

# Risque infectieux au cours des traitements par anti TNF $\alpha$

Dominique SALMON,  
Infectiologie, Hôpital Cochin  
[Dominique.salmon@cch.aphp.fr](mailto:Dominique.salmon@cch.aphp.fr)

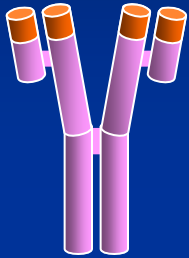
Congrès de la Société Tunisienne de Pathologie  
Infectieuse, 2011

# Biothérapies utilisant des antiTNF $\alpha$

- Révolution dans le traitement des maladies systémiques (PR, SPA, Cröhn, ..)
- 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.

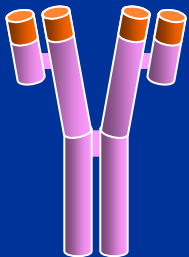
## -ximab

**TNF $\alpha$**



Remicade<sup>®</sup>

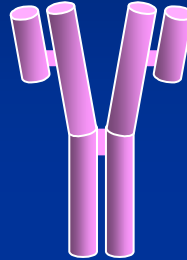
**CD20**



Mabthera<sup>®</sup>

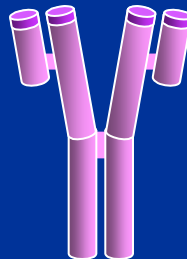
## -umab

**TNF $\alpha$**



Humira<sup>®</sup>

**CD11a**



Raptiva<sup>®</sup>

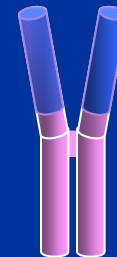
## -cept

**TNF $\alpha$**



Enbrel<sup>®</sup>

