

« Complications infectieuses chez les patients traités par anti-TNF α »

Dominique SALMON

Médecine Interne - Groupe Hospitalier COCHIN-SAINT
VINCENT DE PAUL

Pour le groupe RATIO

17 Décembre 2004

Anti-TNF α commercialisés

- **Infliximab (Remicade^o)** : AC monoclonal anti TNF α chimérique (domaines variable murin, constant humain) – perfusion tous les 15 jours puis espacées
- **Etanercept (Enbrel^o)** : protéine de fusion associant 2 récepteurs RII du TNF α à un récepteur Fc humain IgG1- Injection sous-cutanée 1 à 2 fois par semaine
- **Adalimumab (Humira^o)** : AC monoclonal humain anti TNF α – Injection sous-cutanée tous les 15 jours

Mécanisme d'action de l'infliximab et de l'adalimumab

- 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 (in vitro en présence de complément)
- Pas de liaison au TNF- β

Mécanisme d'action de l'éтанercept

- Fixation au TNF- α et au TNF- β soluble
- Liaison réversible

Rôle du TNF- α dans la défense anti-infectieuse

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

**TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB,
A TUMOR NECROSIS FACTOR α -NEUTRALIZING AGENT**

JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D.,
JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.

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** +++ 4/70 décès
- **Réactivation** : délai survenue 12 sem

Anti-TNF α et Tuberculose

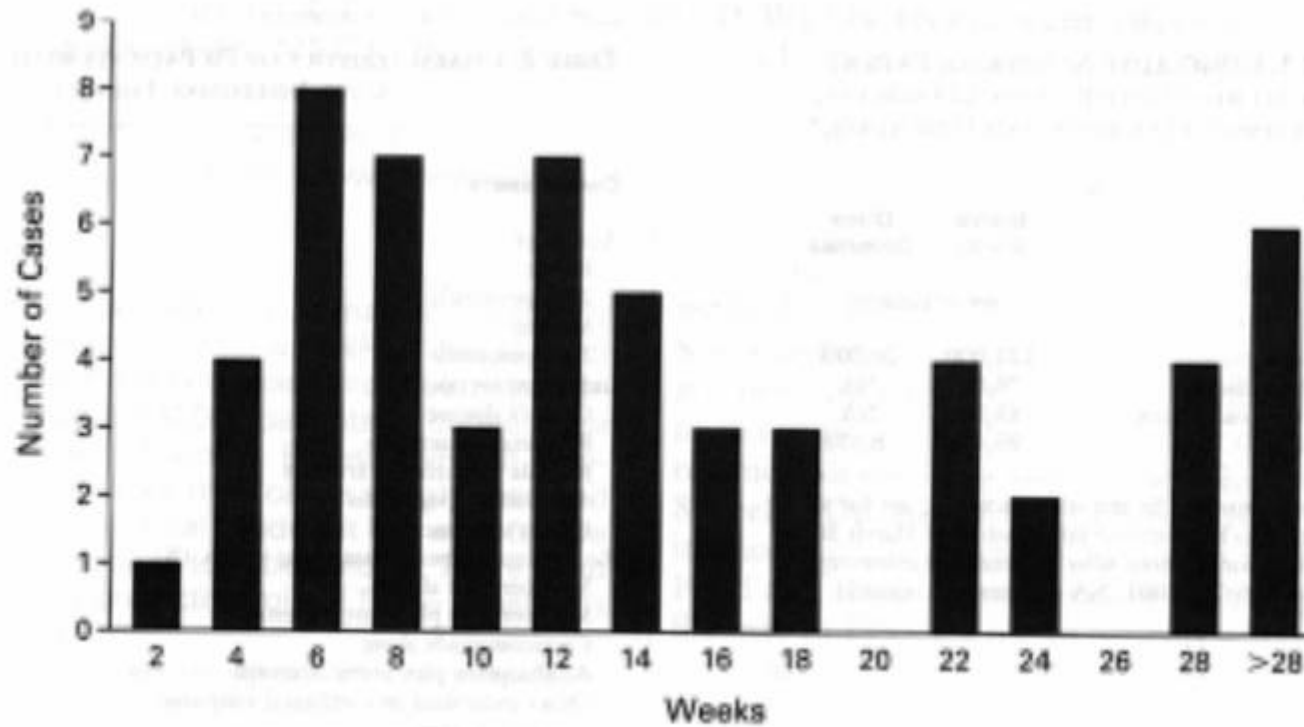


Figure 1. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis.
Data were available for 57 patients, most of whom had received monthly infusions of infliximab.

Baseline Demographics in All Completed Clinical Trials of infliximab vs placebo

<u>All CD Studies¹</u>	<u>Placebo</u> (n = 34)	<u>Infliximab</u> (n= 1106)
Median Age (yrs)	35	36
Female (%)	44	54
<u>ASPIRE²</u>	<u>Placebo</u> (n = 298)	<u>Infliximab</u> (n= 751)
Median Age (yrs)	51	51
Female (%)	75	70
<u>Other RA Studies¹</u>	<u>Placebo</u> (n = 105)	<u>Infliximab</u> (n= 555)
Median Age (yrs)	51	54
Female (%)	78	77

¹ Integrated Safety Summary, Aug 09, 2002.

