patients VIH +
 - TB maladie ou latente chez des enfants exposés à un cas familial
 - TB latente chez des sujets présentant une uvéite
- Etude des performances des deux tests à l>IDR et étude coût médico-économique dans le cadre d'un STIC 2007

Attitude proposée en fonction des résultats des tests

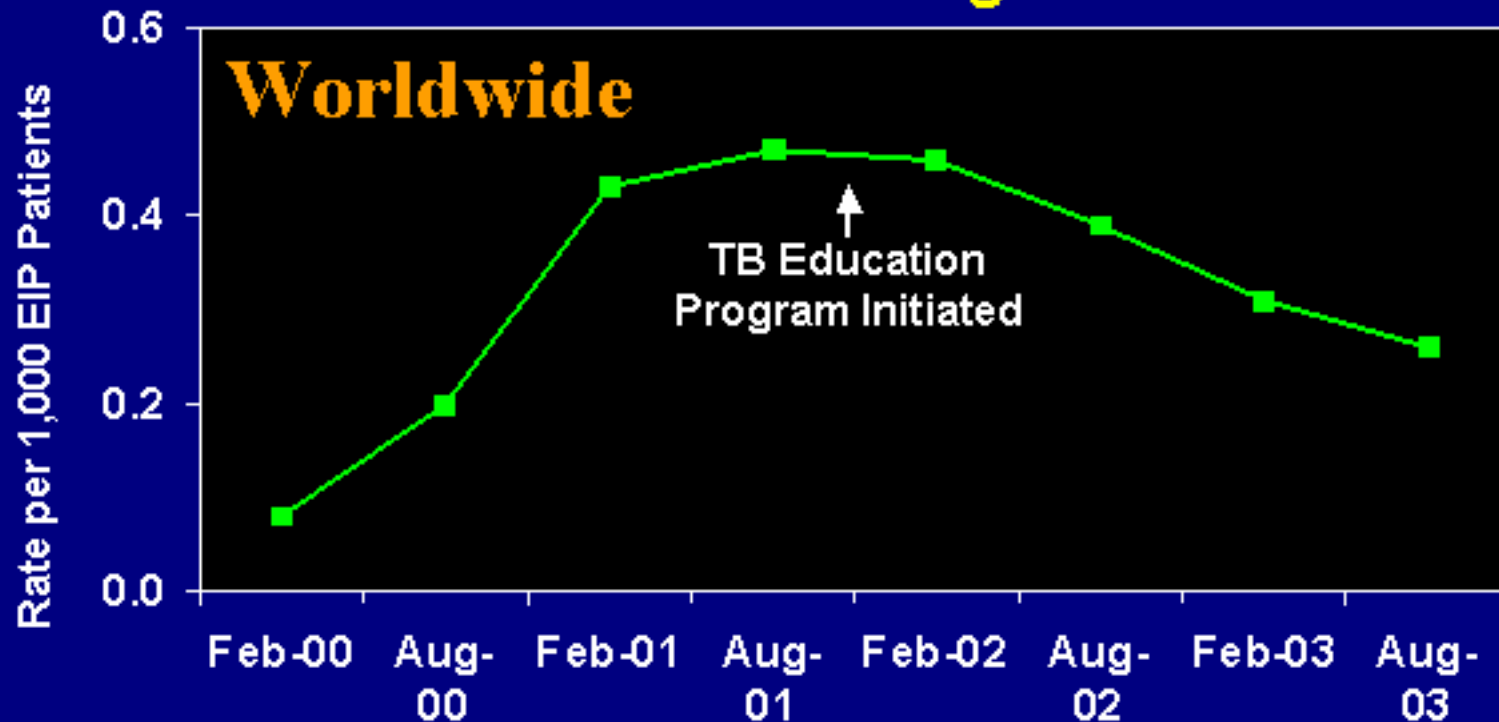
Test immunologique positif (l'un ou l'autre)	Test immunologiques négatifs	
	Si > 1 critère de TB latente ou IDR phlycténulaire	Pas de critère de TB latente
Prophylaxie anti TB	Prophylaxie anti TB	Pas de prophylaxie
Suivi à M3	Suivi à M3	Suivi à M3

Prophylaxie de la tuberculose et immunomodulateurs

Infliximab Safety Update: Tuberculosis

Reporting Rate per 1,000 Patients Exposed-in-Period (EIP)

