

**« Prophylaxie de la tuberculose chez les
patients traités par anti-TNF a »
Recommandations 2005**

Dominique SALMON

Groupe Hospitalier COCHIN

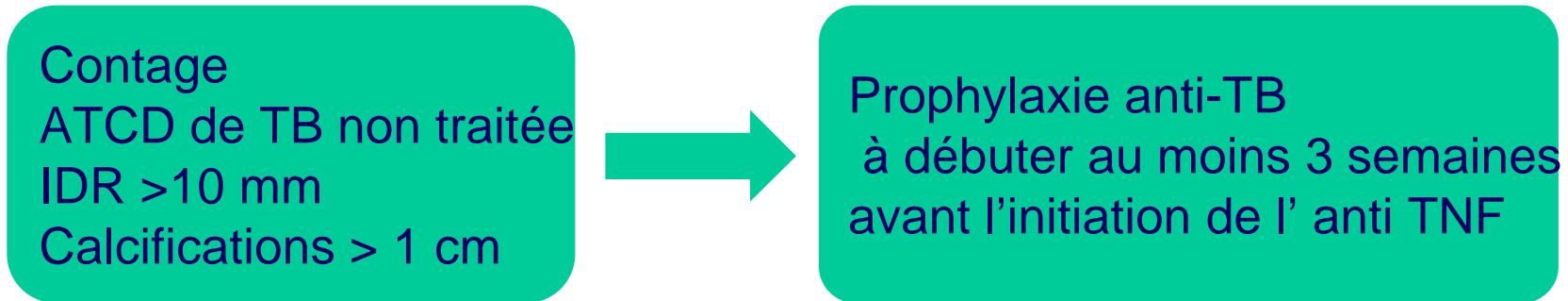
Journées Nationales d'Infectiologie
Juin 2005

Recommandations AFSSAPS 2002

- Avant d'initier un traitement par infliximab, évaluer le risque de TB latente ou active :
 - Antécédents : TB ou primo-infection traitée ou non, contagé..
 - IDR tuberculine à 10 UI
 - 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

