

Risque infectieux et anti TNF α

Dominique SALMON,
PUPH,

Infectiologie, Hôpital Cochin

Dominique.salmon@cch.aphp.fr

DESC de Pathologies Infectieuses
Janvier 2011

Groupement d'hôpitaux Paris Centre



COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU

Biothérapies utilisant des antiTNF α

- Révolution dans le traitement des maladies systémiques
- ACmo ou anti-récepteurs de surface des cellules
- Mode d'action : inhibition de la cascade du TNF impliquée dans la pathogénie de ces maladies.
- Liaison forte et spécifique à l'antigène, longue demi-vie dans l'organisme.

Classification des nouvelles biothérapies

Anticorps monoclonaux

- **Anticorps anti TNF α** (Remicade^o, Humira^o)
- **Anticorps anti CD20** (Mabthera^o)
- **Anticorps LFA-1** (Raptiva^o)
- **Anti CD52** (MabCampath^o)
- **Anti intégrine $\alpha 4$** (Tysabri^o)

Classification des nouvelles biothérapies

Protéines analogues ou antagonistes de récepteurs

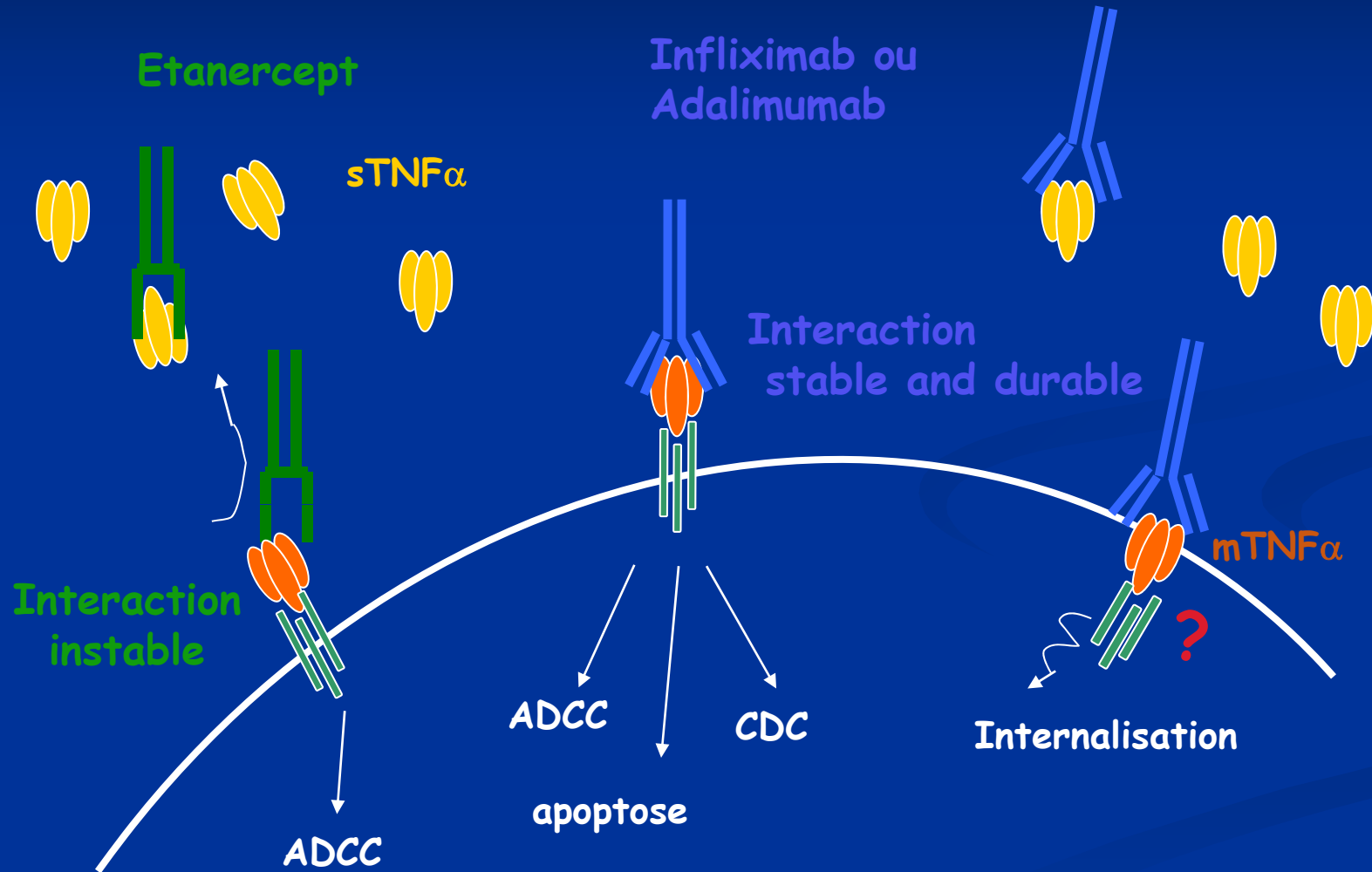
- Récepteur soluble du TNF (Enbrel^o)
- Analogue de l'IL-1RA (Kineret^o)
- Protéine de l'ag CTLA4 des lymphocytes (Orencia^o)

=> indication dans de nombreuses maladies inflammatoires : PR, SPA, Cröhn, Psoriasis, SEP, maladies systémiques, uvéite, Behcet...

Nombreuses autres pathologies utilisant des biothérapies par AC mo

- Rejets de greffe (Simulect^o, Zenapax^o)
- Cancers du colon métastasé
 - anti VEGF (Avastin^o),
 - anti EGFR (Erbitux^o)
- Cancer du sein (Herceptin^o)
- ...

AntiTNF α : mécanisme d'action

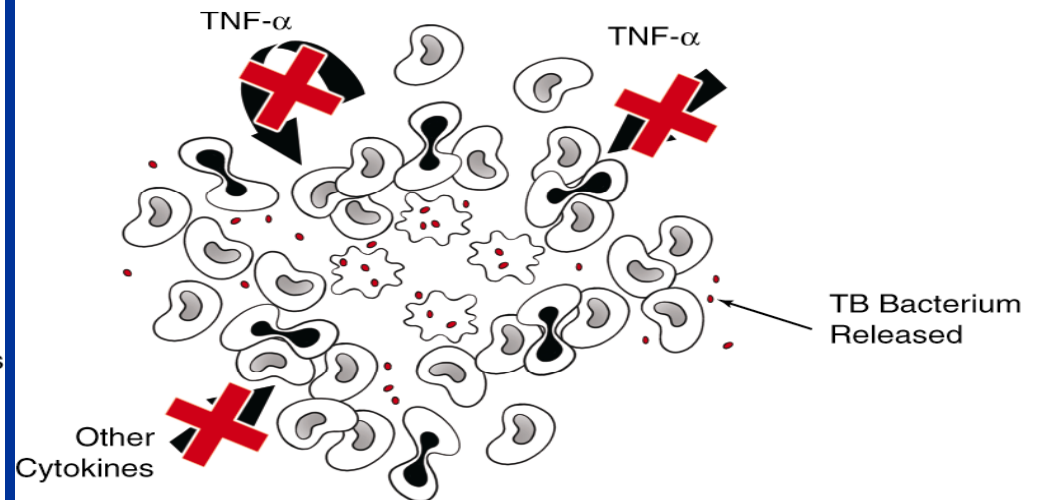
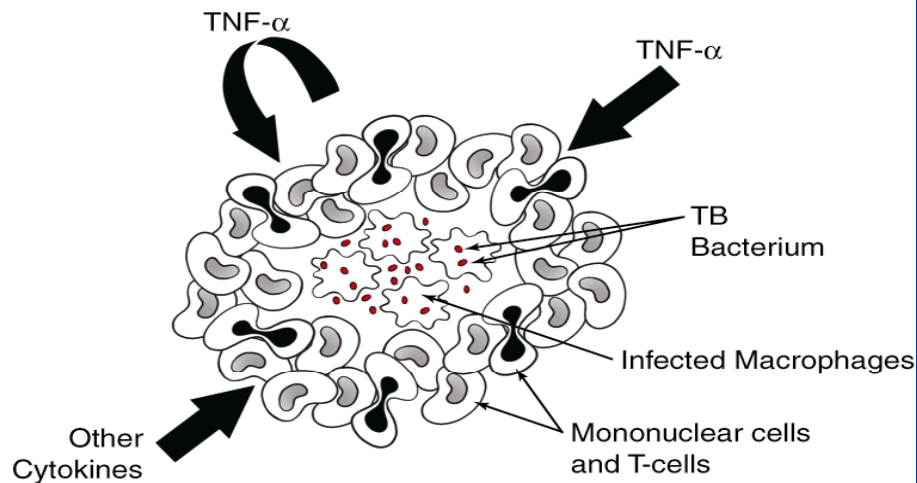


