

## « Les recommandations dans le traitement et la prévention de la tuberculose sous anti-TNF $\alpha$ »

Dominique SALMON

Groupe Hospitalier COCHIN-SAINT VINCENT DE PAUL

Juin 2004

## Agents anti-TNF $\alpha$

- Anticorps chimériques, ou récepteurs solubles dirigés contre le TNF- $\alpha$
- Utilisés comme anti-inflammatoires en seconde intention dans :
  - la polyarthrite rhumatoïde,
  - la maladie de Cröhn
  - la spondylarthrite ankylosante
  - le rhumatisme psoriasique.
  - leur utilisation tend à s'étendre (Behcet grave, uvéite...)

## Mécanisme d'action des anti TNF- $\alpha$

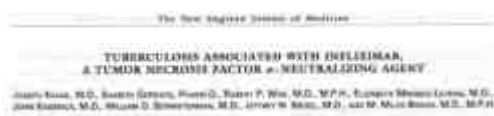
- Fixation au TNF- $\alpha$  soluble et membranaire des LT CD4 Th1, LT DC8+ activés et macrophages activés
- Induction de l'apoptose des cellules exprimant le TNF- $\alpha$
- Réduction significative de la résistance de l'hôte à l'infection, en particulier si germes intracellulaires

Lugering, Gastroenterology, 2001

## Trois anti-TNF commercialisés

- Infliximab : Remicade\*
  - 600.000 patients traités dont 400.000 patients PR
  - perfusion tous les 15 jours puis espacés
- Etanercept : Enbrel\*
  - > 350.000 RA patients
  - Injection sous-cutanée 1 à 2 fois/sem
- Adalimumab : Humira\*
  - 10.000 patients PR dans des essais contrôlés ou ouverts

## Anti-TNF $\alpha$ et Tuberculose



NEJM, 11 oct 2001, 345 : 1098

## Anti-TNF $\alpha$ et Tuberculose

MedWatch Spontaneous Reports :

- **En 2001 : 70 tuberculoses / 149.000 patients traités par Infliximab**  
*En Feb 2003 : 350 cas confirmés de TB active sur une estimation de 430.000 patients traités dans le monde*

- Incidence estimée de la TB
  - pour les PR sous anti-TNF => **24.4 / 100.000**
  - pour les PR aux US => 6.2 / 100.000 => RR : 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 $\alpha$ et Tuberculose

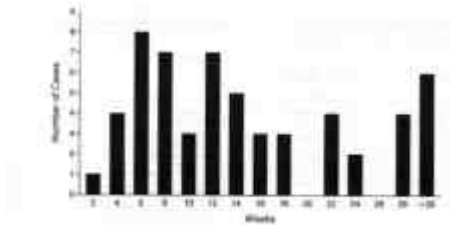
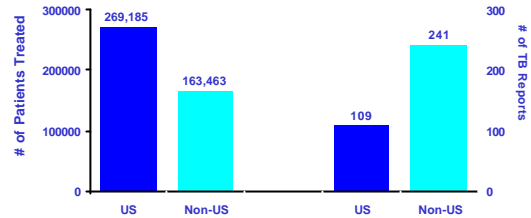


Figure 8. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis. Data were available for 57 patients; none of whom had received previous therapy or prophylaxis.

Keane J et al, NEJM, 11 oct 2001, 345 : 1098

### Infliximab Safety Update: Tuberculosis

#### TB Reports By Location



PSUR 7, Feb 03.

### Facteurs de risque de tuberculose sous infliximab

- RR X 4 chez les patients PR traités par infliximab
- Facteurs de risque :
  - Immunodépression médicamenteuse
  - Etat débilisé (durée de la PR)
  - Age
  - Emigration
  - Immunodépression autre

Carmona et al. J of Rheum 2003;30:1436-9

### Adalimumab et tuberculose

- Dans les essais de phase III, TB chez 1,5% des pts
- Après discussions avec la FDA, screening et prophylaxie :
  - Europe → RP
  - USA → IDR
  - Pour patients IDR+, traitement préventif anti TB

fda.gov, march 2003

### Etanercept et tuberculose

Manadan et al., ACR 2002

- L'etanercept est un récepteur soluble à la différence d'anticorps pour l'infliximab et de l'humira,
- Se lierait préférentiellement au TNF soluble et non membranaire
- Risque semble plus faible
- Délai médian après 1e dose : 11,5 mois

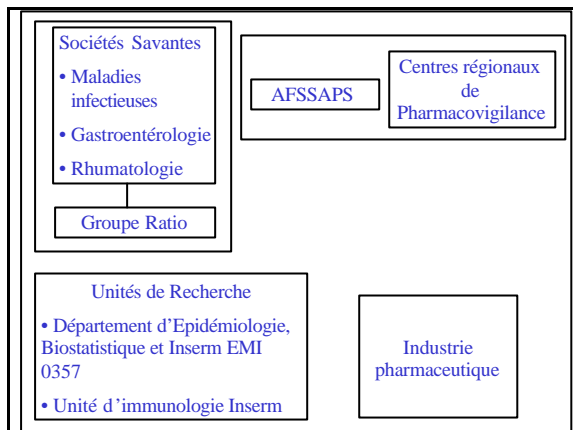
### Quelle réaction en France ?