² Internal Data, Centocor

Serious Infections in All Completed Clinical Trials

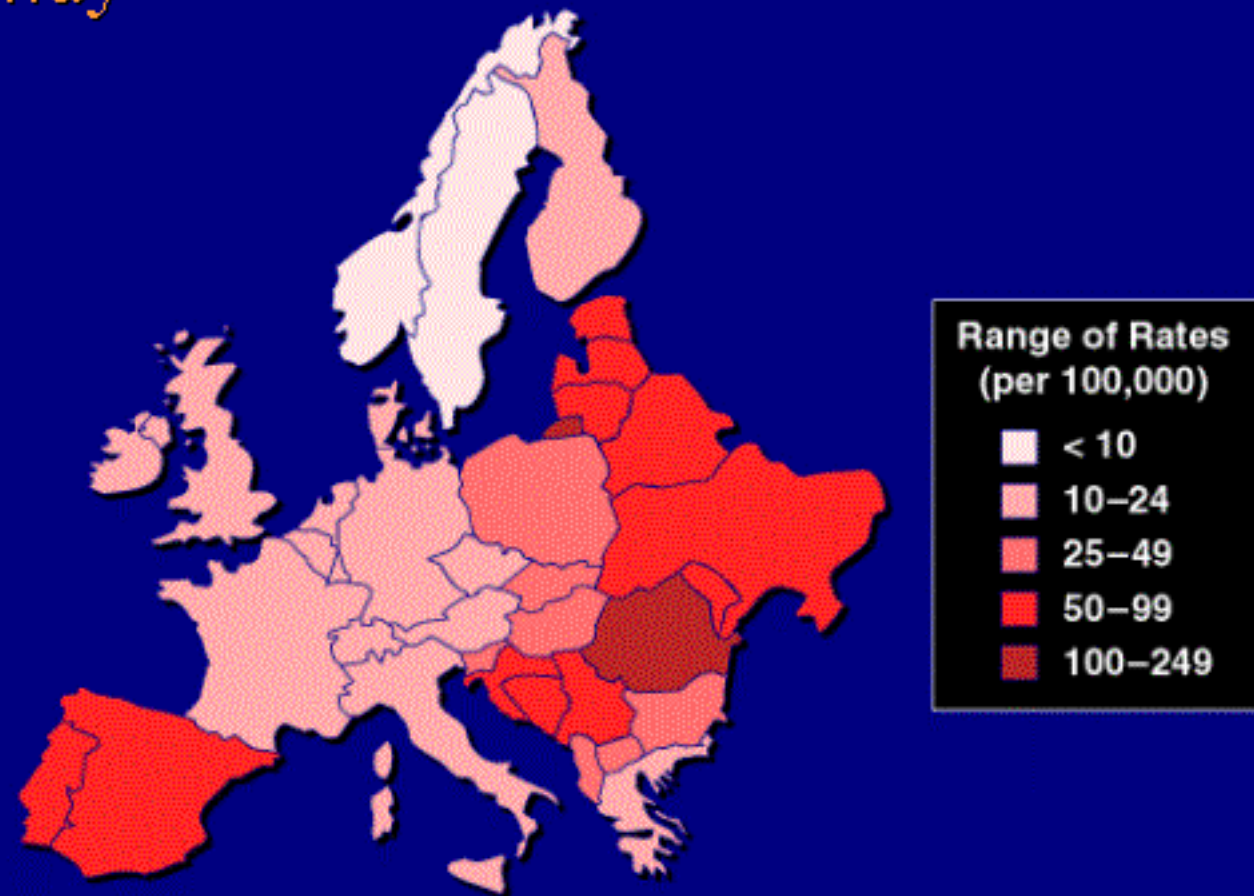
	<u>All CD Studies¹</u>		<u>ASPIRE²</u>		<u>Other RA Studies²</u>	
	<u>Placebo</u>	<u>Infliximab</u>	<u>Placebo</u>	<u>Infliximab</u>	<u>Placebo</u>	<u>Infliximab</u>
Pts treated	56	1106	294	749	133	555
Avg wks of F/U	14.7	45.9	51.9	53.9	52.1	67.9
Serious Infections (%)	1.8%	5.2%	2.0%	5.3%	9.0%	8.1%
Abscess	1.8%	1.9%	0.0%	0.3%	0.0%	0.2%
Pneumonia	0.0%	0.5%	0.0%	2.0%	0.8%	1.6%
Cellulitis	0.0%	0.3%	0.3%	0.3%	0.8%	1.1%
Sepsis	0.0%	0.3%	0.0%	0.4%	1.5%	0.7%
Herpes zoster	0.0%	0.2%	0.0%	0.3%	0.0%	0.4%
Tuberculosis	0.0%	0.1%	0.0%	0.5%	0.0%	0.2%

¹ Integrated Safety Summary, Aug 09, 2002.

² Integrated Safety Summary, Sep 18, 2003.