Feb 2000 - Aug 2003



Dépistage de la tuberculose

- Recommandations AFSSAPS : dépister tuberculose active ou tuberculose latente
 - Au minimum IDR tuberculine et radio de poumon
 - 3 BK tubages si IDR phlycténulaire
 - Scanner thoracique si lésions à la radio
-
- *Salmon, MMI 2002,32:645: « recommandations pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses.... »*
 - *AFSSAPS juill 2005: « prévention et prise en charge des tuberculoses... »*

Recommandations AFSSAPS

actualisation 2005

Avant d'initier un anti-TNF chez un patient n'ayant jamais été traité pour TB



Rechercher ATCD, contage, faire IDR tuberculine **5UI** et Radio poumon



IDR < 5 mm
et RP Nle



Débuter anti TNF

IDR ≥ 5 mm (BCG > 10 ans)
ou calcification > 1 cm



Tubages -



Prophylaxie anti TB



Différer de 3 sem
l'anti-TNF

Tubages +



TTT de tuberculose
≥ 6 mois

Propositions de traitement d'une TB latente

- Rifampicine (Rifadine^o) 10 mg/kg/j et isoniazide (Rimifon^o) 4 mg/kg/j ou Rifinah^o 3 mois
- Isoniazide seul pour 9 mois : alternative chez les patients très âgés, ou cirrhotiques.
- Rifampicine (Rifadine^o) 10 mg/kg/j et pyrazinamide (Pirilène^o) 20 mg/kg/j, 2 mois si contre-indication à l'isoniazide. A éviter si hépatopathie ou co-prescription hépatotoxique

**Quel bilan pré-thérapeutique en
dehors de la recherche de
tuberculose latente ?**

Antécédents à rechercher

- Séjours en zones tropicales ou USA (zones d'endémie histoplasmosse, coccidioïdomycose)
- Infections ou sepsis sévères
- Matériel prothétique
- Maladies éruptives enfance (varicelle, rougeole, rubéole..)
- Herpès récurrent

Examen clinique

- Recherche d'un foyer infectieux
- État bucco-dentaire
- Candidose: oro-pharyngée, des plis, inter-orteils

Examens paracliniques

■ Sérologies

- VIH, VHB, VHC: risque de réactivation du VHB
- CMV: Risque de réactivation (cas décrits de rétinite, colite, pneumonie...)
- Sérologie HSV, VZV: risque de récurrence herpétique, statut vis-à-vis VZV si pas d'atcd

- *Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*
- *Haerter: CID 2004;39: 88: « CMV retinitis in a patient treated with anti-TNF.... »*
- *Leung; Am J Gastroenterol 2004, dec;99(12):2503: « disseminated primary varicella after initiation of infliximab... »*

Examens paracliniques

■ BU +/- ECBU

- Si atcd d'infection urinaire
- infections appareil urinaire, parfois sévères, et septicémies à point de départ urinaire

- *Kroesen; Rheumatology 2003;42:617: « serious bacterial infections in patients with RA under anti-TNF.... »*
- *Neven; Ann Rheum Dis 2005;64:645: « adverse events in patients with RA... »*

Prévention/dépistage

■ Examen gynécologique et frottis cervico-vaginal

- Dépistage des lésions de dysplasie cervicale liées à HPV
- Évolution susceptible d'être accélérée en théorie,
- Pas d'augmentation d'incidence du cancer du col rapportée pour l'instant

- *Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*
- *Askling;Ann Rheum Dis 2005, Apr 13: « solid cancer in RA following... »*

Prévention/dépistage

■ Soins dentaires

- Hygiène dentaire et soins réguliers sont recommandés
- Soins à effectuer AVANT la mise en route du ttt
- Soins usuels (caries) ou implants: poursuite anti-TNF possible
- Soins à risque infectieux (abcès, granulomes, extraction): suspension du ttt et antibioprophylaxie

- *Giles;J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »*
- *Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*

Prévention/dépistage

■ Alimentation

- Surtout listériose, qq cas salmonelloses
- Éviter fromages au lait cru, à pâte non cuite, charcuterie, plats préparés

- *Giles: J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »*
- *Mohan: Curr Opin Rheum 2003,15:179: « infectious complications of biologic treatment of RA »*
- *Wallis: CID 2004;38:1261: « granulomatous infectious disease associated with TNF antagonists »*

Les vaccins

■ Sont autorisés :

Les vaccins inactivés

- Hépatites A et B
- Fièvre typhoïde
- Grippe
- Diphtérie, tétanos, polio inactivé, coqueluche
- *Hémophilus influenzae*
- Pneumocoque
- Méningocoque