**CTLA4**

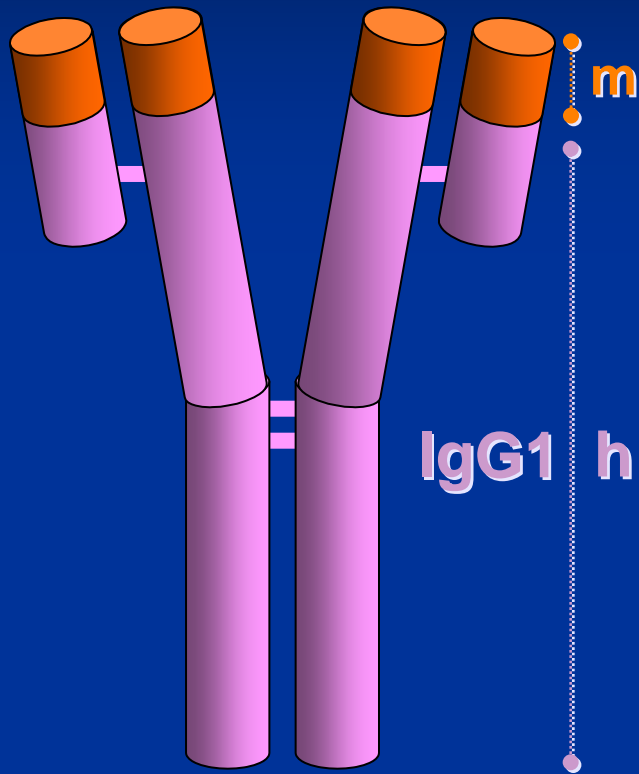


Orencia<sup>®</sup>

AC chimériques

AC humanisés

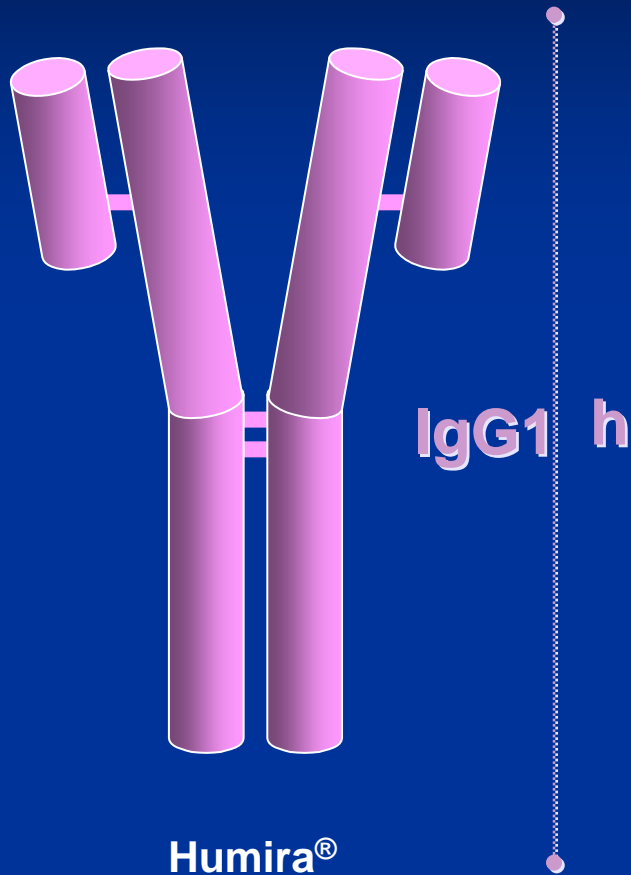
Récepteurs solubles



# infliximab

## Rémicade®

Anticorps chimérique  
Administration en perfusion tous 15 jours



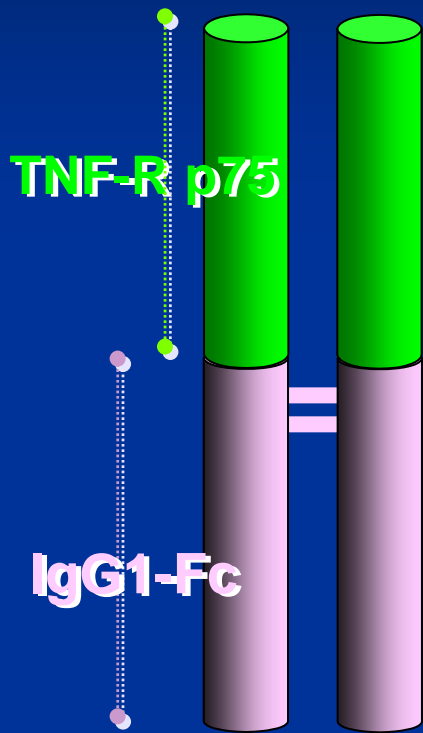
# adalimumab

## Humira®

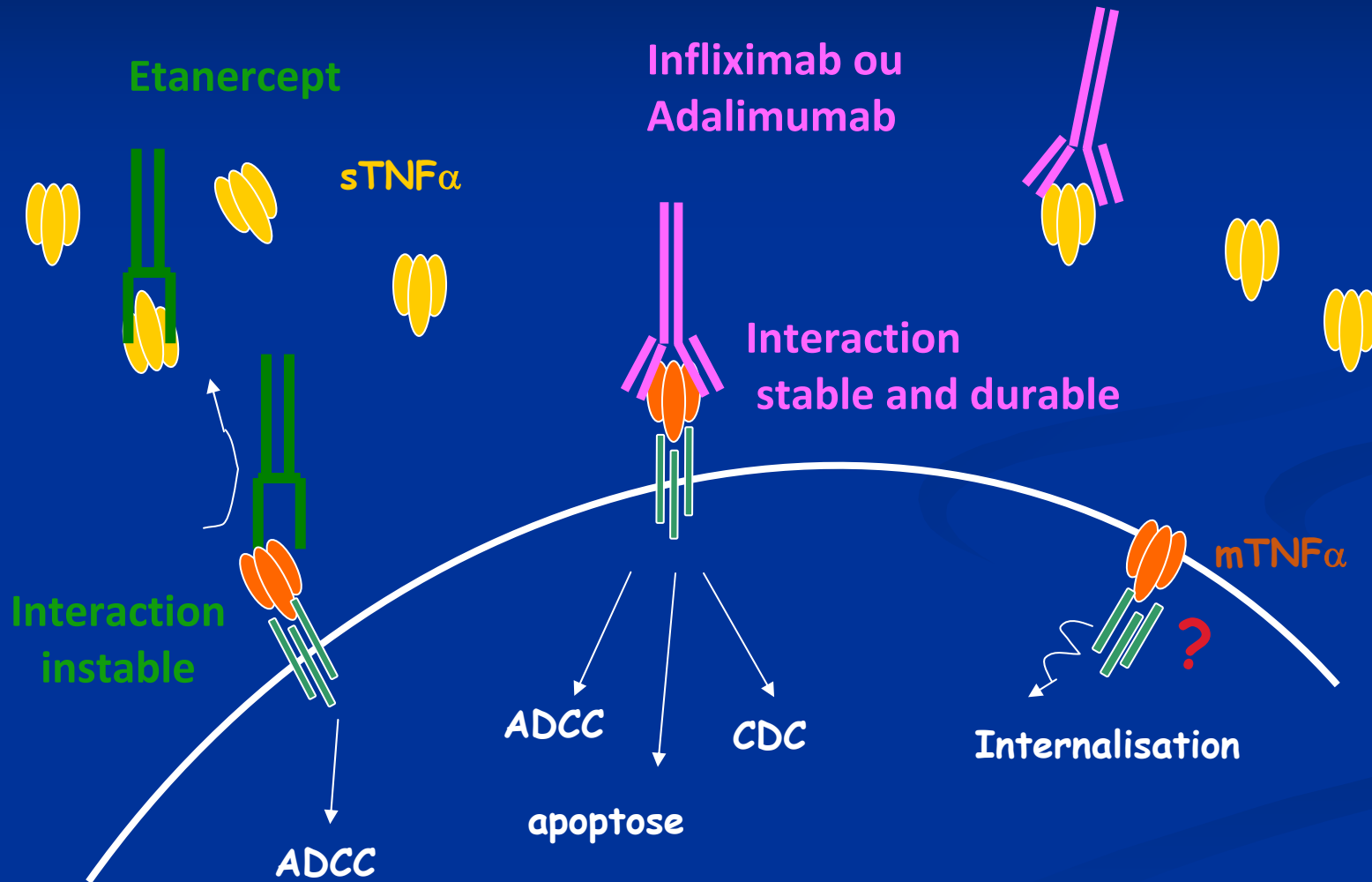
Anticorps humanisé  
Administration sous-cutanée tous 15 jours