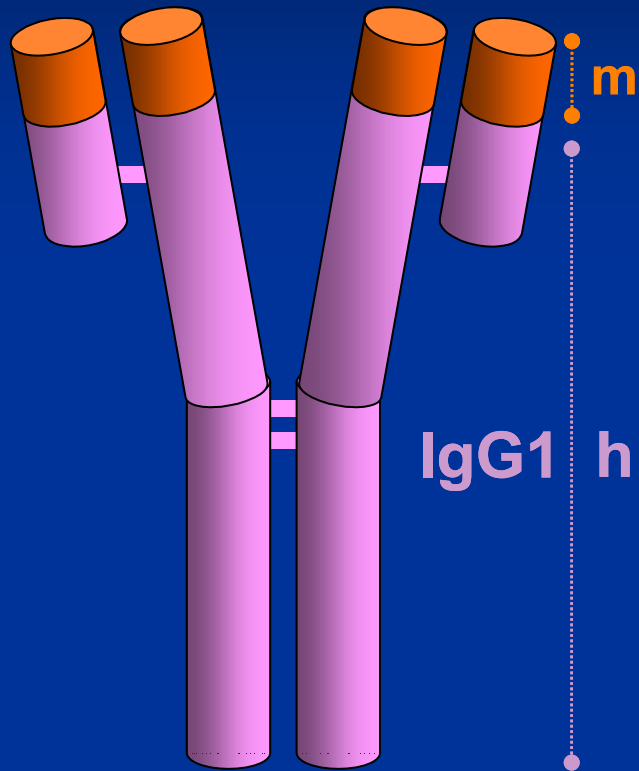
Rôle du TNF- α dans la défense anti-infectieuse

- 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

TNF et tuberculose

Le TNF α est nécessaire pour l'homéostasie des granulomes
particulièrement le TNF membranaire des monocytes et lymphocytes





infliximab

Rémicade®

Anticorps chimérique
Administration en perfusion tous 15 jours

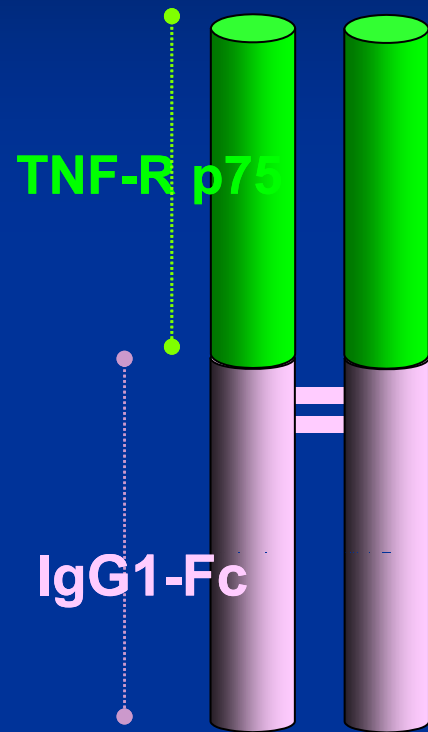


Humira®

adalimumab

Humira®

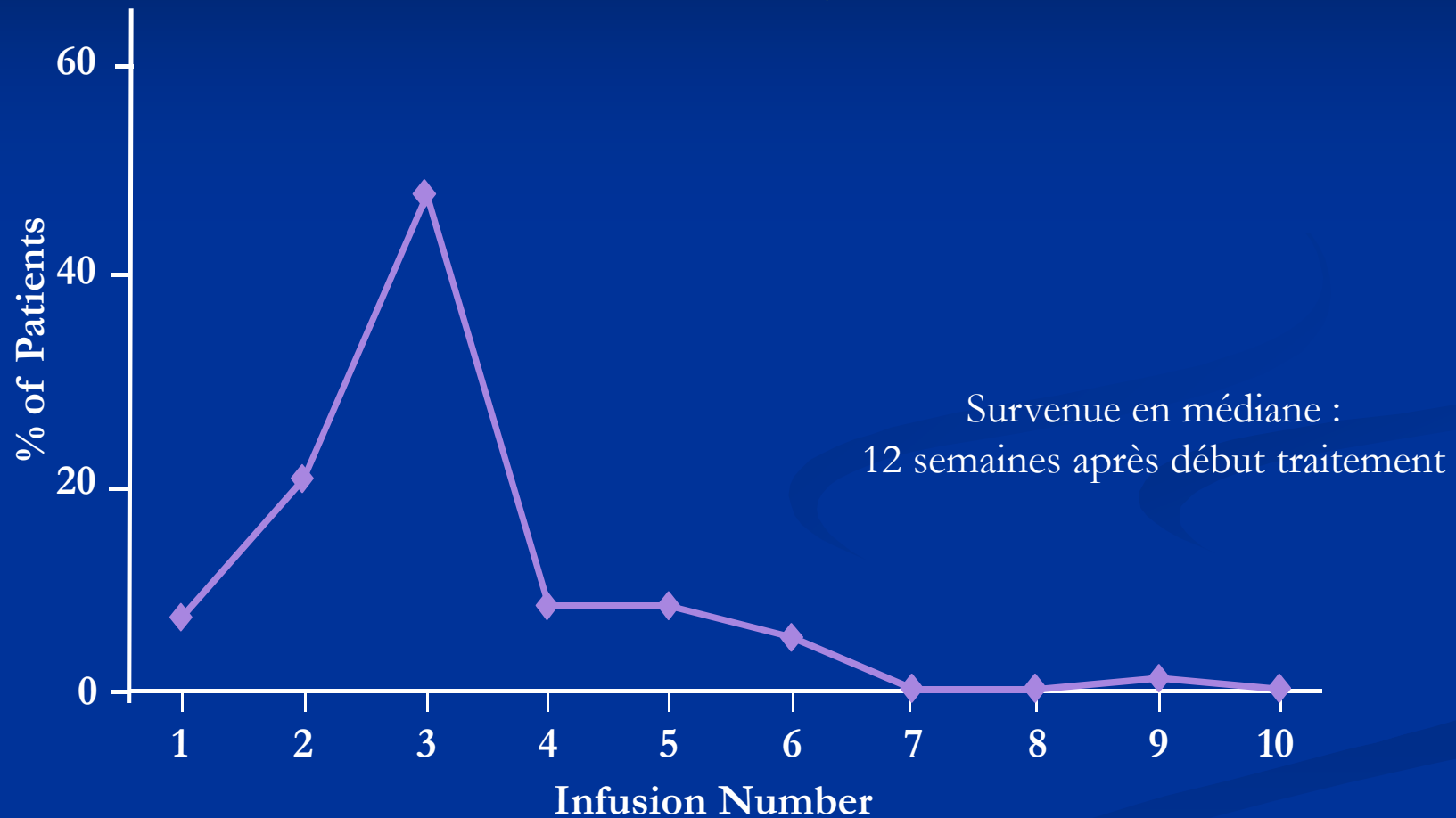
Anticorps humanisé
Administration sous-cutanée tous 15 jours



Etanercept Enbrel[®]

Récepteur soluble, protéine de fusion
Administration sous-cutanée

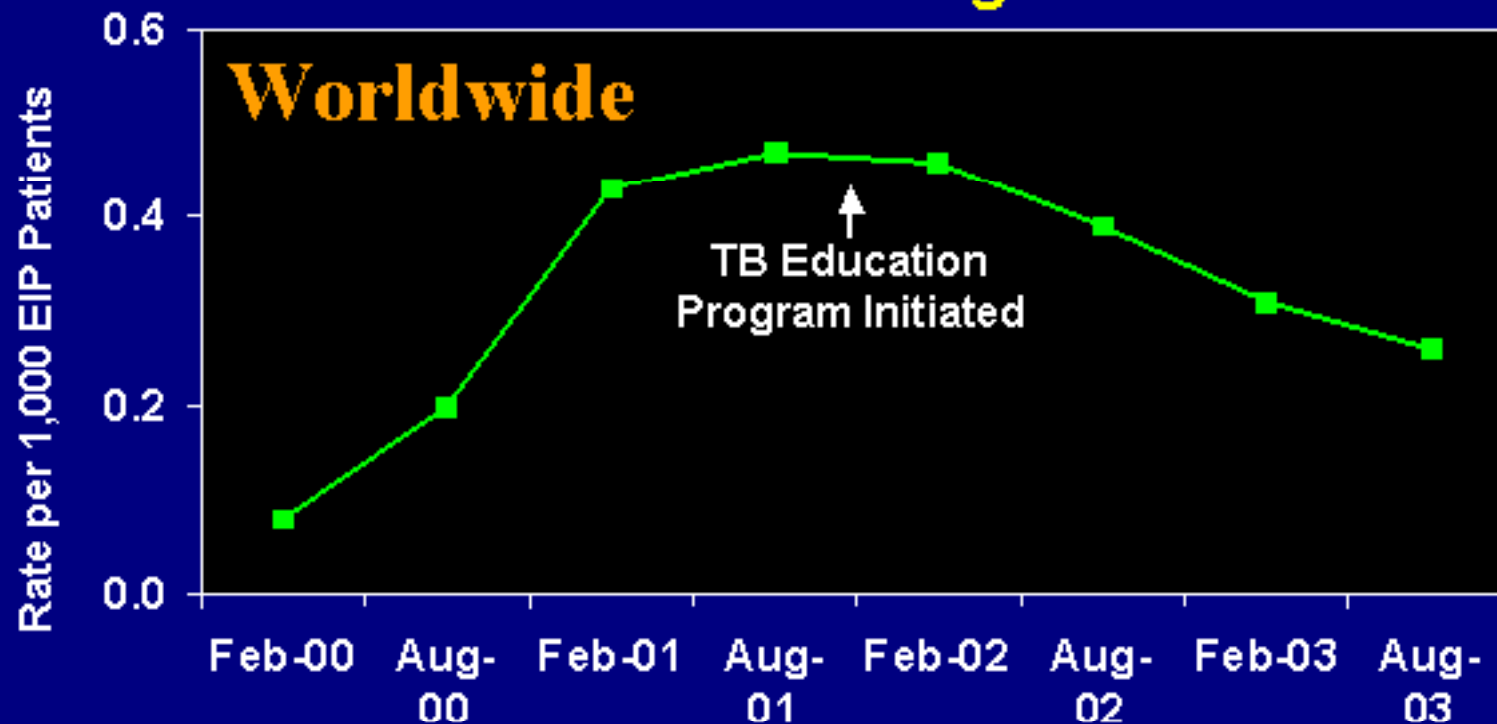
Première alerte en 2001 : réactivation de tuberculoses latentes sous anti-TNF α