Tuberculosis Incidence Rates per 100,000

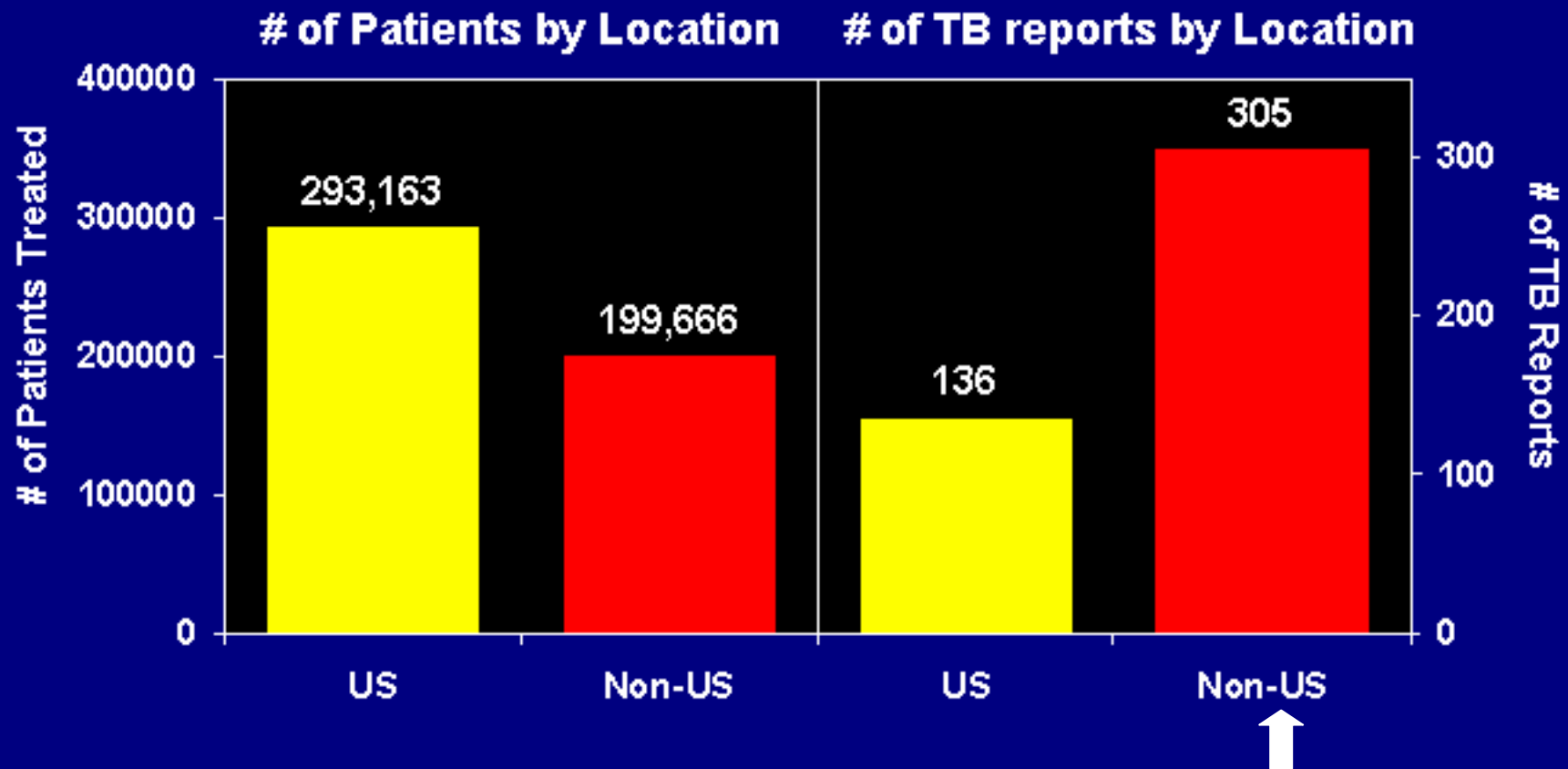
EU/Norway



Global Burden of Tuberculosis. *JAMA*. 1999;282:683.