# Etanercept Enbrel®

Récepteur soluble, protéine de fusion  
Administration sous-cutanée



# AntiTNF $\alpha$ : mécanisme d'action



# Rôle du TNF- $\alpha$ dans la défense anti-infectieuse

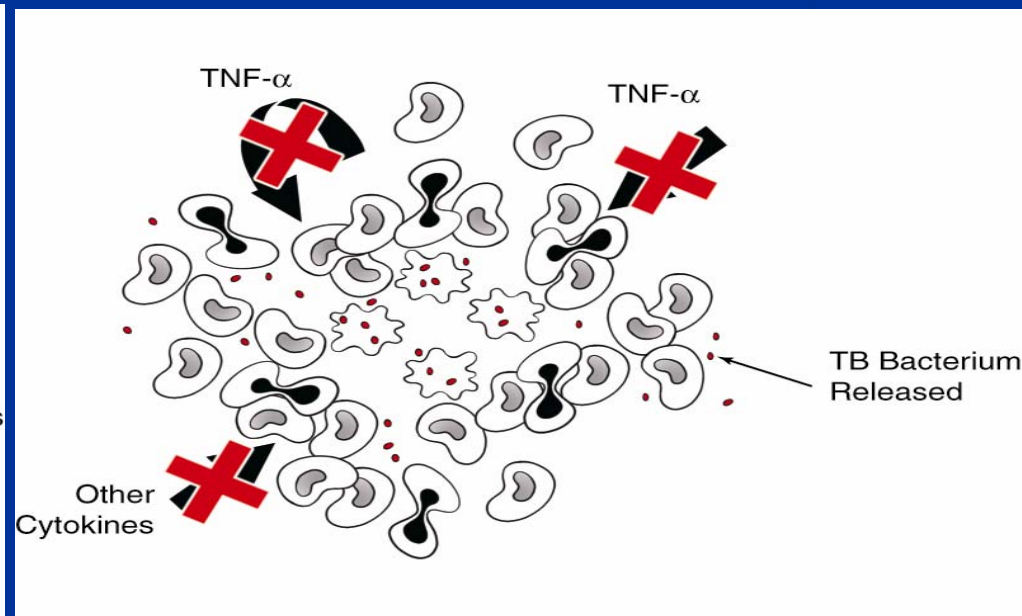
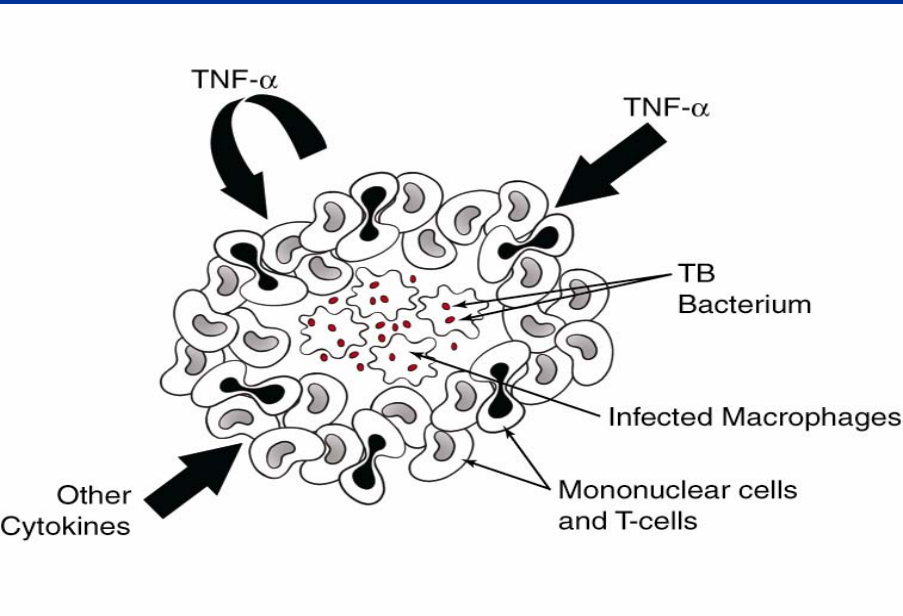
Stimule :

- Production de **cytokines pro-inflammatoires** incluant IL-1, IL-6
- Expression des **molécules d'adhésion**
- Relarguage d'enzymes protéolytiques
- **Formation de granulomes** par l'induction de l'apoptose des cellules infectées
- Lyse d'organismes intracellulaires