- 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.**



## 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 évaluant in vitro la LPR contre un ag spécifique du BK pour différencier TB et vaccination
- Octobre 2003 : 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, contagée..
  - IDR tuberculine à 10U et radio poumon
- Les problèmes de l'IDR tuberculine
  - Interprétation après BCG
  - Faux négatifs en cas d'immunosuppression sévère

### Les recommandations AFSSAPS

- Si diagnostic de tuberculose active, pas d'initiation d'un traitement par anti-TNF
- Si diagnostic de tuberculose latente :
  - Prophylaxie anti-tuberculeuse à débiter au moins 3 semaines avant l'initiation de l'anti-TNF
- 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 pour une TB latente

- Rifampicine (Rifadine<sup>®</sup>) 10 mg/kg/j et isoniazide (Rimifon<sup>®</sup>) 4 mg/kg/j, 3 mois
- Isoniazide seul pour 9 mois peut être utilisé chez les patients très âgés, ou cirrhotiques.
- Rifampicine (Rifadine<sup>®</sup>) 10 mg/kg/j et pyrazinamide (Pirilène<sup>®</sup>) 20 mg/kg/j, 2 mois en cas de contre-indication à l'isoniazide, sous surveillance +++ du BH

## Les recommandations françaises diffèrent des recommandations américaines

*Joint Bone Spine, 2002; 69, 170-2*  
*Ann Rheum Dis, 2002, 61 (suppl II), ii62-3*

- Choix de 10 mm et non 5 mm pour le seuil à risque de TB latente
  - Prise en compte du BCG préexistant chez la plupart des français
- Inclusion d'une RP pour détecter des séquelles de TB
  - Prise en compte de la prévalence de TB plus élevée en France

## RATIO



- Février 2002 : Recommandations françaises validées par l'AFSSAPS

*Joint Bone Spine, 2002; 69, 170-2*

- March 2003 : Etude physiopathologique évaluant in vitro un test de LPR contre un ag spécifique du BK pour différencier TB et vaccination
- Mars 2004 : Observatoire prospectif

## Les objectifs de l'observatoire

1. Décrire les infections opportunistes, bactériennes graves et les lymphomes survenant chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ , leur histoire naturelle et leur évolution  
 → **Registre national**
2. Rechercher les facteurs de risque de survenue de ces affections  
 → **Etude cas témoins**
3. Déterminer l'incidence de ces affections sous anti-TNF $\alpha$   
 → **Etude d'incidence**

## Quels patients déclarer à RATIO ?

Adulte ou enfant

Traité ou ayant été traité par anti-TNF $\alpha$

Présentant (diagnostic après le 1er février 2004)

Soit **une infection bactérienne grave** nécessitant une hospitalisation

- septicémie,
- arthrite septique,
- fasciite nécrosante
- méningite

Soit **une infection opportuniste** :

- Tuberculose ou mycobactériose atypique,
- Mycose systémique
- Listériose
- Légionellose
- Salmonellose
- Parasitose opportuniste
- Virose opportuniste
- Ou tout autre infection opportuniste grave documentée

Soit **un lymphome**

## Comment déclarer un cas ?

Remplir une fiche de déclaration d'un cas

- Téléchargeables
  - sur le site RATIO <http://www.observatoire-ratio.org>
  - sur le site infectiologie <http://www.infectiologie.com>

- Demandées par mail à l'observatoire  
[technicien@observatoire-ratio.org](mailto:technicien@observatoire-ratio.org)

Dès réception envoi d'un cahier un **dossier complémentaire à remplir, spécifique de l'affection déclarée.**

Cette déclaration sera transmise par l'observatoire au centre de pharmacovigilance

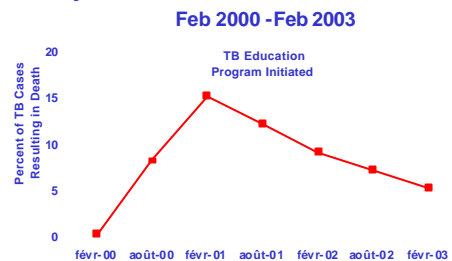


### État d'avancement au 2/6/04

- 20 cas notifiés
  - 11 infections bactériennes graves dont 1 actinomycose et une nocardiose
  - 6 infections opportunistes dont 4 TB
  - 3 lymphomes
- Ces cas sont survenus chez des patients traités par :
  - infliximab dans 8 cas
  - etanercept dans 6 cas
  - adalimumab dans 1 cas
- Maladie sous jacente 15 PR, 2 SPA, 1 MC, 1 DM

### Infliximab Safety Update: Tuberculosis

#### Mortality Associated with TB



PSUR 7, Feb 03.

### Conclusion

- Un problème de pharmacovigilance émergent
  - > 30 000 malades traités
  - Extension des indications
- Problème complexe nécessitant des compétences multiples
- Importance du respect des recommandations AFSSAPS
- Application possible aux autres inhibiteurs de cytokines (anti IL6, IL10...) en cours de développement
- Autres prévention nécessaires (vaccin antipneumococcique) ?

### Conclusion

- Ce qui est connu:
  - Incidence accrue de TB sous anti-TNF
- Ce qui est probable :
  - Efficacité de la prophylaxie de la TB
  - Moins de risque avec l'étaanercept
- Ce qu'on ne sait pas :
  - Incidence des autres IO et des sepsis ?
  - Y-a-t-il d'autres facteurs de risque ?
  - Peut-on reprendre les anti-TNF ?
  - Peut-on disposer d'un test plus performant que l'IDR pour dépister les pts à risque de TB ?