Infliximab Safety Update: Tuberculosis

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

Feb 2000 - Aug 2003

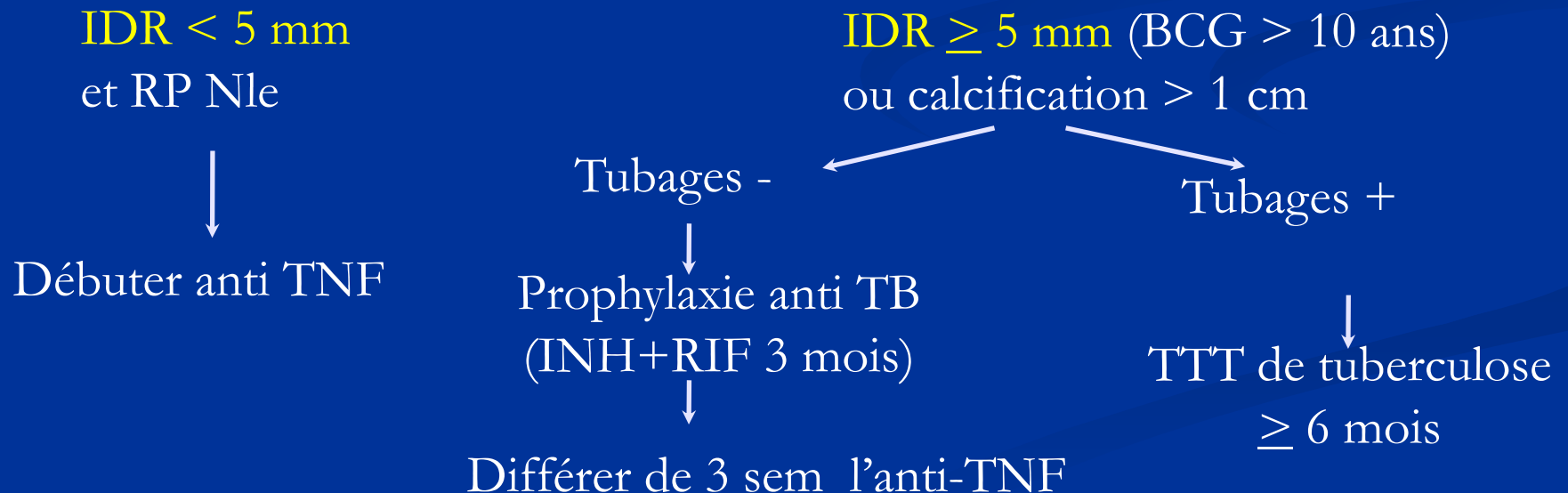


Recommandations de prophylaxie anti tuberculeuse AFSSAPS 2002 (actualisées en 2005)

Avant d'initier un anti-TNF chez un patient n'ayant
jamais été traité (ou < 6mois/ RIF) pour TB



Rechercher ATCD de TB, contagé, IDR 5UI
et Radio poumon, origine de pays d'endémie



Que nous apprennent les
registres ?

Intérêts des registres vs RCT

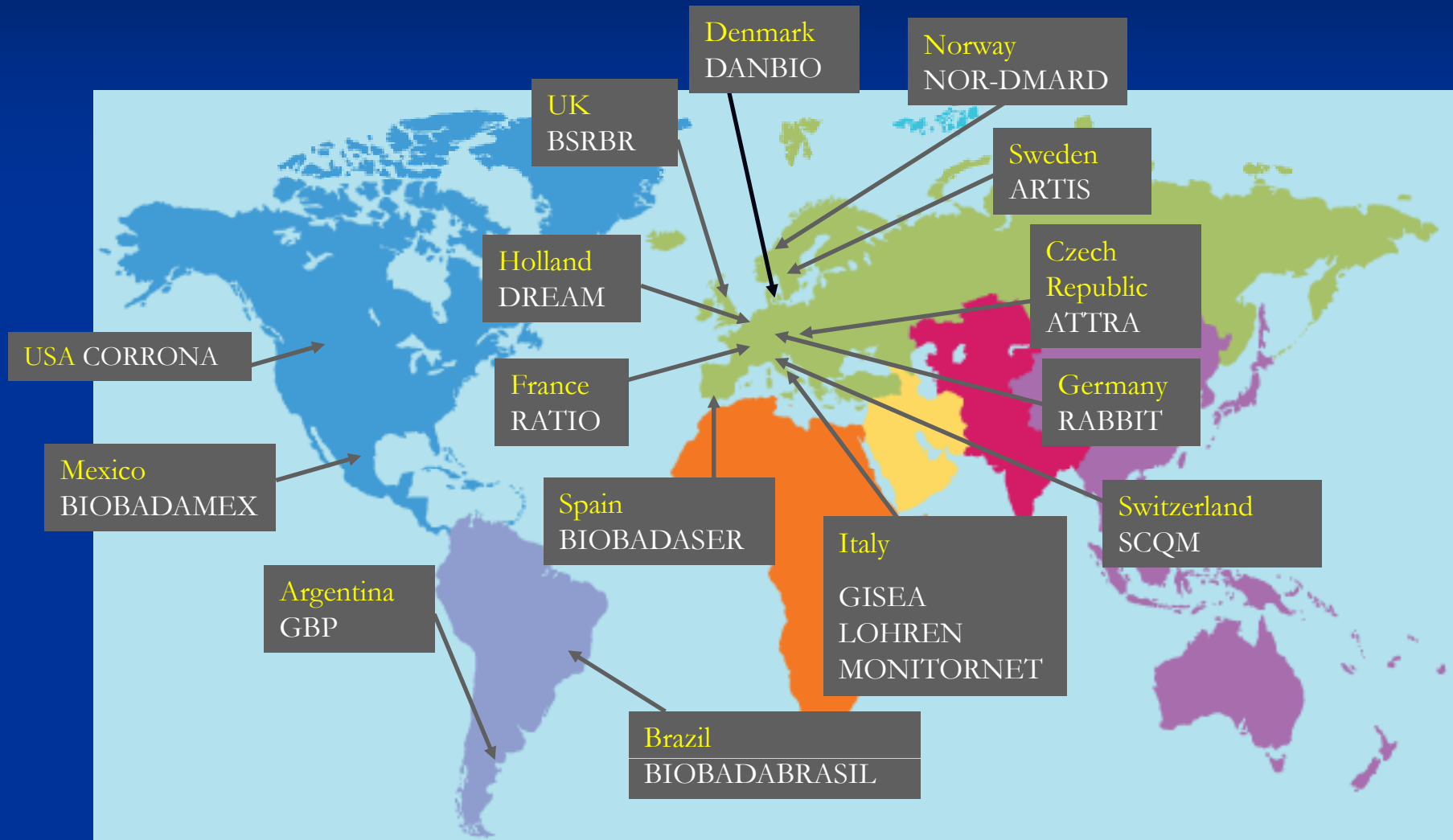
Registres

- Patients “différents”
- $N >$
- Détection évènements rares
- Données rassurantes sur la tolérance globale
- Meilleur reflet de la pratique clinique

Essais randomisés

- Pour AMM
- Peu de patients, “très sélectionnés”
- Exposition limitée
- Exclusion comorbidités
- Peu adaptées à détecter évènements rares
- Durée suivi $<$