Infliximab Safety Update: Tuberculosis

TB Reports By Location

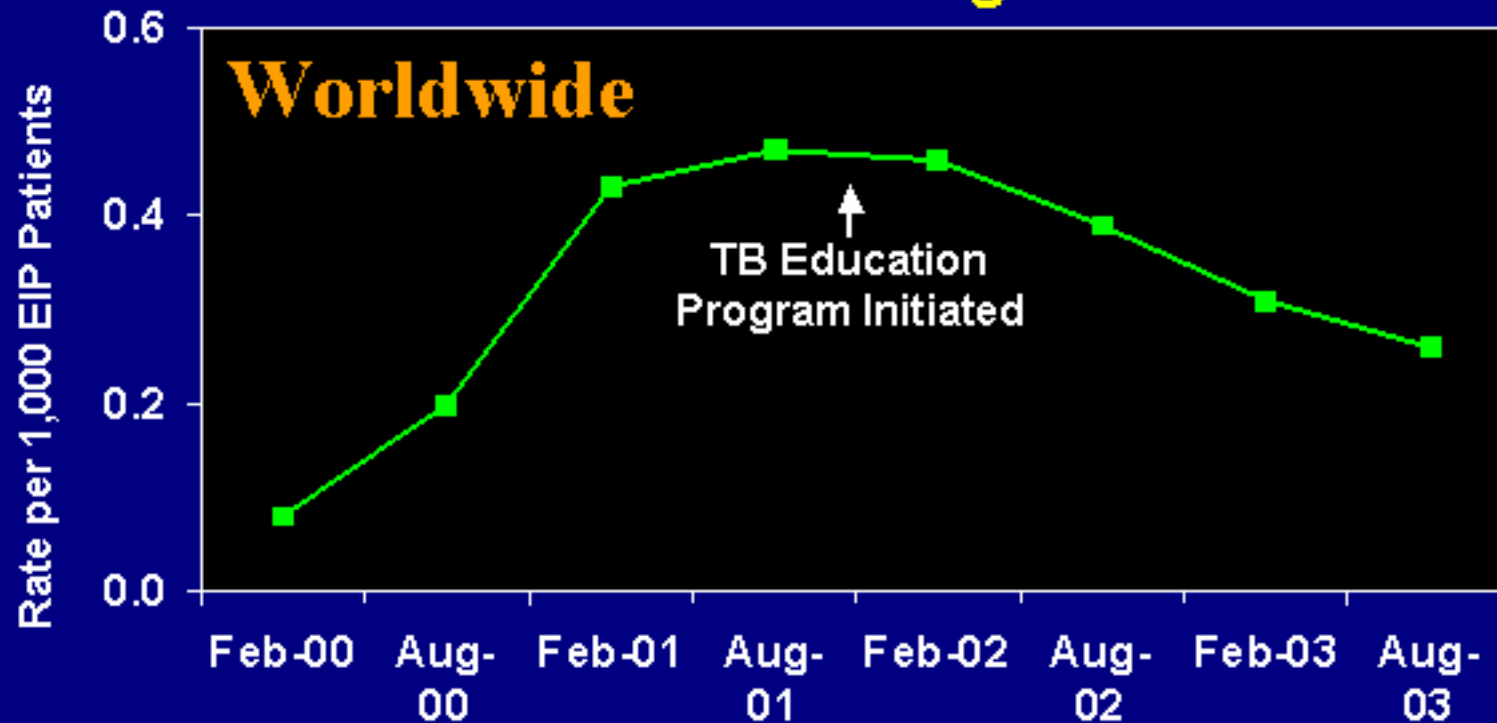


Incidence estimée : 155/100.000 => RR X 5
PSUR 8, Oct 03.

Infliximab Safety Update: Tuberculosis

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

Feb 2000 - Aug 2003



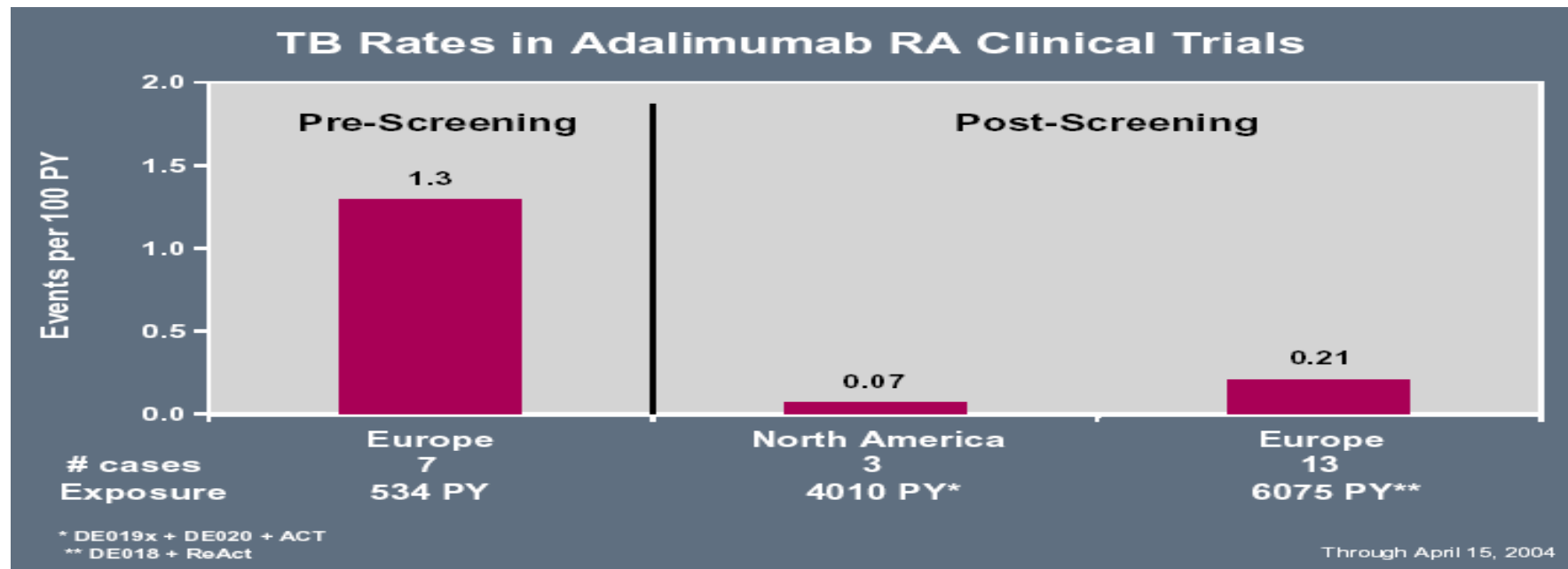
Actualisation sur le risque Tuberculose et infliximab

- RR X 4-5 chez les patients PR traités par infliximab
- 61% des cas au cours des 3 premières perfusions
- Mortalité attribuable : 9,5%
- Facteurs de risque :
 - Immunodépression médicamenteuse
 - État débilité (durée de la PR)
 - Age
 - Émigration
 - Immunodépression autre

Carmona et al. *J of Rheum* 2003;30:1436
Wolfe et al, *Arthritis Rheum*, 2004; 50:372
PSUR, Oct 2003