Les recommandations AFSSAPS 2002

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

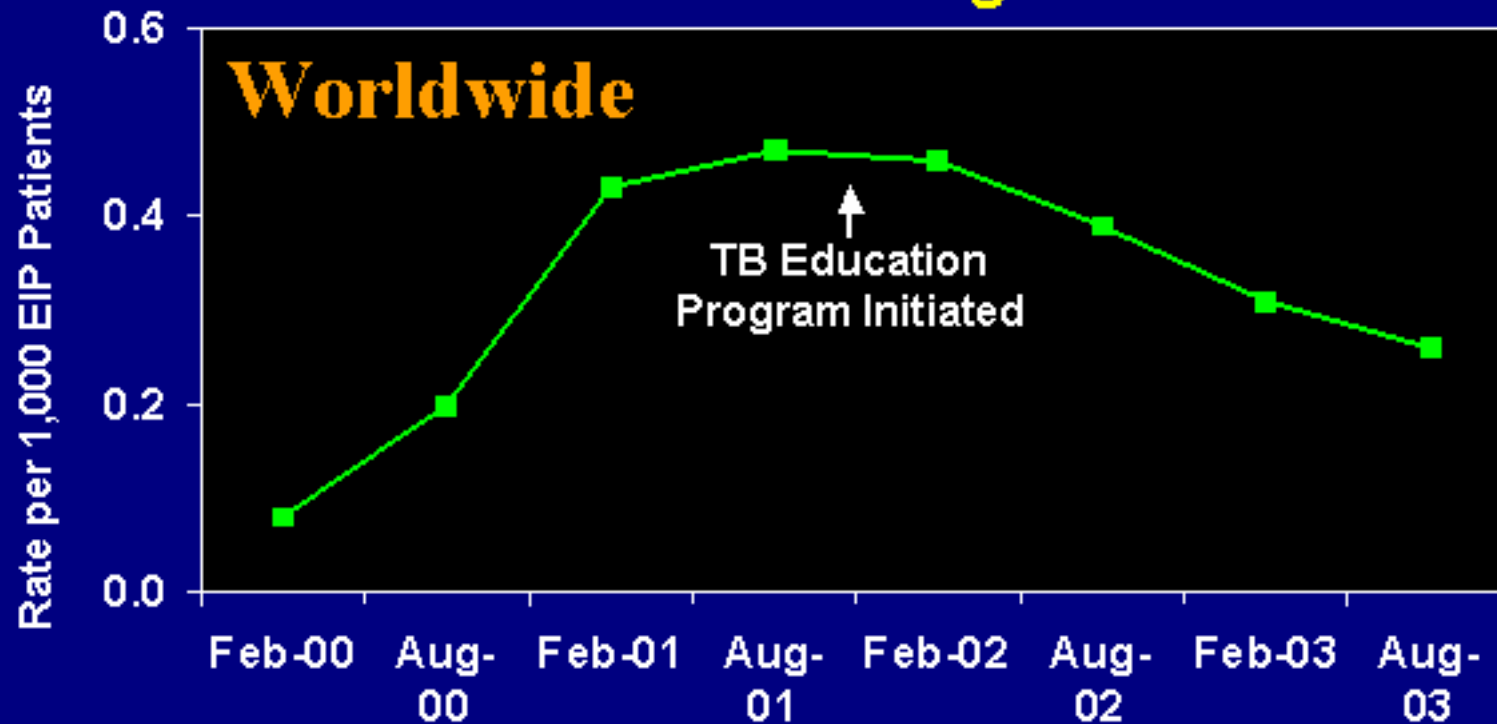


- Tous les patients doivent être informés du risque infectieux
 - Contact avec un médecin en cas de signes évocateurs d'infection (fièvre, toux, perte de poids...)

Infliximab Safety Update: Tuberculosis

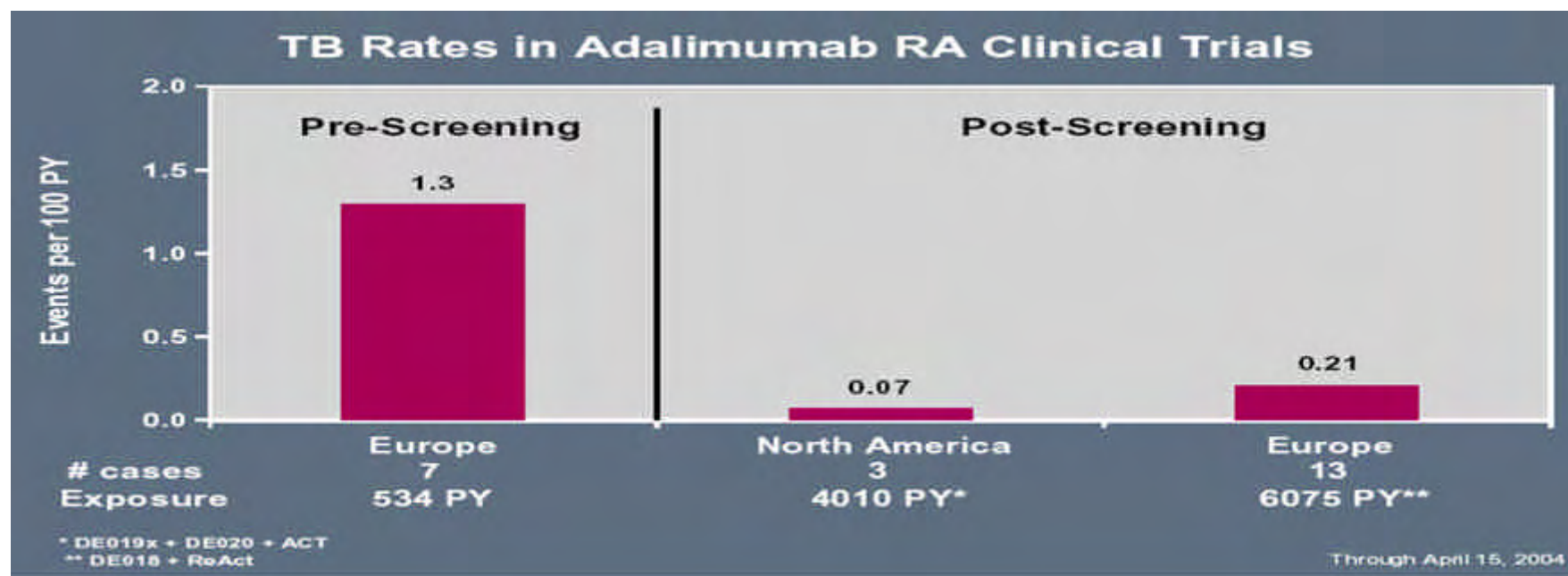
Reporting Rate per 1,000 Patients Exposed-in-Period (EIP)