Registres



Nombre estimé de patients

Pays	Nom du registre	Début	Total patients sous anti-TNF (year)
Sweden ¹	ARTIS (STURE,SSATG)	1999	7,354 (2006)
UK ²	BSRBR	2001	11,757 (2009)
Germany ³	RABBIT	2001	7,000 (2009)
Spain ⁴	BIOBADASER	2000	5,493 (2009) ¹²
Norway ⁵	NOR-DMARD	2000	4,683 (2005)
Denmark ⁶	DANBIO	2000	8,074 (2010)
Czech Rep ⁷	ATTRA	2002	1,403 (2009)
Netherlands ⁸	DREAM	2003	546 (2007)
Italy ⁹	LORHEN	1999	1,114 (2009)
Switzerland ¹⁰	SCQM	1997	2,364* (2009)
Greece ¹¹	HRBT	2004	715 (2009)
Total			45,485**

* Total treatment courses (not patient numbers)

** This total is based on published reports, the actual number is likely closer to 60,000 patients

Registre allemand RABBIT :

Rheumatoid Arthritis OBservation of BIologic Therapy

- Cohorte prospective nationale mise en place en mai 2001 -> décembre 2006
- 5279 PR inclus (1 252 sous ETN, 1 423 sous Adalimumab, 591 sous Infliximab)
- 1 774 dans le groupe témoin

Groupe anti-TNF α

Début d'un traitement avec Etanercept,
Infliximab, Adalimumab
ou Anakinra

Groupe Contrôle

Début d'un nouveau traitement de fond
après échec d'au moins
1 traitement de fond

Fréquence des infections sévères
Risque infectieux en fonction du temps
d'exposition

Registre anglais BSRBR

British Society for Rheumatology Biologics Register



- Cohorte nationale de PR au Royaume Uni
- Déc 2001 à Juil 2007
- 15396 participants de > 400 hôpitaux
 - 11798 sous anti TNF (5 265 ETN, 3 569 INF, 3 907 ADA)
 - 3598 témoins sous DMARD

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M, Symmons DP; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):124-31.

Registre US

National Data Bank for Rheumatic Diseases

- **Cohorte US prospective**, évaluant les pratiques de rhumatologues américains entre 2001 et 2004.
- 16 788 patients atteints de PR, suivis tous les 6 mois pendant 3,5 ans
- Risque d'hospitalisation pour pneumonie selon le traitement

Registre français **RATIO**

Research Axed on Tolerance of **bIO**therapies



- **Registre national** partant de la déclaration de cas :
 - infections opportunistes et infections bactériennes graves
 - lymphome
 - chez des patients traités ou ayant été traités par anti TNF
- De février 2004 à février 2007
- Cahier de recueil spécifique
- Comité de validation pour chaque cas

RATIO



Research Axed on Tolerance of bIOtherapies

■ Participation de

- AFSAPPS
- Centres de Pharmacovigilance
- INSERM
- Trois laboratoires commercialisant les anti TNFa
- 488 service cliniques de :



124 Médecine Interne

67 Rhumatologie

48 Pneumologie

25 Réanimation

20 Maladies infectieuses

72 Gastroentérologie

50 Pédiatrie

33 Onco-hématologie

48 Dermatologie

RATIO : 3 objectifs



- **Décrire l'histoire naturelle des infections opportunistes (IO) sous TNF α**
- **Etudier les facteurs de risque** d'IO sous anti TNF α
 - Étude cas témoins
 - Appariement à 2 témoins sous anti TNF α , sur maladie, sexe et âge
- **Estimer l'incidence** des IO sous anti TNF et avec chaque anti TNF α
 - Contrôle de l'exhaustivité des déclarations
 - Estimation du nb total de patients sous anti TNF en France

RATIO (Research Axed on Tolerance of bIOtherapies)



- Nombre de patients traités par anti-TNF en France durant les 3 années de 2004 à 2007
 - 57 711 patient-années
 - Age moyen : 55,2 ans (SD:15,8)
 - Sex ratio : 49,1% d'homme
- Répartition entre les anti-TNF durant les 3 années de 2004 à 2006 :
 - 49% ETN
 - 33% INF
 - 18% ADA

RATIO : bilan à 3 ans

Février 2004-Février 2007

276 cas notifiés

**169 infections
opportunistes**

**70 infections
bactériennes
graves**

(arrêt des inclusions
fev 2006)

37 lymphomes

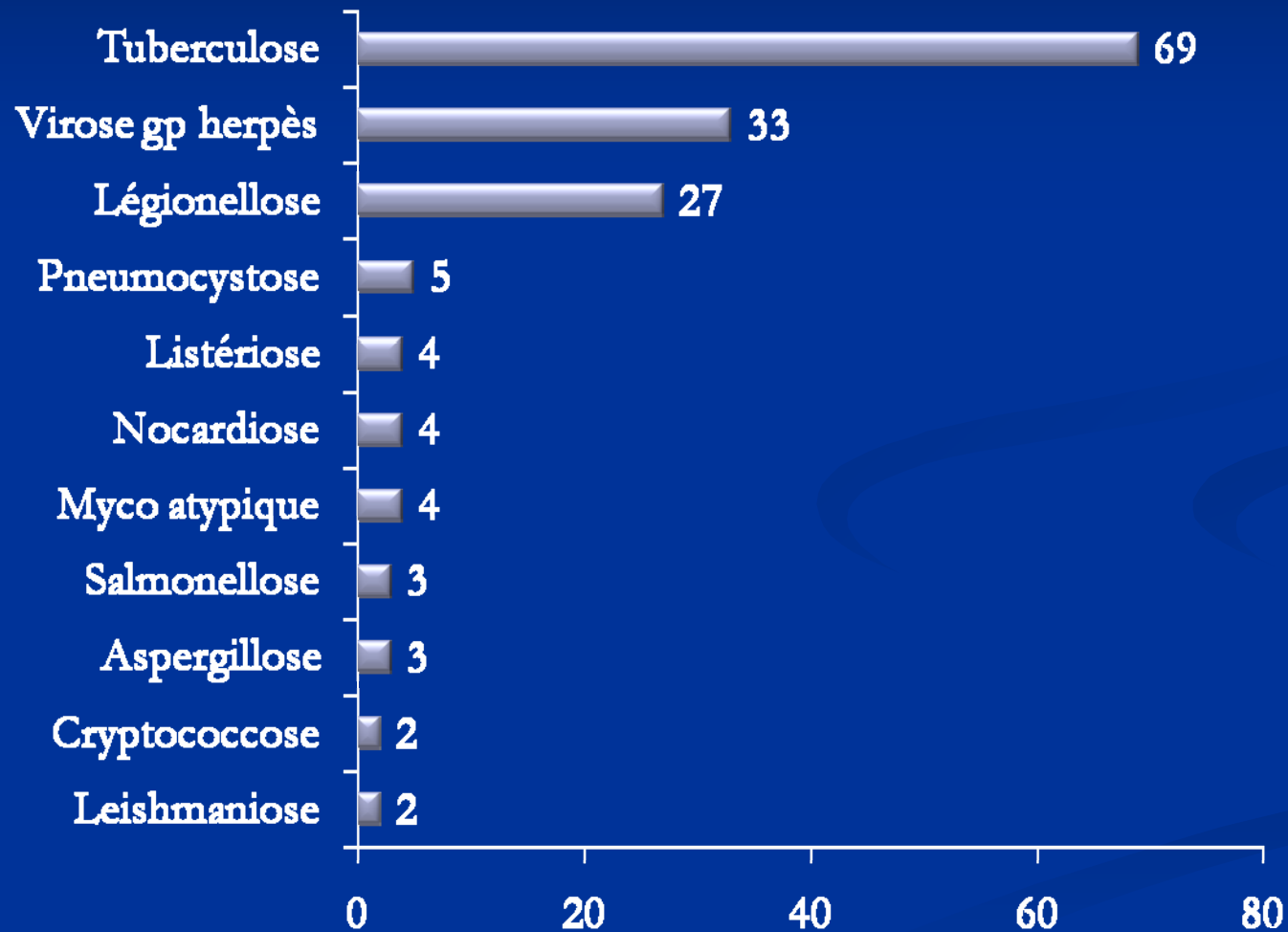
Caractéristiques des patients

- 63% de femmes,
- Age moyen : 54 ans, 3% d'enfants
- Maladie sous-jacente :
 - Rhumatologique (PR, SPA, Arthrite juvénile) : 87 %
 - Cröhn : 7 %
 - Autres (Psoriasis, Sjögren, Pyoderma , PAN) : 6 %
- Autre immunosuppresseur : 89%
- Anti TNF au moment de l'infection : 82%
 - Infliximab 50 %
 - Etanercept 38 %
 - Adalimumab 23 %