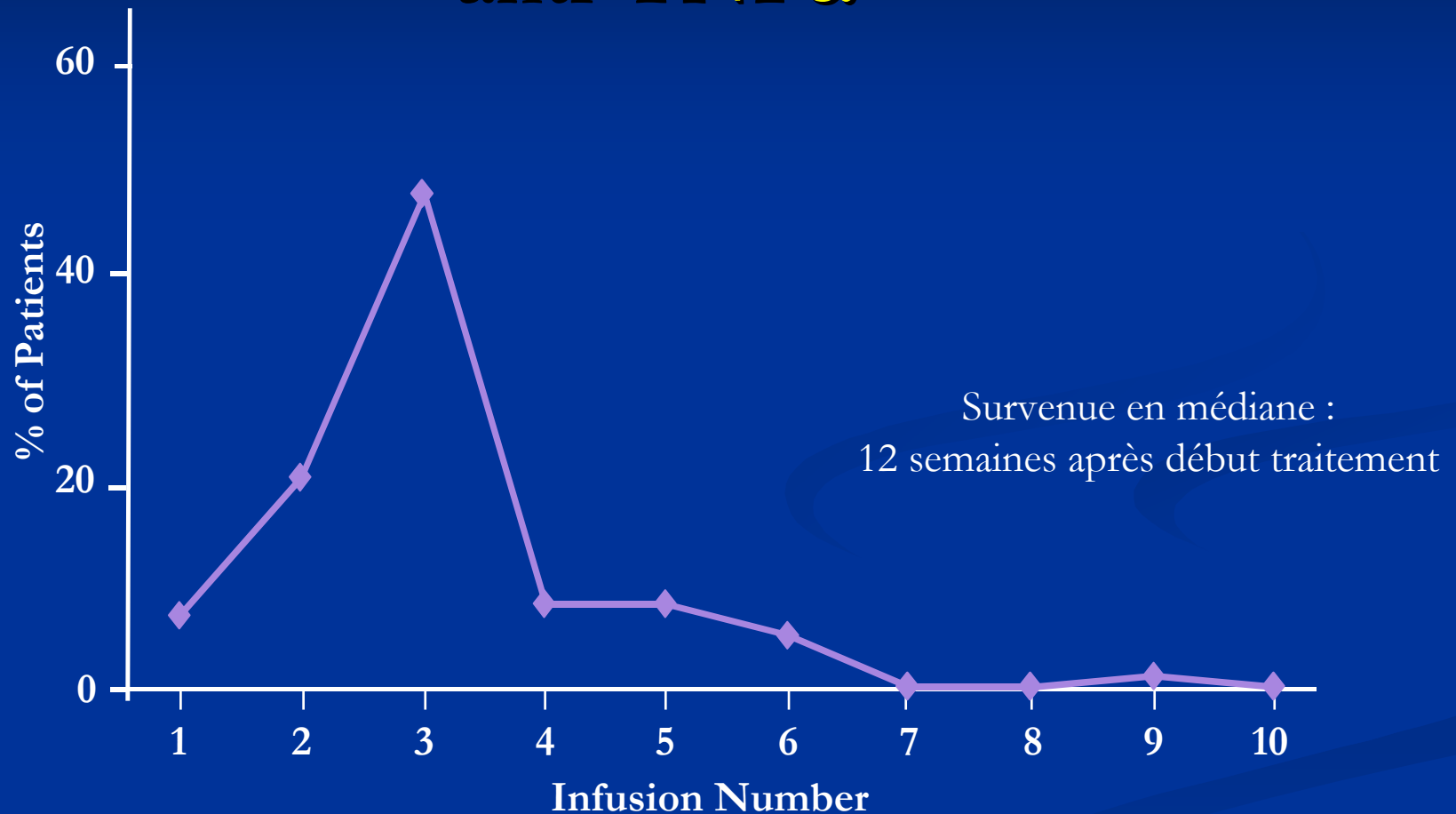


# TNF et tuberculose

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