Feb 2000 - Aug 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



Actualisation sur le risque TB et anti-TNF α

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Patients traités	197.000	411.200	55.342
T6uberculose	106	34	15
Fréquence/100.000	53.8	15	27.1

- Incidence estimée de la TB aux US : 6.2/100.000

Actualisation sur le risque TB et anti-TNFa

- > 50 % des cas au cours des 3 premiers mois
- Mortalité attribuable : 9,5%
- Facteurs de risque :
 - Immunodépression médicamenteuse
 - Etat débilite (durée de la PR)
 - Age
 - Emigration
 - Immunodépression autre

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

Wolfe et al, Arthritis Rheum, 2004; 50:372

Question : comment évolue la réponse lymphocytaire anti-TB sous anti-TNF α ?

- Certaines protéines sont partagées entre BK et BCG (PPD, tuberculine) et d'autres sont spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (CFP10).
- Méthode : étude in vitro de la réponse CD4+ contre des Ag mycobactériens
 - Antigènes :
 - PPD (toutes mycobactéries)
 - CFP10 (spécifique du BK)
 - Tests :
 - Lymphoprolifération
 - Production d'IFN γ par test ELISPOT

Groupes de l' Etude

- Groupe I : Maladie inflammatoire sans ATCD-TB

Av

anti-TNF a



Ap

30

14 sem

- Groupe II : Maladie inflammatoire ayant ATCD-TB

Av

Anti-TB, puis
anti-TNF a



Ap

30

14 sem

- Groupe III : Témoins sans ATCD tuberculeux

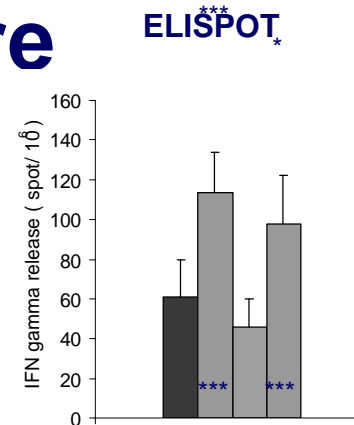
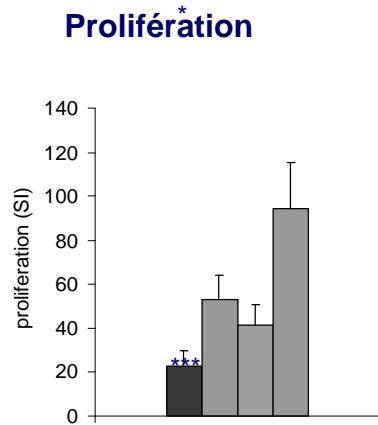
20