Infections opportunistes en France sous anti

TNF α

Février 2004-Janvier 2007

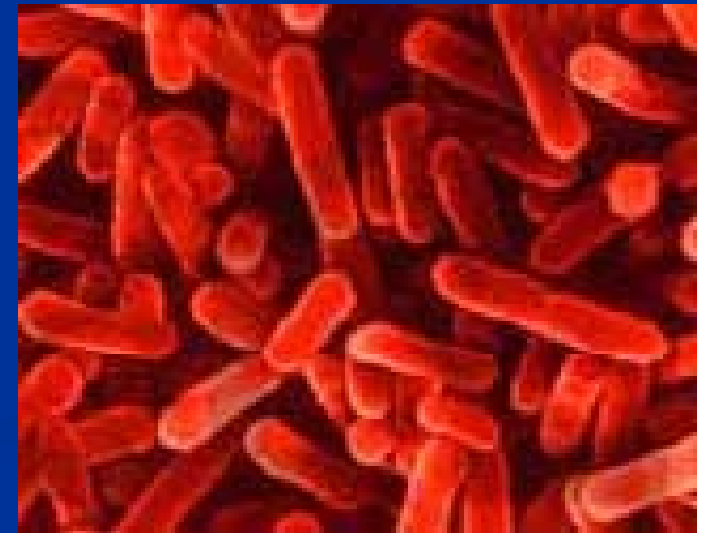


Infections opportunistes

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



BACTERIES



Le rhumatismes inflammatoires augmente le risque infectieux en dehors de tout traitement anti-TNF : registre NOAR (Norwich, UK)

- Un risque relatif d'infections nécessitant l'hospitalisation augmenté par rapport à la population générale

Site	RR* [IC95%]
Respiratoire	3,5 [2,3 to 5,4]
Urinaire	2 [1,2 to 3,4]
Peau	1,9 [1,1 to 3]
Septicémie	4 [2 to 7,8]
Arthrite infectieuse	2,2 [0,4 to 12,5]
Total	2,7 [2 to 3,4]

* Risque Relatif ajusté selon l'âge et le sexe

- Trois facteurs de risque **majeurs en analyse multivariée**
 - Corticothérapie (RR = 2,2 [1,5-3,4])
 - Tabagisme actuel (RR = 1,6 [1,0-2,5])
 - Facteur rhumatoïde + (RR = 2,0 [1,3-3,0])
- Un risque multiplié si association de 2 (RR: 3,5 [1,9-6,3]) ou 3 FdR (RR: 7,4 [3,3-16,8])

Etude observationnelle prospective. Inclusion entre 1990 et 1999, fin du suivi le 31 mars 2004.
Suivi moyen : 7,8 ans. Population : 2 108 patients \geq 16 ans, atteints de PR ou de rhumatisme psoriasique.
N = 16 503 patients/années

Risque infectieux et *anti-TNF*

Source

Odds Ratio (95% CI)

Maini et al,³² 1998

3.13 (0.06-Infinity)

Lipsky et al,⁹ 2000

0.76 (0.30-2.18)

Furst et al,⁸ 2003

0.66 (0.14-2.83)

Van de Putte et al,¹⁰ 2003

6.33 (0.30-Infinity)

Weinblatt et al,¹¹ 2003

4.93 (0.19-Infinity)

Keystone et al,⁶ 2004

7.90 (1.21-332.96)

St Clair et al,⁷ 2004

2.68 (1.11-7.81)

Van de Putte et al,³³ 2004

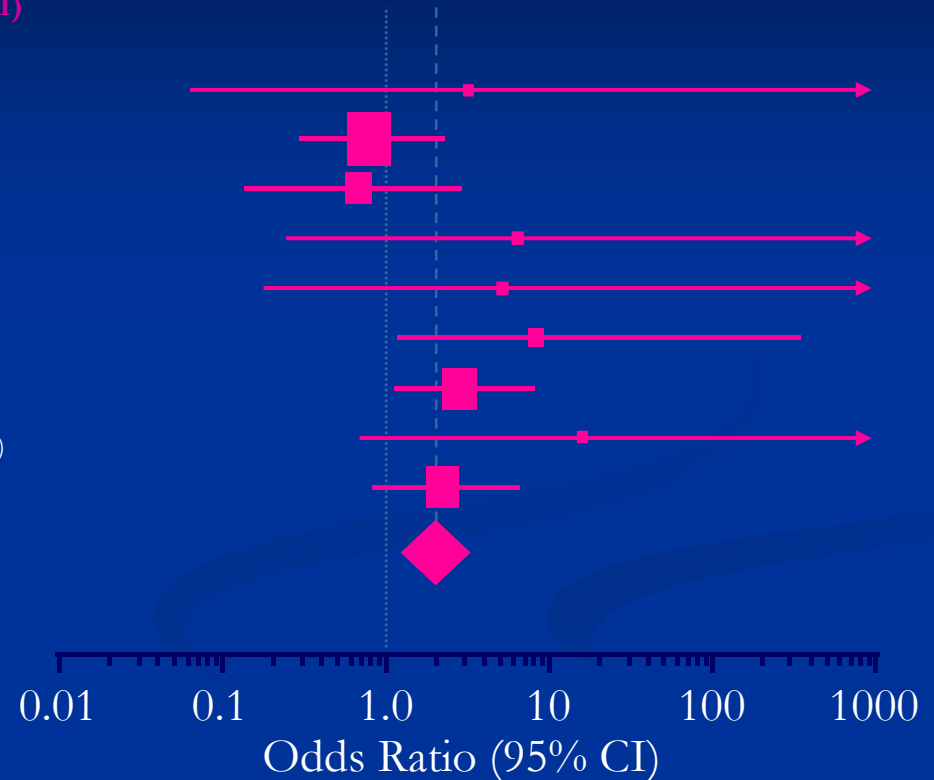
15.34 (0.71-Infinity)

Westhovens et al,³⁴ 2004

2.13 (0.84-6.39)

Total

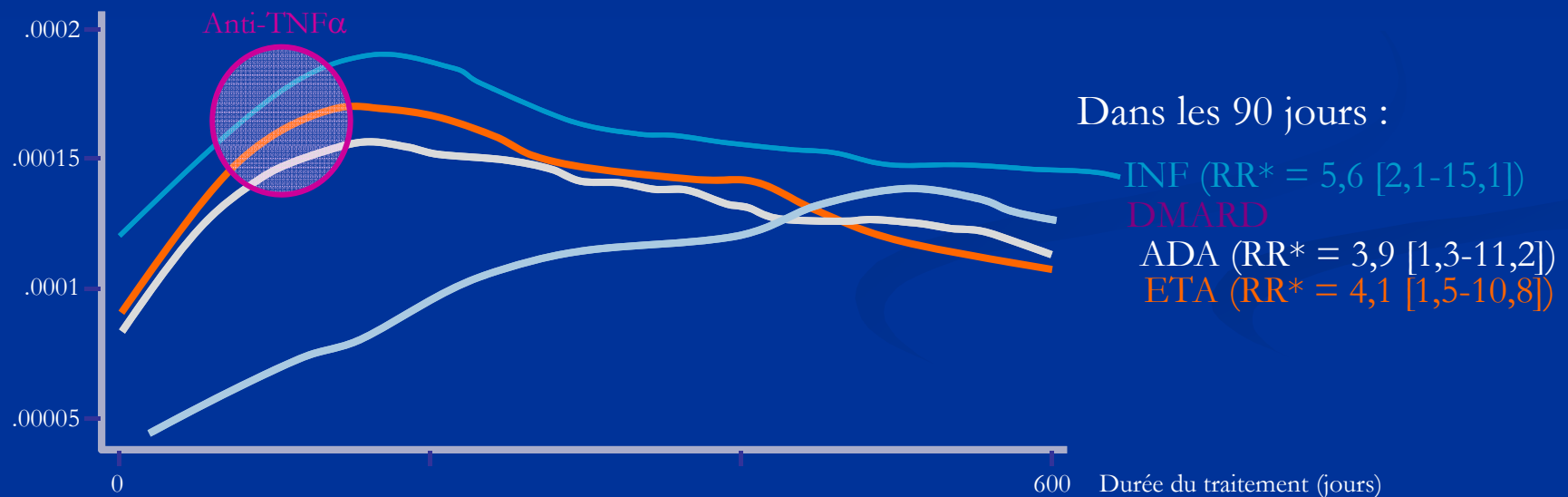
2.01 (1.31-3.09)



- Principalement : pneumopathie
- Dermohypodermite, ostéoarthrite, infection urinaire ...
(tuberculose non comprise)

Anti-TNF : augmentation du risque d'infections sévères dans les 90 premiers jours

Risque d'infection sévère sous anti-TNF α x 4 versus DMARD dans les 3 premiers mois de traitement (IRR = 4,6 [1,8-11,9]) sur une cohorte de 8 659 patients