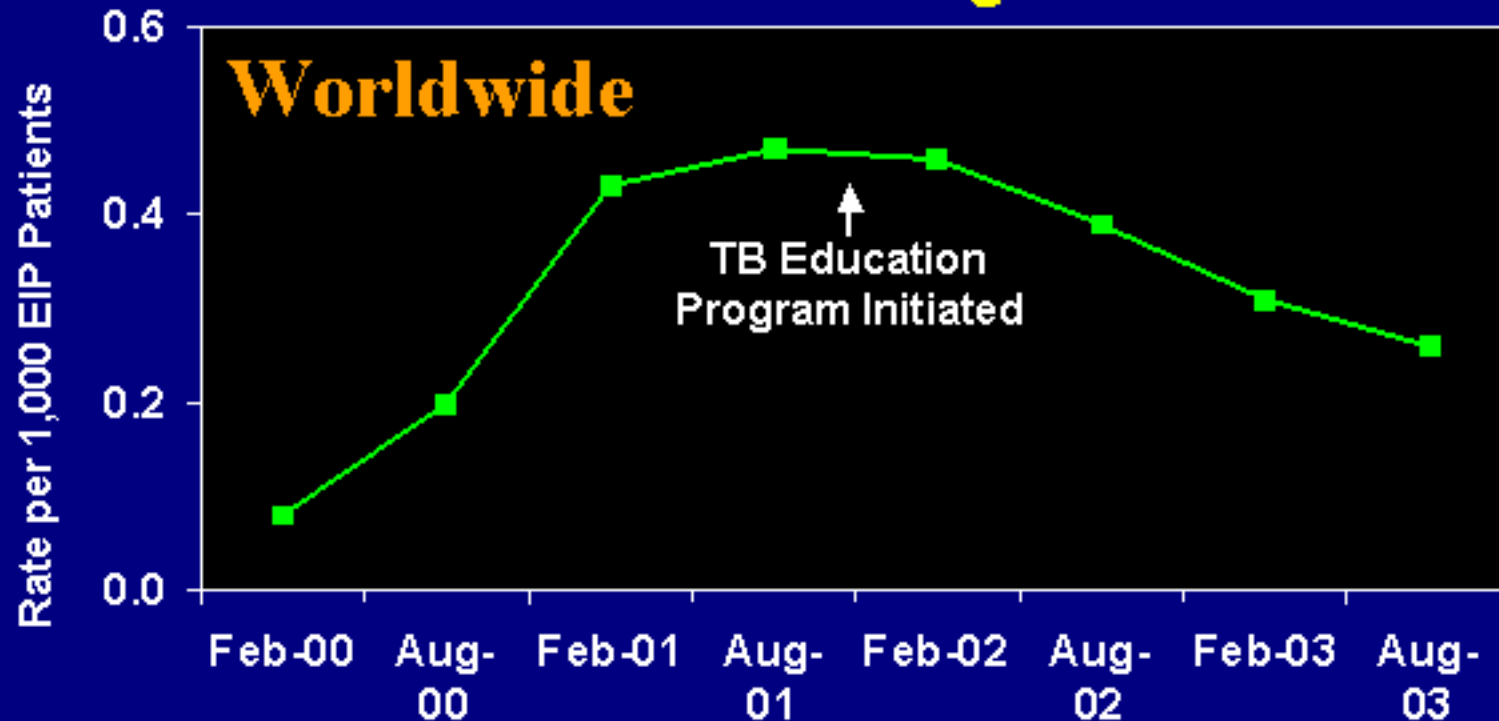
# Première alerte en 2001 : réactivation de tuberculoses latentes sous anti-TNF $\alpha$