- Groupe IV : Témoins_ayant des ATCD tuberculeux

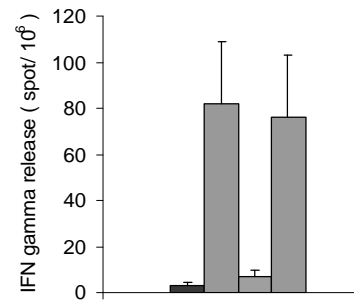
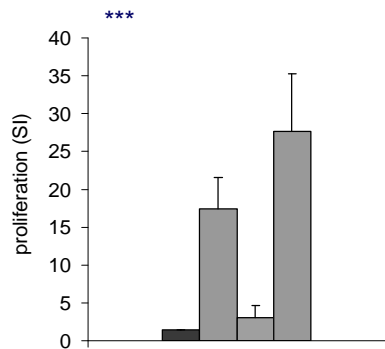
20

Réponse aux antigènes mycobactériens chez les patients ayant une maladie inflammatoire

A
PPD



B
CFP-10



- group I
- ▨ group II
- ▧ group III
- ▩ group IV

TB - + - +

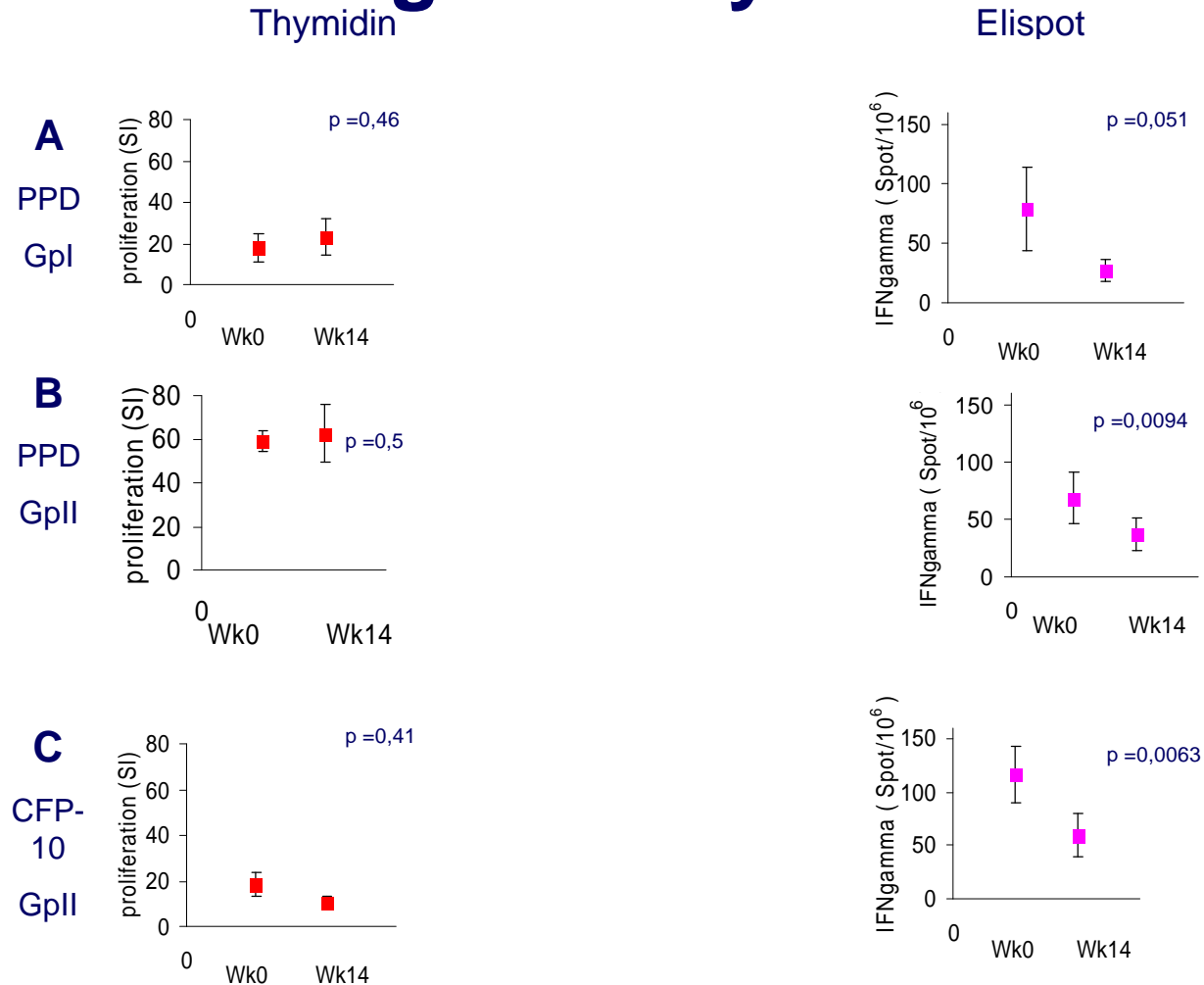
- + - +

Infl + + - -

+ + - -

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



Cell memoires

Cell effectrices

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

Observatoire RATIO Fév 2005-Avril 2005

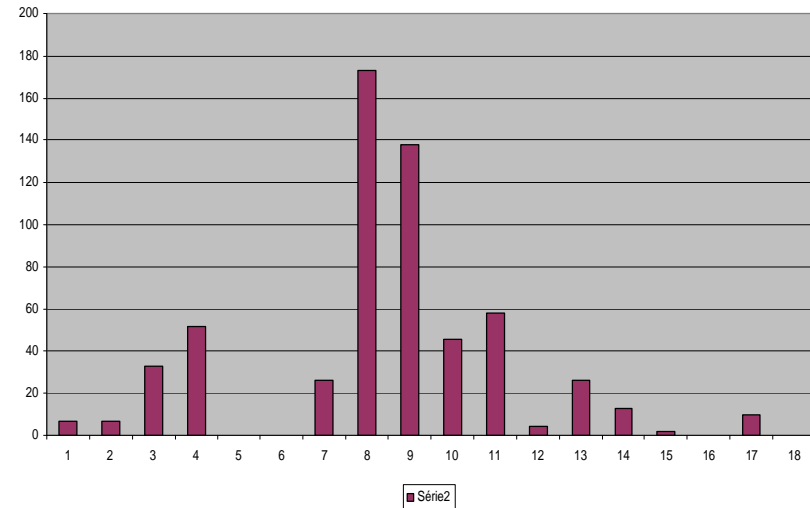
Tuberculoses après les recommandations

- 18 cas entre le 1/2/04 et le 30/05/05
- Aucun cas n'a reçu de prophylaxie anti-TB

- Anti-TNF a reçu

Infliximab	8 cas
Adalimumab	6 cas
Etanercept	4 cas

- Délai médian de survenue : 8 mois



Observatoire RATIO Fév 2005-Avril 2005

Tuberculoses après les recommandations

- Présence de facteurs de risque de TB **53% des cas**
 - Contage **5 cas**
 - IDR positive avant anti-TNF α **5 cas**
 - > 10 mn **1 cas**
 - 5 – 10 mn** **4 cas**
 - Origine d'un pays de forte endémie **2 cas**

Observatoire RATIO Fév 2005-Avril 2005

Tuberculoses après les recommandations

- **Indication de l'anti-TNF α**
 - PR 10 cas
 - SAA 5 cas
 - Autre 2 cas
- **Localisations**
 - Pulmonaire 25%
 - Extra-pulmonaire \pm pulmonaire 75%
- **Guérison** 100%

Syndrome de restauration immunitaire?