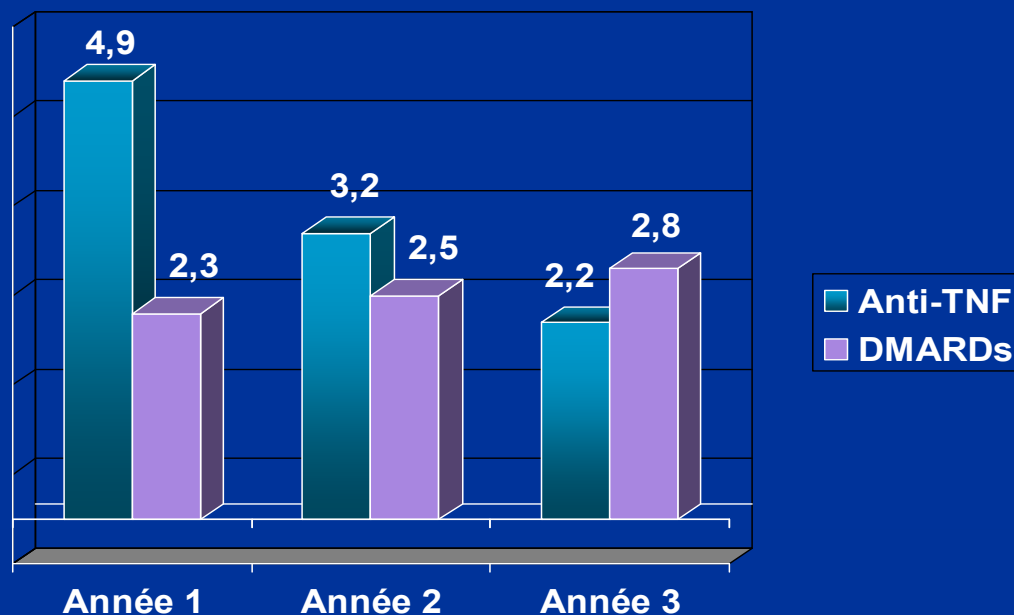


- DMARD n = 2 170 patients (Etanercept n = 3844, Infliximab n = 2944, Adalimumab n = 1871)
- La diminution graduelle du risque sur 6 mois est en partie liée à l'exclusion progressive des patients à haut risque

Registre RABBIT

RA oBservation of BIologic Therapy

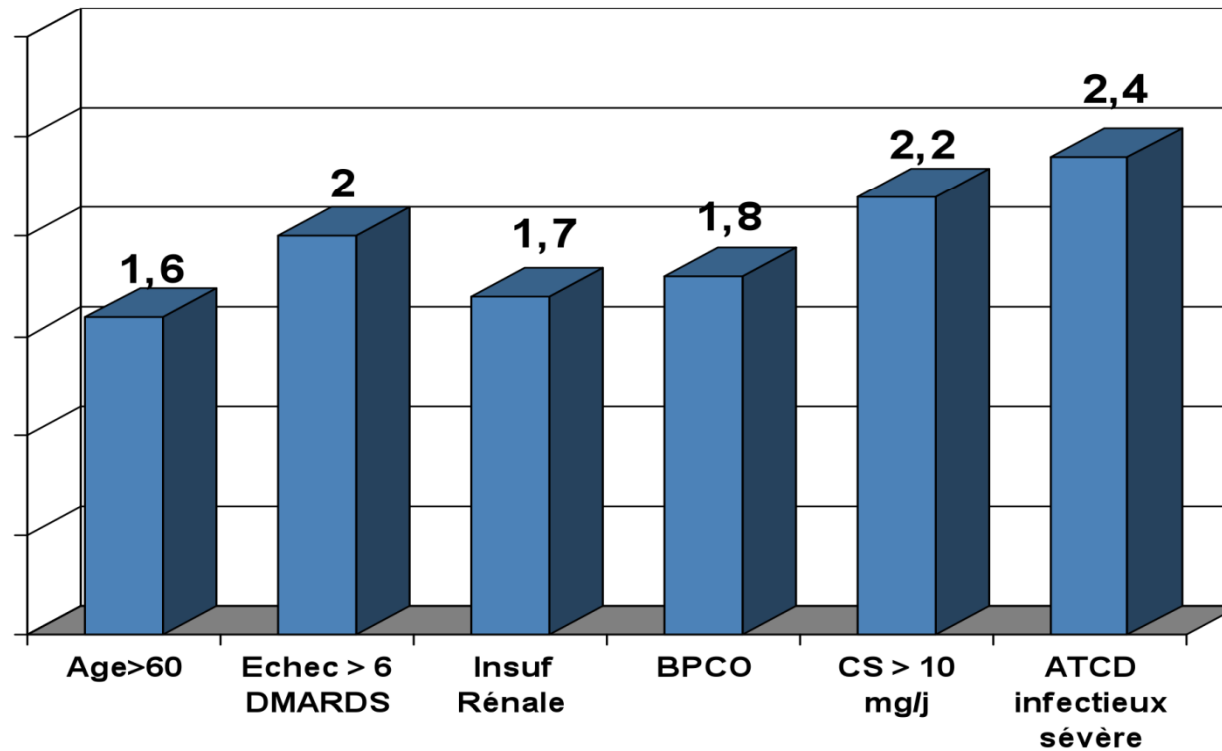
- Patients inclus après échec d'un DMARD
- Fréquence des infections sévères
- Analyse de l'évolution du risque infectieux en fonction du temps d'exposition



- Le risque est majoré la 1^e année
- Mais
- Plus aucune différence si l'on ne prend en compte que les patients qui demeurent sous biologique au-delà de 3 ans
- Le risque demeure stable (autour de 2% PA) sur 3 ans

Registre RABBIT

- Facteurs associés au risque infectieux :



Registre BSRBR

Répartition par type d'infection

	DMARDs		anti-TNF		RR ajusté * (IC95%)
	N	incidence / 1000 patient-années	N	incidence / 1000 patient-années	
infections respiratoires basses	36	26,6 (18,7–36,7)	203	20,6 (17,9–23,6)	0,77 (0,46 –1,31)
peau et tissus mous	4	3,0 (0,8–7,6)	118	12,0 (9,9–14,3)	4,28 (1,06 –17,17)
os et articulations	4	3,0 (0,8–7,6)	68	6,9 (5,4 –8,7)	1,12 (0,32–3,88)
voies urinaires	3	2,2 (0,5– 6,5)	45	4,6 (3,3– 6,1)	1,70 (0,32–9,03)

* ajusté sur âge, sexe, sévérité, comorbidité, corticoïdes, manifestations extra-articulaires, tabagisme

Dixon WG. Arthritis Rheum 2006; 54, 8: 2368–2376

Autres registres : infections bactériennes sous anti TNF α

Etude rétrospective sur 2933 patients PR
Suivi médian : 17mois

	Anti TNF α	Méthotrexate
Incidence d'infection bactérienne	2,7%	2%
Pneumopathie/sinusite	25	23
Cellulite/tissus mous	23	17
Bactériémie /sepsis	7	8
Infection urinaire	8	10
Inf post-opératoire	7	5
Inf cathéter	6	4
Arthrite septique	4	4
Abdominale	2	8
Sinusite	3	0
Ostéomyélite	13	

RATIO : infections bactériennes graves (62 cas validés)

- 33 Ostéo-arthrites (dont 16 sur matériel)
- 25 Septicémies sans arthrite
- 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 sur prothèse sous anti TNF α

- Etude cas témoins de l'histoire naturelle et des facteurs de risque des infections sur prothèse
- 20 cas (registre RATIO, SPILF, CRI) et 40 témoins
- Une complication + sévère



Complication	%
Bactériémie	60%
Choc septique	10%
Réanimation	20%
Décès	10%
Handicap modéré à sévère	55%

- Trois facteurs de risque **en analyse multivariée**
 - **Corticothérapie (RR = 2,2 [1,5-3,4])**
 - Sévérité du rhumatisme
 - Chirurgie prothétique récente,
 - Surtout si anti-TNF α non interrompus

Alerte Légionellose

27 cas survenus en 3 ans

- Origine communautaire : 100%
- Age moyen : 53 ans (40-69)
- Durée moyenne d'anti TNFa = 37,5 mois (24-36)
- Réanimation : 1/3 pts
- Un décès de légionellose à J4
- Arrêt anti-TNF : 100% patients. Reprise chez 40% après délai médian de 5,9 mois sans rechute
- Incidence de la légionellose sous anti TNF