■ Sont interdits :

Les vaccins vivants atténués

- BCG
- Fièvre jaune
- Varicelle
- ROR
- (Polio oral)

Les vaccins

- Faire tous les rappels et primo-vaccination nécessaires AVANT le début du ttt
- Pas de BCG même avant initiation
- Rappel diphtérie-tétanos-polio-(coqueluche)
1/10 ans
 - Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les vaccins

- **Pneumocoque 23 valences (1/5 ans)**
 - recommandé
 - patients sont plus à risque,
 - réponse inférieure au sujet sain mais bonne,
 - délai au moins 2 semaines avant initiation
 - rattrapage même si ttt débuté
 - Place d'une antibioprophylaxie au long cours si infections récidivantes ?

- *Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*
- *Giles;J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »*
- *Elkayam; Semin Arthritis Rheum 2004;33:2838: « effect of TNF blockade on response to pneumococcal vaccination... »*
- *Mease;J Rheumatol 2004,jul;31(7):1356: « pneumococcal vaccine response.. »*

Vaccination anti pneumococcique polysaccharidique et immunodépression

- 149 patients témoins ou porteurs de polyarthrite rhumatoïde
- Mesure des AC avant et 4 à 6 semaines après vaccination
- Réponse réduite par le MTX mais non par les anti TNF α

	Nombre sujets	23F		6B	
		Ratio Concentration AC pré/post vaccination	Taux AC X 2 au moins	Ratio Concentration AC pré/post vaccination	Taux AC X 2 au moins
Témoins	47	2,3	55 %	2,2	51%
Méthotrexate	37	1,4	24%	1,6	35%
Anti TNF sans MTX	62	2,8	68%	3,4	68%
Anti TNF + MTX	50	2	54%	1,8	46%

Les vaccins

■ Grippe (1/an):

- recommandé
 - efficacité bonne, même si réponse inférieure aux sujets sains,
 - pas de différence selon le type de ttt immunosuppresseur,
 - pas de poussée rhumatismale observée
-
- *Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*
 - *Fomin: Ann Rheum dis 2005 jul 13: « vaccination against influenza in RA... »*

Les vaccins

■ Hépatite B ?

- Description réactivation fatale VHB chez patients (atteints Crohn) sous infliximab
- On ne connaît pas le % de réponse (moins chez les immuno-déprimés)
- Protocole particulier ? Plus d'injections ? On peut proposer 3 injections et dosage des AC

■ *Esteve: Gut 2004 Sep 53(9):1363 : « chronic hepatitis B reactivation following infliximab... »*

Les vaccins

■ Rougeole-Oreillons-Rubéole:

- Si fait, obligatoirement avant initiation
- Oui chez l'enfant
- Mais CI si déjà ttt immunosuppresseur
- Intérêt chez l'adulte séronégatif?
- Vaccins uniques rougeole (Rouvax*), rubéole (Rudivax*),

- *Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »*

Les vaccins

■ Varicelle:

- Description varicelles graves sous anti-TNF
- Fait, obligatoirement avant initiation :
 - Chez l'enfant (1 seule dose si < 12 ans)
 - Chez l'adulte séronégatif: 2 doses à 4 à 8 sem
- Mais CI si déjà ttt immunosuppresseur associé
- Si vaccin dans l'entourage: éviter contact avec la personne ID en post-vaccinal

- Leung;Am J Gastroenterol 2004, dec;99(12):2503: « disseminated primary varicella after initiation of infliximab... »
- Carrasco;paediatr Drugs 2004;6(3):137: « biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis... »

Les vaccins

- **Fièvre jaune (Stamaril*), 1/10 ans:**
 - au moins 3 semaines avant initiation si possibilité ultérieure de séjour en zone tropicale
 - Nécessité interrompre ttt pour réaliser vaccination: 5 demi-vies avant et 3 semaines après
 - Certificat de CI au vaccin et prévention anti-moustiques si besoin
 - Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les prophylaxies

■ Hépatite B chronique

- Ttt anti-viral VHB si infection VHB persistante ou active avant de débiter les anti-TNF
- Pas de risque si marqueurs sérologiques cicatriciels VHB sans replication virale (Ac anti HBs, Ac anti HBc)
 - Esteve: Gut 2004 Sep 53(9):1363 : « chronic hepatitis B reactivation following infliximab... »
 - Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les prophylaxies

- **Cotrimoxazole (Bactrim* 1cp/j)?**
 - Prévention primaire pneumocystose: Pas de recommandations claires mais cas rapportés
 - Survenue surtout si autres immuno-suppresseurs associés
 - Intérêt si lymphopénie CD4
 - Kroesen; Rheumatology 2003;42:617: « serious bacterial infections in patients with RA under anti-TNF.... »
 - Seddik;Inflamm Bowel dis jul 2004;10(4):436: « pneumocystis jiroveci pneumonia... »

Les prophylaxies

■ Valaciclovir (Zelitrex* 500mg/j) ?