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
- Depuis diminution de l'incidence de TB



Etanercept et tuberculose

- **Juillet 2004 → 34 cas de TB/411 213 patients traités**
 - Délai médian après 1^{ère} dose : 11,5 mois
 - 52% extra-pulmonaires
- **Y-a-t-il une différence de risque entre les 3 anti-TNF ?**
 - Etanercept : récepteur soluble, qui se lierait préférentiellement au TNF soluble et non membranaire
 - Risque semble plus faible, estimé à 14.4 /100.000

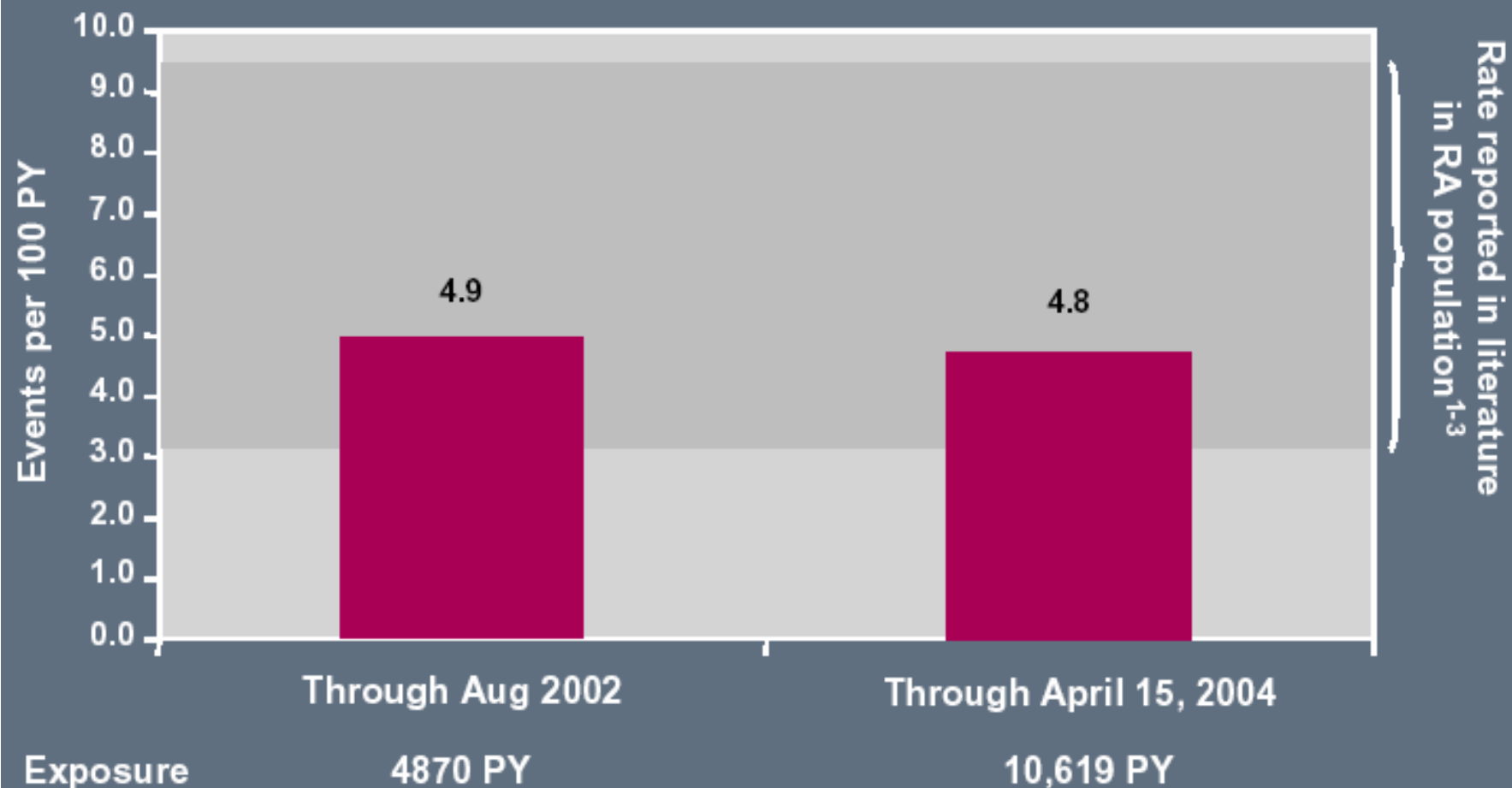
Autres infections opportunistes

Infliximab and Opportunistic Infections

Clinical and PMS 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

Serious Infections in Adalimumab RA Clinical Trials



1. Singh G, *et al. Arthritis Rheum* 1999;42:S242;
2. Doran M, *et al. Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93;
3. Moreland L, *et al. J Rheumatol* 2001;28:1238-44

Etanercept et Infections opportunistes

- Les plus fréquentes : infections à germe banal
- Fév 2004 => 102 infections opportunistes :
 - les plus fréquentes : *P. carinii*, Aspergilloses, Cytomégalovirus, Candidoses
 - Infections à mycobactéries atypiques : 20 cas
 - Moins fréquentes : Listérioses, cryptococcoses, coccidioïdomycoses, histoplasmoses

Quelle réaction en France ?

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

Maladies Infectieuses

Rhumatologie

Gastroenterologie

Pneumologie

Médecine Interne



Recherche sur Anti TNF et Infections Opportunistes

R.A.T.I.O.