Incidence en pop générale : 2/100 000

Incidence chez les patients sous anti TNF pendant la période : 46.7/100 000

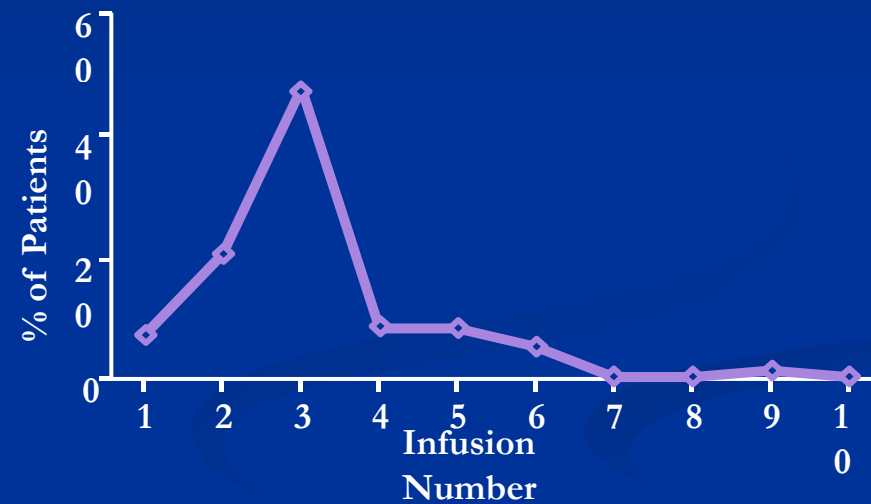


Risque relatif **entre 16,5 et 23**



1^{ère} description: 2001

70 cas sous infliximab
dont 64 en zone à faible risque
(Keane, NEJM, 2001)



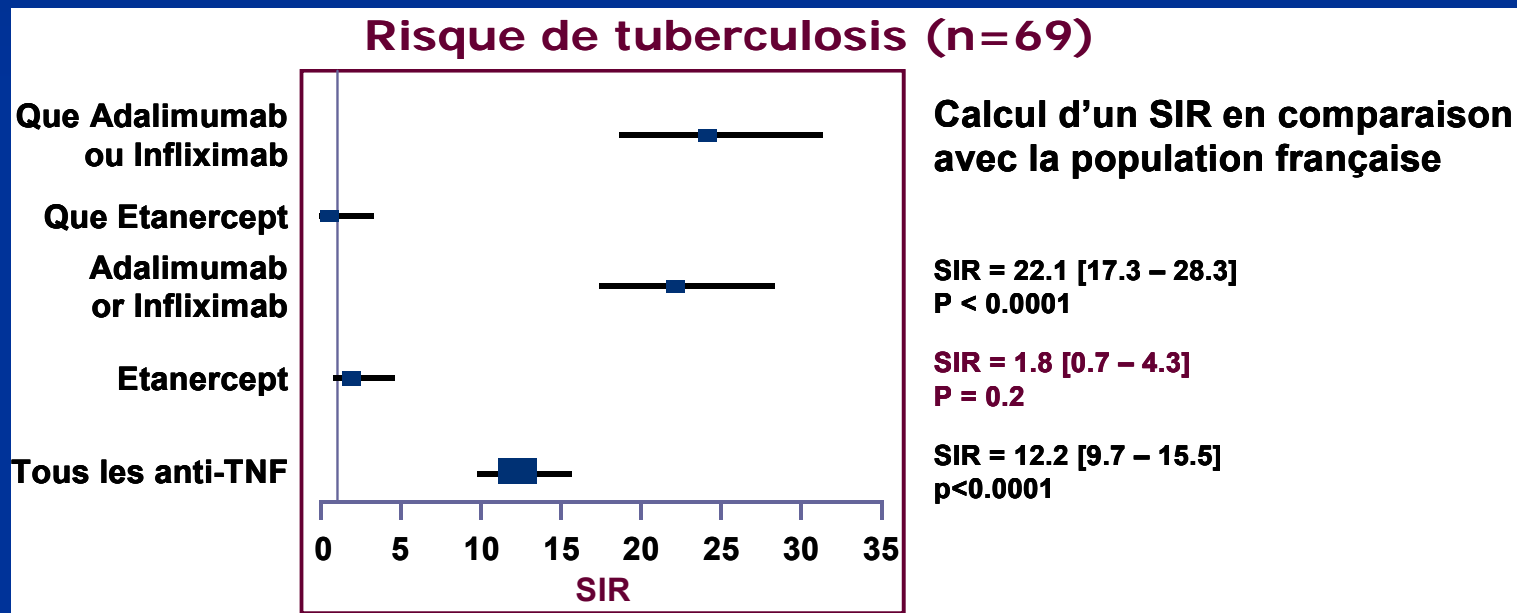
TUBERCULOSE

Observatoire **RATIO** : risque de tuberculose persistant malgré la prophylaxie

- 69 cas déclarés en France sur une période de 36 mois: 1 Behcet, 40 PR, 18 SpA, 9 Colites inflammatoires, 1 psoriasis
- Aucun cas chez des patients ayant reçu une prophylaxie correcte
- Atteinte extra-pulmonaire : 55% des cas
- Admission en réanimation : 4.2%
- A 18 mois, 100% guérison, mais quelques cas d'IRIS à l'arrêt des anti TNF α
- Reprise anti TNF α possible : sans rechute à ce jour

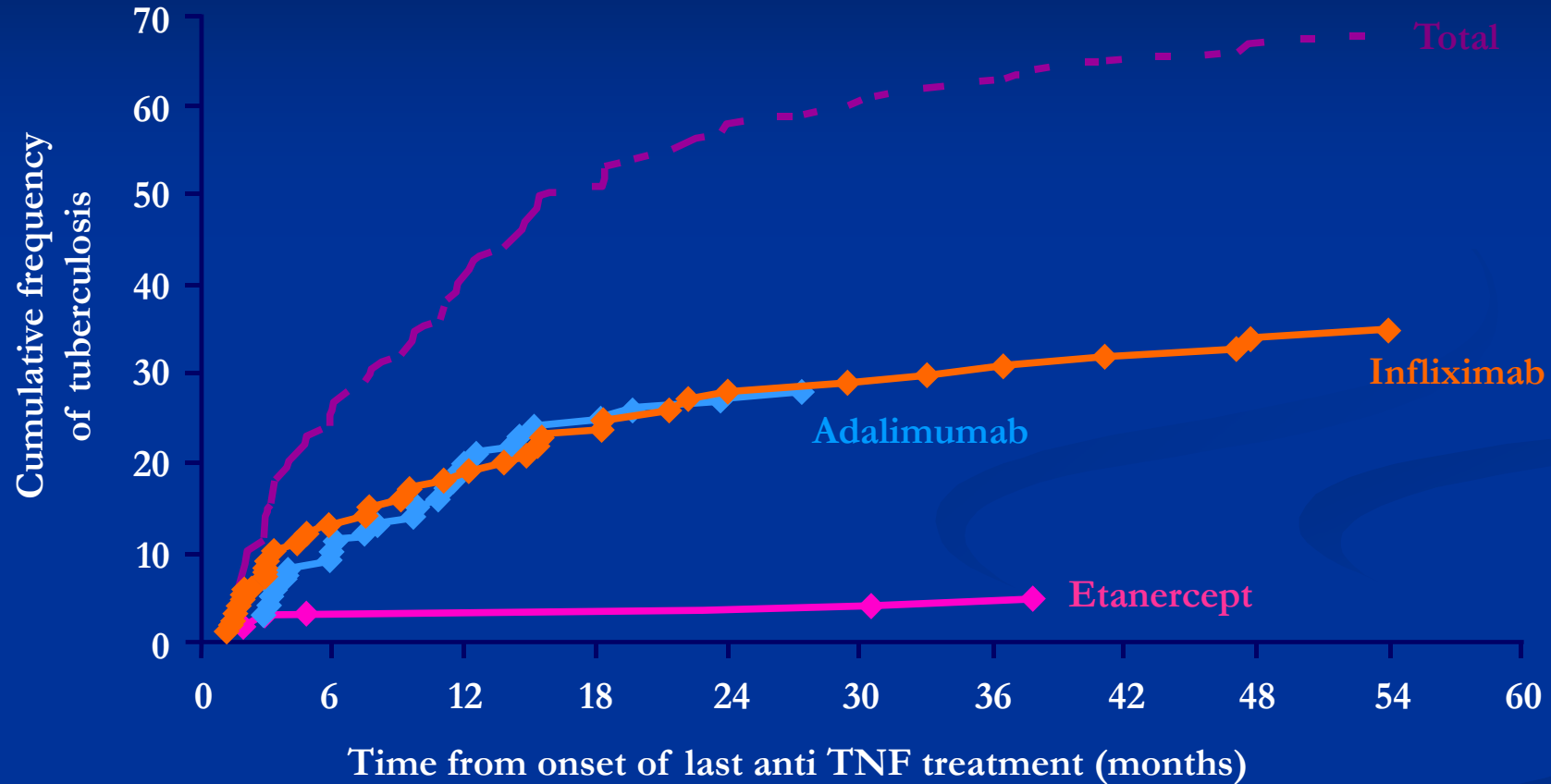
RATIO: comparaison des incidences de TB

- 69 cas



- ▶ Pas d'augmentation significative du risque de tuberculose sous ETN comparativement à la population générale chez les patients screenés

RATIO : risque selon l'anti TNF α



→ Une infection qui se développe dans l'année qui suit l'initiation de l'Ac

Bilan préthérapeutique de tuberculose

Facteur de risque de TB chez 2/3 des patients

- Contage 16%
- IDR avant anti-TNFa (45 cas)
 - > 10 mn 9%
 - 5 – 10 mn 24%
 - < 5mm 66%
- Anomalies radiologiques 10,5%
- Exposition au BK
 - Contage 16%
 - ATCD de TB (traitée < 6 mois) 2%,
 - Pays d' endémie 20,3%
- Chimio prophylaxie : 1 cas (inadaptée)