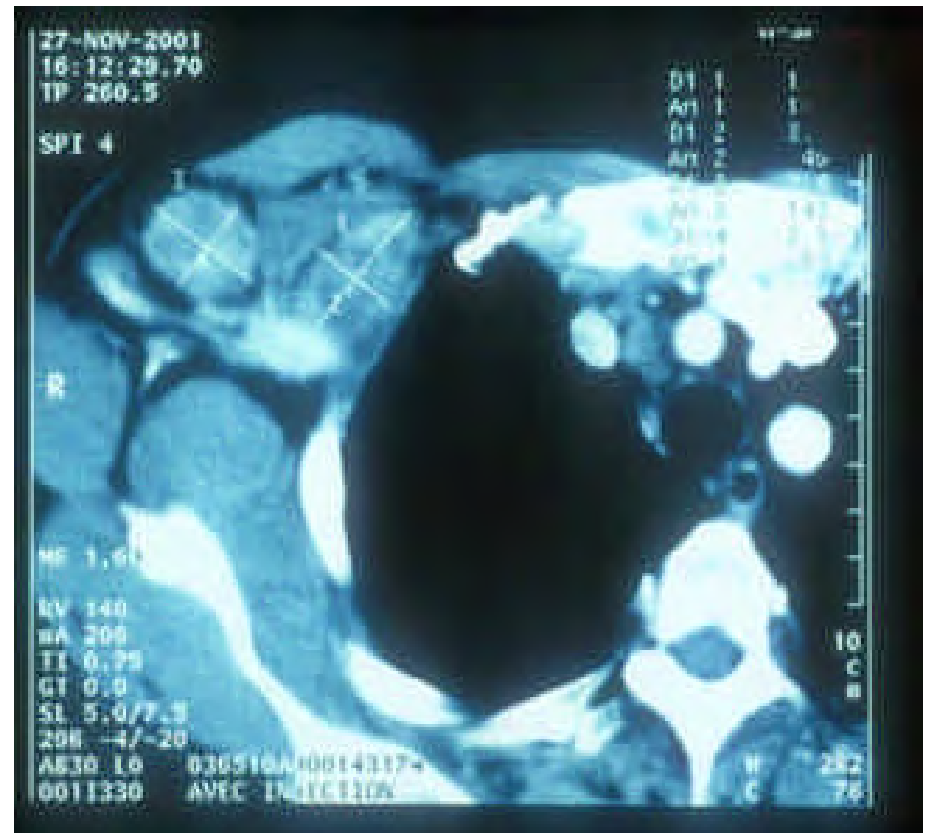
C. Strady, Reims

- 46 ans, spondylarthrite ankylosante
- 8 sem après début 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

- M3 à M7 : abcès fistuleux muscle pectoral droit et gg nécrotiques jugulo carotidiens
- Lors de chaque épisode:
 - nécrose caséuse
 - BAAR au direct , cult -
- Drainage itératifs
- Bithérapie 12 mois => guérison
- Reprise anti-TNF α sans récidence



Evolution des recommandations : rationnel

- Risque de TB démontré en cas d'IDR entre 5 et 10 mm
- Etanercept :
 - Risque de TB plus élevé que dans pop générale
 - In vitro, étanercept diminue réponse CD4+ anti BK
- Généralisation en Europe de la prophylaxie à tous les anti-TNF α
- Nouvelle IDR à 5 UI (0,1ml)

Actualisation des recommandations

- Les recommandations sont élargies aux **trois anti-TNF α**
- Le **TUBERTEST° 5 UI** remplace l'IDR à 10 UI : volume injection et interprétation inchangée
- La définition de TB latente est élargie
 - **IDR \geq 5 mm**
 - **Contact proche** avec un sujet ayant un ATCD de TB
 - **Sujets de pays de forte endémie** (Afrique, Am centrale et du Sud, Ex-URSS, Asie sauf Japon) : Vigilance particulière

Actualisation des recommandations

Traitement prophylactique d'une TB latente

- Rifadine° 10 mg/kg/j et Rimifon° 4 mg/kg/j 3 mois
 - Cominaison possible : Rifinah °, Rimactazine° si faible poids
- Rimifon° seul 5 mg/kg 9 mois
 - alternative chez les patients très agés, ou cirrhotiques.
- Rifadine° 10 mg/kg/j et Pirilène° 20 mg/kg/j 2 mois
 - si CI à l'INH. A éviter si hépatopathie ou co- prescription hépatotoxique