Sociétés Savantes

- Rhumatologie
- Infectiologie
- Gastroentérologie
- Pneumologie
- Unités Inserm
Epidémiologie et
Biostatistiques
Immunologie

Groupe Ratio

AFSSAPS

Centres régionaux
de
Pharmacovigilance

Industrie
pharmaceutique

RATIO



- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS, réactualisées en 2004

Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2

- Mars 2002 : Étude rétrospective française des IO avant les recommandations
- Mars 2003 : Évaluation de nouvelles méthodes de détection de la réaction immunologique retardée à un ag tuberculeux
- Février 2004 : Observatoire prospectif

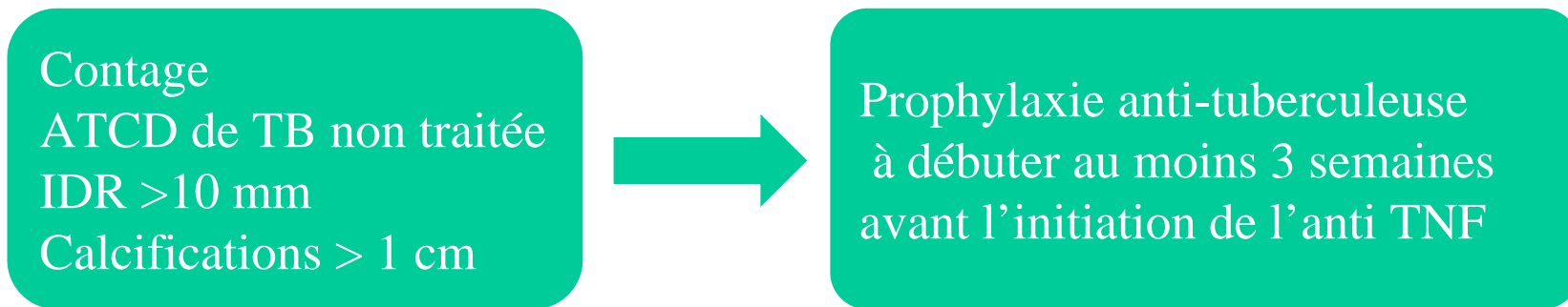
Les recommandations AFSSAPS

- Avant d'initier un traitement par anti-TNF, une évaluation du risque de TB latente ou active doit être réalisée :
 - Antécédents : tuberculose ou primo-infection traitée ou non, contagé..
 - IDR tuberculine à 5UI
 - Radio poumon .. voir recherche de BK si suspicion de TB
- Les problèmes de l'IDR tuberculine
 - Interprétation après BCG
 - Seuil déterminant le risque
 - Faux négatifs en cas d'immunodépression sévère

Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2
Actualisation en 2004

Les recommandations françaises (AFSSAPS)

- Si diagnostic de tuberculose active, pas d'initiation d'un traitement par antiTNF- α
- Si diagnostic de tuberculose latente :



- Tous les patients doivent être informés du risque infectieux
 - Contact avec un médecin en cas de signes évocateurs d'infection (fièvre, toux, perte de poids...)

Propositions de traitement d'une TB latente

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

RATIO



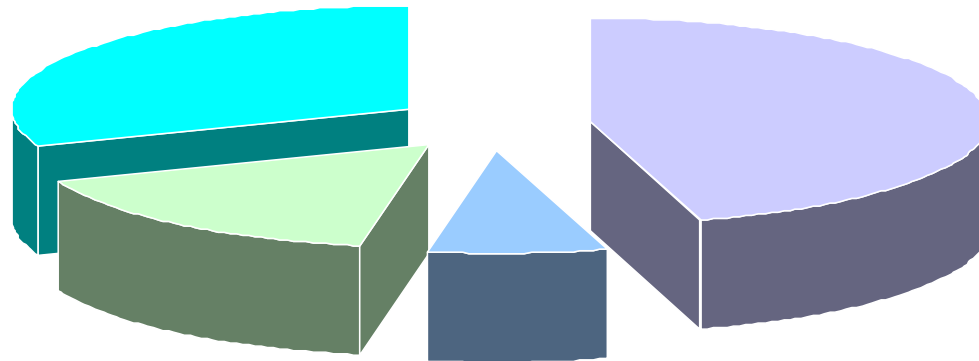
- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS

Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2

- Mars 2002 : Étude rétrospective française des IO avant les recommandations
- Mars 2003 : Etude physiopathologique évaluant in vitro un test de LPR contre un ag spécifique du BK pour différencier TB et vaccination
- Février 2004 : Observatoire prospectif

Etude rétrospective française avant les recommandations

55 infections rapportées par 170 cliniciens de 1/2001 to 9/2002



Pour les tuberculoses :

- ATCD de primo-infection ou TB : **39%**
- Extra-pulmonaires : 54%
- Décès : 17%

RATIO



- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS

Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2

- Mars 2002 : Etude rétrospective française des IO avant les recommandations
- March 2003 : Etude physiopathologique évaluant un test de LPR contre un ag spécifique du BK pour différencier TB et vaccination
- Février 2004 : Observatoire prospectif

RATIO



- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS

Joint Bone Spine, 2002: 69, 170-2

- Mars 2002 : Étude rétrospective française des IO avant les recommandations
- March 2003 : Étude physiopathologique évaluant in vitro un test de LPR contre un ag spécifique du BK pour différencier TB et vaccination
- Février 2004 : Observatoire prospectif

Questions posées :

- Les recommandations sont-elles efficaces ?
- Quelle est l'histoire naturelle des IO sous traitement ?
- Peut-on reprendre les anti-TNF au décours ?
- Quels sont les facteurs de risque d'apparition d' IO ?
- L'incidence des IO diffère-t-elle selon l' anti-TNF ?
- Quelle est l'incidence des lymphomes ?