- si récurrence herpès génital/sévère
(combien?:AMM chez immunocompétent
>6/an)

- Flendrie; Arthritis Res Ther 2005,7:666: « dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy.... »
- Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNF α therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Conclusion

- Le risque infectieux lié aux anti-TNF α s'ajoute au risque de la maladie sous jacente + risque des immunosuppresseurs associés
- Rapport bénéfice risque cependant positif (environ 2% des patients feront une infection grave)
- Pas d'alerte majeure en dehors de la tuberculose et de la légionellose
- Tuberculose :
 - modalités du dépistage insuffisantes
 - nécessité d'évaluer les nouveaux marqueurs immunologiques

Conclusion

- Légionellose : y penser devant une pneumopathie
- On ne peut pas « tout prévenir » : patient averti pour consulter rapidement en cas de fièvre
- En ce qui concerne RATIO, poursuite de l'observatoire jusqu'en Février 2007 pour les IO. Arrêt des inclusions d'IBG. Chaque cas sera suivi pendant 3 ans
 - Histoire naturelle des infections,
 - Etude cas-témoins
 - Etude d'incidence

Risk of infection and anti inflammatory drugs

Drug	Mechanism of action	Infections
Corticosteroids	Inhibit gene transcription of inflammatory cytokines	Pyogenic infections (dose > 10 mg/d, duration > 2 weeks) Mucco cutaneous candidiasis Pneumocystis carinii pneumonia (high dose)
6-mercaptopurine/ azathioprine Imurel ^o <i>Thiopurine analogs</i>	Inhibit nucleotide synthesis Apoptosis of T lymphocytes	Herpes virus confections (CMV, VZV, EBV) Tuberculosis Opportunistic infections due to atypical mycobacteria Liseria, Nocardia, Salmonella, fungi
Methotrexate <i>Folic acid antagonist</i>	Inhibition of purin synthesis, DNA and RNA formation	Urinary tract infections Herpes zoster Opportunistic infections in case of prolonged use with Cs
Cyclophosphamide Endoxan ^o	Alkylant agent	Pyogenic infections Herpes zoster
Cyclosporine <i>Lipophilic cyclic polypeptide</i>	Inhibits cytosolic enzyme calcineurin that leads to inhibition of cytokines and cell-mediated immunity	Pyogenic sepsis CMV colitis Opportunistic infections in association with Cs or 6MP/AZA due to

Poursuite du développement des immunomodulateurs

- **Rituximab - Mathera^o**
 - anti CD20
 - Indication en cas d'échec des anti-TNF α
- **Efalizumab - Raptiva^o**
 - Inhibiteur de protéine d'adhésion, et de la présentation de l'ag
 - Indication : psoriasis
- **Abatacept - Orencia^o**
 - Inhibiteur de protéine d'adhésion, et de la présentation de l'ag
 - Indication : PR
- **Natazilumab**
 - AC anti-intégrine α_4
 - Suspension des essais Crohn
- **Anakinra - Kineret^o**
 - Efficacité moindre ?

Nouveaux risques risque de LEMP et immunomodulateurs

- **LEMP :**
 - encéphalite démyélinisante au virus JC
 - Infection ubiquitaire (> 80%) puis latence (reins, lymphocytes)
 - Pathologie en cas de déficit sévère de l'Imm. cellulaire (VIH, transplanté)
- Trois cas rapportés sur 3000 patients traités par **natazilumab, AC anti-intégrine α_4**
 - 2 Cröhn, 1 SEP
 - 2 pts décédés
 - Délai après début du ttt : 16-24 mois



Suspension du développement

- Pas de cas rapporté sous anti-TNF α

Facteurs de risque identifiés de TB sous anti-TNF α

- Degré de l'immunodépression médicamenteuse
- Etat débilité (durée de la PR)
- Age
- Immigration
- Immunodépression autre