Tubach F et al., Arthritis Rheum. 2009, 60:1884–1894

Facteurs de risque de tuberculose

Etude cas-témoins

	OR [95% CI]	p
Age (par tranche de 10 ans)	1.69 [1.20 – 2.38]	0.003
Naissance en pays d'endémie	10.35 [2.40 – 44.55]	0.002
Dernier anti-TNF reçu		
Etanercept	1	
Adalimumab	17.08 [3.62 – 80.59]	0.0003
Infliximab	13.29 [2.56 – 69.04]	0.002
Délai depuis début de l'antiTNF		
≥ 1 an	1	
< 1 an	5.05 [1.91 – 13.38]	0.001

ACR 2008, ICAAC 2008

Tuberculoses potentiellement évitées avec le suivi des recommandations AFSSAPS 2005

	Nombre (%) de TB potentiellement évitées	
Suivi des recommandations AFSSAPS	28	59%
Extension des recommandations aux personnes nées en pays d'endémie	34	67%

Incidence de la tuberculose sous anti TNF α

- L'incidence de la TB chez les patients traités par anti TNF- α estimée à 39.2/100.000 pt-année
 - 6.0/100.000 sous étanercept
 - 71.5/100.000 sous adalimumab et infliximab)
 - Versus 8.7/100.00 pt-année dans la population générale française.



RR x 4,5

Valeur du Quantiféron BK chez les patients porteur d'une maladie inflammatoire ou auto-immune

- 142 porteurs de maladies inflammatoires,
 - Spondylarthrite (40%)
 - PR (28%)
 - Arthrite non déterminée (11%)
 - Autre (20%)
- 89% sous immunosuppresseurs dont 60% sous antiTNF α
- Comparaison :
 - IDR (Tubertest^o, 5UI)
 - Quantiféron^o

Facteurs associés à une positivité de l'IDR ou du Quantiféron

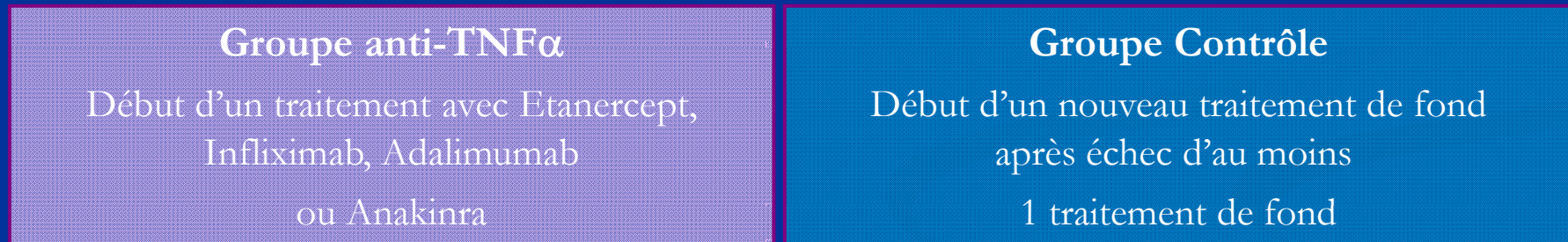
	Analyse multivariée		
	Odds ratio	95%CI	P value
IDR			
Facteur de risque de TB	5,21	1,92-14,2	0,001
Vaccination BCG	6,14	1,51-24,9	0,011
Corticosteroides	0,74	0,32-1,72	0,49
DMARDs	0,75	0,32-1,77	0,51
Quantiféron			
Facteur de risque de TB	30,5	5,76-162	<0,001
Vaccination BCG	2,4-	0,59-10,2	0,22
Corticostéroïdes	1,11	0,30-4,14	0,87
DMARDs	2,34	0,52-10,6	0,27
Anti TNFα	0,19	0,05-0,76	0,019

VIRUS



Risque de réactivation d'infections VZV*: les données du registre RABBIT (*Rheumatoid Arthritis OBservation of BIologic Therapy*)

- Cohorte prospective nationale allemande mise en place en 2001
- 5 040 PR inclus du 1^{er} mai 2001 au 31 décembre 2006



Calcul de l'incidence des zonas/1000 PA
Evaluation des FDR de zona par calcul d'un HR

* Varicella Zoster Virus

Impact de la maladie et des traitements

	Adj. HR	IC 95 %	p
Age (par 10 ans)	1,23	1,02 - 1,49	0,03
DAS 28 (par unité)	1,36	1,14 - 1,63	< 0,001
Suivi			
Corticothérapie (équivalent prednisone)			
0	1 (ref)		
1 - 9 mg vs sans	2,06	1,02 - 4,18	0,04
≥ 10 mg vs sans	2,90	1,30 - 6,47	0,01
Anti-TNFα vs contrôle	1,84	1,13 - 3,00	0,02

86 épisodes de zona chez 82 patients
dont 19 infections sévères (15 multidermatomes, 4 ophtalmiques)

Hazard Ratio (HR) – Analyse en régression univariée

Strangfeld A et al. JAMA 2009 ; 301 (7):737- 44.

Risque de réactivation d'infections VZV dans le registre RABBIT

VZV=86

Table 2. Crude Incidence Rates of Herpes Zoster Events per 1000 Patient-years

	Anti-TNF- α Agent			Controls
	Etanercept	Infliximab/ Adalimumab	Total	
Observed patient-years	2588	3524	6112	4291
Herpes zoster				
No.	23	39	62	24
Incidence rate (95% CI)	8.9 (5.6-13.3)	11.1 (7.9-15.1) ^a	10.1 (7.8-13.0) ^a	5.6 (3.6-8.3)
Multidermatomal and ophthalmic zoster only				
No.	2	13	15	4
Incidence rate (95% CI)	0.8 (0.009-2.8)	3.7 (2.0-6.3)	2.5 (1.4-4.0)	0.9 (0.3-2.4)

Abbreviations: CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor.

^aSignificantly different ($P < .05$) compared with controls.

Risque de réactivation d'infections VZV dans le registre RABBIT Analyse multivariée

	Adj. HR	IC 95 %	p
Age (per 10 years)	1.28	1.05 - 1.55	0.01

Prednisone

0	1 (ref)		
1 - 9 mg vs 0	1.86	0.92 – 3.78	0.09
≥ 10 mg vs 0	2.52	1.12 – 5.65	0.03

Anti-TNF- α vs controls	1.63	0.97 - 2.74	0.07
Etanercept vs controls	1.36	0.73 - 2.55	0.33
Mc AB (Adalimumab et Infliximab) vs controls	1.82	1.05 - 3.15	0.016

AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES

RATIO: INFECTIONS OPPORTUNISTES

■ N=45 cas chez 43 patients

- Infliximab (n=29) adalimumab (10), etanercept (4)
- 26 PR, 3 SPA, 8 MICI, 1 pso, 5 autres

■ 33% bactéries

- 4 listérioses, 4 nocardioses, 4 MAC, 3 salmonelloses non *Typhi*

■ 40% virus

- 8 zona multimétamériques , 3 varicelles, 3 HSV, 4 CMV

■ 22% champignons

- 5 PCP, 3 aspergilloses, 2 cryptococcoses

■ 4% parasites : 2 leishmanioses

■ 5% DC

RATIO : facteurs de risque d'infections opportunistes

Table 4: Risk factors of opportunistic infection (OI) for patients receiving anti-TNF therapy (multivariate analysis, final model)

	OI cases and controls (38 cases and 114 controls)	
	OR [95% CI]	p value
Last anti-TNF received		
Etanercept	1	0.002
Adalimumab	10.0 [2.3-44.4]	<0.0001
Infliximab	17.6 [4.3 – 72.9]	
Steroids > 10 mg/day or boluses during the previous year		
No	1	
Yes	6.3 [2.0-20.0]	0.002

Conclusion

- Risque infectieux majoré sous **anti TNFa**, avec un risque plus élevé avec les AC monoclonaux (infiximab, adalimumab) qu'avec les récepteurs solubles (étanercept).
- Les infections rencontrées sont
 - Le plus souvent à germes banals : pneumocoque, S doré
 - Parfois opportunistes (réactivation de tuberculose, légionellose, pneumocystose..)
- Il s'ajoute au risque de la maladie sous jacente (PR+++)
et des immunosuppresseurs, (**corticothérapie prolongée ou à fortes doses**)

Conclusion

- Des mesures préventives existent mais l'évaluation de leur impact reste insuffisante. Les nouveaux tests de dépistage de la TB sont en cours d'évaluation sur ce terrain
- Globalement , rapport bénéfice risque positif sur le plan du risque infectieux
- On ne peut pas « tout prévenir » : avertir le patient pour qu'il consulte rapidement en cas de fièvre ou de signes infectieux