Etude 1 : « Registre »

- **Objectif** : décrire les infections opportunistes survenant chez les malades traités par anti-TNF α , leur histoire naturelle, leur évolution
- **Méthode** :
 - Mobilisation des centres susceptibles d'initier un traitement par anti-TNF α ou de prendre en charge un malade atteint d'infection opportuniste
 - Déclaration des cas par le clinicien ou le CRPV pendant 2 ans
 - Suivi pendant 3 ans
 - Bonne coopération avec les CRPV et étude REALISE
 - Un site internet : www.observatoire-ratio.org

Etude 1 : Registre

- Définition des pathologies déclarées
 - infections opportunistes :
 - Tuberculose,
 - Mycobactériose,
 - Mycose systémique, pneumocystose,
 - Listériose, légionellose,
 - Parasitose opportuniste,
 - Virose opportuniste,
 - Sepsis sévère : septicémie, méningite, ostéo-arthrite, fasciite,
 - lymphome
- Comités de validation des événements

Premières données de l'Observatoire **RATIO**

Fév – Déc 2004

- **486 centres participants**

Médecine interne (124)

Rhumatologie (67)

Pneumologie (48)

Réanimation (25)

Infectiologie (20)

Gastro-entérologie (72)

Pédiatrie (50)

Hémato/Oncologie(32)

Dermatologie (48)

60 cas déclarés

–29 inf bactériennes graves

–25 infections opportunistes

– 6 lymphomes

Premières données de l'Observatoire **RATIO**

Fév – Déc 2004

- 62 % de femmes, âge : 54.7 ans [13-83]
- Activité de la maladie moyenne ou importante (55%)
- Maladie sous jacente - 41 PR
 - 7 spondylarthropathies
 - 2 M de Crohn, 1 RCH
 - 1 psoriasis
- **Traitements immunosuppresseurs**
 - 42 (79%) traités par anti TNF α au moment de l'infection
 - Nombre d'anti TNF α reçus : 1 (37), 2 (5), 3 (1)
 - Autres immunosuppresseurs : **100%**
 - Corticothérapie : 77%
 - Méthotrexate : 82%
 - Leflunomide : 36%

Les infections bactériennes graves

- 5 Septicémies (abcès intra-abdominal, épidual, endocardite)
- 15 Ostéo-arthrites (dont 8 septicémies, 7 sur matériel)
- 2 Fasciites
- 2 pleuro-pneumopathies avec bactériémie

Germes

- 17 : Staphylocoque doré
- 5 : Streptocoque
- 2 : E Coli

Délai avant survenue 69 [1-312] sem

Age 53.5ans

Les infections opportunistes

- 7 tuberculoses
 - 6 légionelloses
 - 5 viroses (3 *zonas*, 1 *CMV*, 1 *LEMP*)
 - 2 nocardioses (sous cutanée ; pulmonaire)
 - 2 aspergilloses (digestive ; sinus maxillaire)
 - 1 salmonellose (*S. enteritidis*)
 - 1 mycobactériose atypique (*Mycobacterium kansasii*)
-
- Délai début TTT- symptômes : 56 sem (3-192)
 - Age : 57 ans
 - 21% d'hospitalisations en réanimation

Les tuberculoses

- Age 63.7 ans [29-83]
- Délai début tt au 1ers symptômes : 54 semaines [8 à 128]
- Traitement en cours lors des premiers symptômes : 100%
- Localisation : miliaire (2), pulmonaire (2), ganglionnaire (1), colique (1)
- 1 Décès (miliaire)
- Chimio prophylaxie : 0
 - Dans 2 cas/6 : absence de prévention malgré TB latente
 - 1 IDR > 10mm
 - 1 contage connu
 - Dans un cas : IDR entre 5 et 10 mm

Infection chronique inhabituelle

C.Roux, Paris

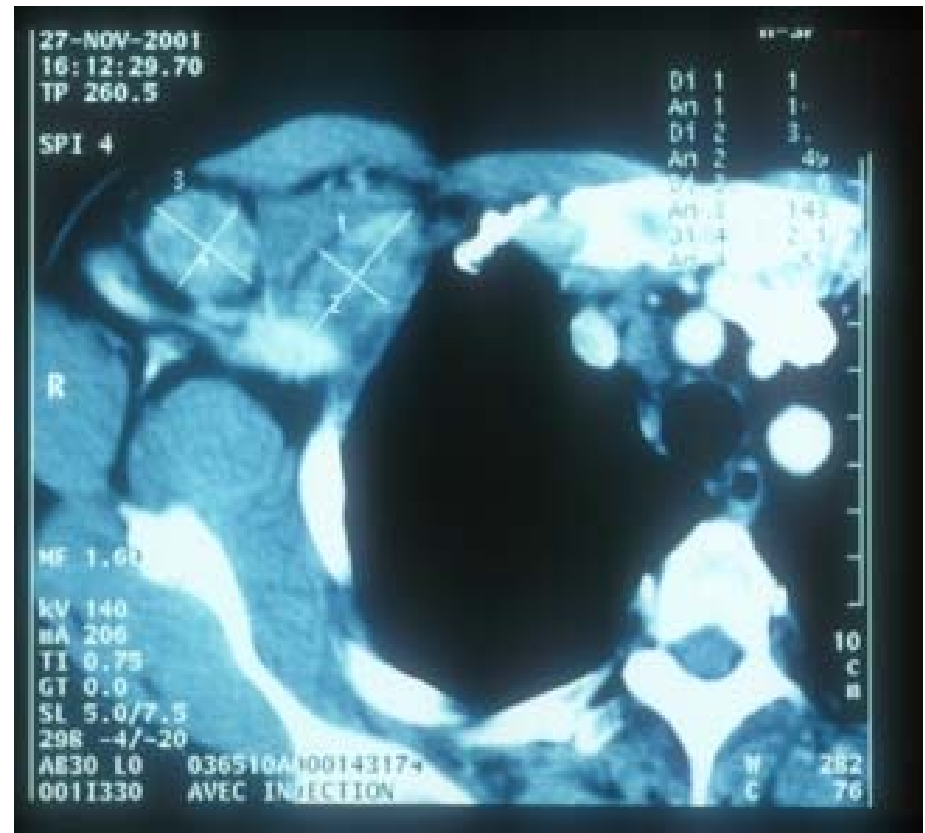
- 61 ans, PR sévère résistante aux traitements de fond
- M2 post infliximab, nodules sensibles, violacés, à trajet sporotrichoïde, le long des 2 jambes - CRP : 112 mg/l
- Biopsie: granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse + BAAR
- Culture positive à *Mycobacterium chelonae*
- Evolution chronique sous clarythromycine, ansatipine, ethambutol
- Questions en suspens
 - Origine de l'infection ?
 - Durée du ttt ?
 - Possibilité de reprise des anti-TNF ?



Syndrome de restauration immunitaire?

C. Strady, Reims

- 46 ans, spondylarthrite ankylosante
 - M2 post infliximab,
 - fièvre + miliaire
 - BK (sensible) + dans HC et pus ganglionnaire
- Quadrithérapie anti TB efficace. Disparition de la miliaire à M2
Arrêt de l'Anti-TNF α
- De M4 à M7 : abcès fistuleux du muscle pectoral droit et adénopathies nécrotiques jugulo carotidiennes
 - Lors de chaque épisode:
 - nécrose caséuse
 - BAAR au direct , cult -
 - Drainage itératifs
 - Poursuite ttt 12 mois => guérison
 - Reprise de l'anti-TNF α sans récidence



Étude de l'immunité

- Déficit initial de l'immunité anti-mycobactérienne initial avec un index de prolifération à la PPD < 3.
- A M6, réponse forte à la PPD (index à 171), réponse forte pour l'antigène tuberculeux CFP-10, (index de prolifération à 147)

Interprétation: deux hypothèses

- **Tuberculose très floride**
- **Phénomène de restauration immunitaire à distance de l'arrêt des anti-TNF**

Etude 2 : Etude cas-témoins

- **Objectif** : étude des facteurs de risque de survenue d'infections opportunistes
- **Méthodes** :
 - Étude de cas-témoins emboîtée dans le registre
 - 2 groupes de témoins atteints de la même pathologie
 - traités par anti-TNF α (n = 1)
 - non traités par anti-TNF α (n =1)
- **A ce jour 30 témoins sélectionnés**

Etude 3 : étude d'incidence

- **Objectif :**
 - déterminer l'incidence des infections opportunistes chez les malades traités par anti-TNF α
 - en fonction du type et de la durée du traitement
 - en fonction de la maladie sous-jacente
- **Méthode en cours de sélection**

Conclusion

- Tuberculose
 - Le risque de déclarer une TB latente est accru sous anti-TNF α .
 - Le risque est probablement moindre avec l'étanercept
 - L'efficacité de la prophylaxie de la TB a été démontré
- Autres infections
 - Utilité de la prophylaxie de la pneumocystose,
 - Intérêt de la vaccination anti pneumococcique ?

Conclusion

- De nombreuses questions encore en suspens nécessitent de poursuivre ce travail en réseau
 - Incidence des autres IO et des sepsis ?
 - Physiopathologie de ces infections sous anti-TNF α ?
 - Autres facteurs de risque ?
 - Peut-on reprendre les anti-TNF ?
 - Risque accru de lymphomes et de certains cancers viro-induits ou non ?

Étude de l'immunité

- Déficit initial de l'immunité anti-mycobactérienne initial avec un index de prolifération à la PPD < 3.
- A M6, réponse forte à la PPD (index à 171), réponse forte pour l'antigène tuberculeux CFP-10, (index de prolifération à 147)

Interprétation: deux hypothèses

- **Tuberculose très floride**
 - pas de réponse à la PPD, car lymphos TCD4+ spécifiques traqués dans les lésions
 - mais évolution initiale favorable et culture – dans les abcès
- **Phénomène de restauration immunitaire à distance de l'arrêt des anti-TNF**
 - expliquant la réponse à la PPD négative puis positive
 - responsable de manifestations inflammatoires autour des antigènes du BK.
 - analogie avec les observations d'IO observées dans l'infection VIH lors de l'initiation des antirétroviraux