# Infliximab Safety Update: Tuberculosis

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

Feb 2000 - Aug 2003



# Que nous apprennent les registres ?

# Intérêts des registres vs RCT

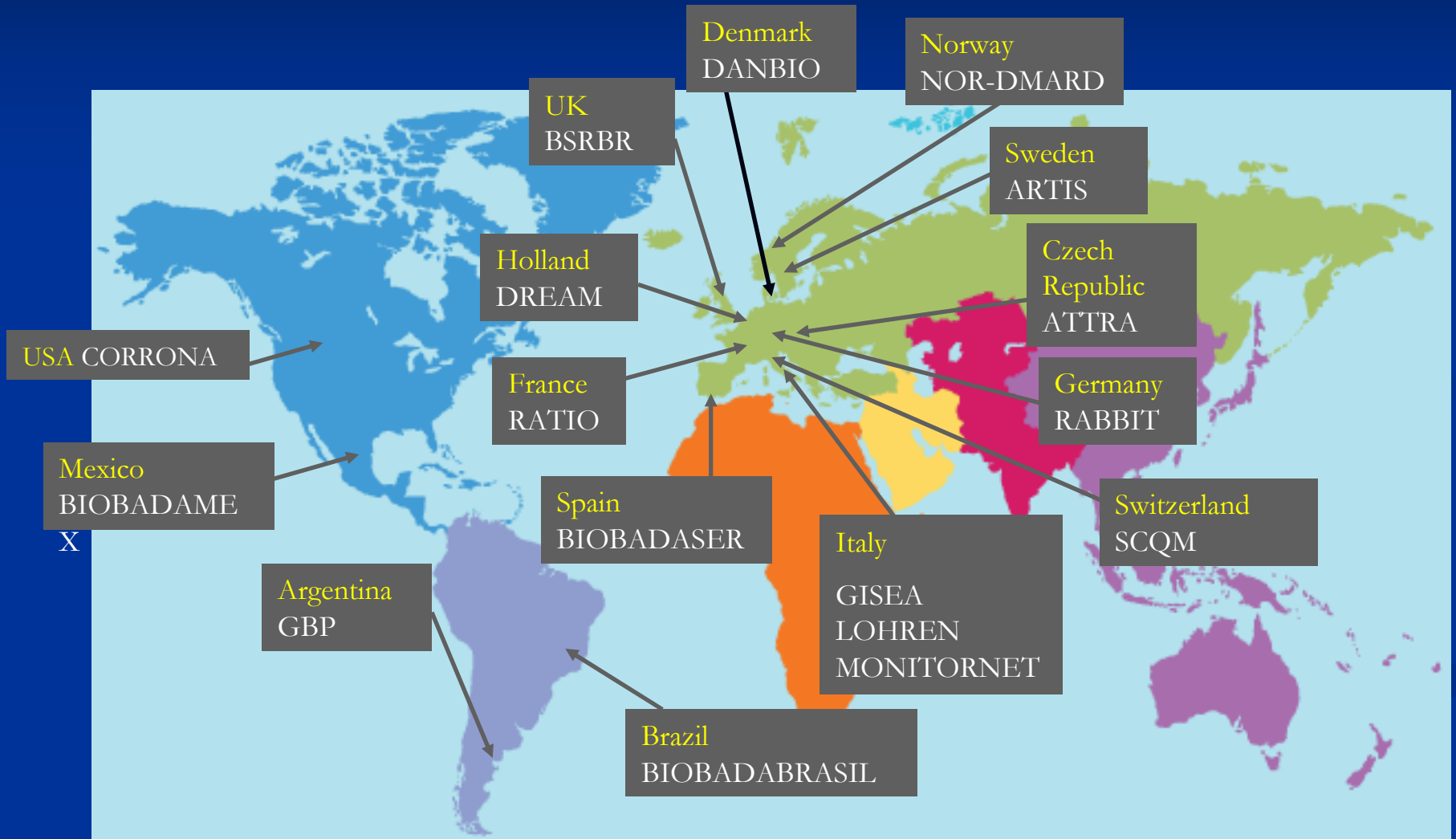
## Registres

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

\* Total treatment courses (not patient numbers)

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

1. Askling J, et al. Ann Rheum Dis 2006;65:707–12. 2. Mercer LK, et al. ACR 2009. 3. www.biologika-register.de. 4. Gomez-Reino JJ, et al. Arthritis Rheum 2003;48:2122–7. 5. Kvien TK, Clin Exp Rheumatol 2005;23(5 Suppl 39):S188–94. 6. Hetland ML et al. Arthritis Rheum 2010;62:22-32. 7. www.attra.registry.cz. 8. Kievit W, et al. Ann Rheum Dis 2007;66:1473–8. 9. Marchesoni A, et al. Ann N Y Acad Sci 2009;1173:837-46. 10. du Pan SM, et al. Arthritis Rheum 2009;61:560–8. 11. Flouri I, et al. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl3):430. 12. BIOBADASER November 2009 Report.

# Registre allemand RABBIT :

## *Rheumatoid Arthritis OBservation of BIologic Therapy*

- Prospectif national mis en place en mai 2001 -> décembre 2006
- 5279 PR inclus après échec ttt de fond (1 252 sous ETN, 1 423 sous Adalimumab, 591 sous Infliximab)
- 1 774 dans le groupe témoin

### Groupe anti-TNF $\alpha$

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**

# Registre US

## *National Data Bank for Rheumatic Diseases*

- **Prospectif** 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 bIOtherapies



- **Registre national prospectif** partant de la déclaration de cas :
  - infections opportunistes et infections bactériennes graves
  - lymphome
  - chez 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 $\alpha$**
- **Etudier les facteurs de risque** d'IO sous anti TNF $\alpha$ 
  - Étude cas témoins
  - Appariement à 2 témoins sous anti TNF $\alpha$ , sur maladie, sexe et âge
- **Estimer l'incidence** des IO sous anti TNF et avec chaque anti TNF $\alpha$ 
  - Contrôle de l'exhaustivité des déclarations
  - Estimation du nb total de patients sous anti TNF en France (57 711 patient-années)

# **RATIO : bilan à 3 ans**

## **Février 2004-Février 2007**

**276 cas notifiés**

**169 infections  
opportunistes**

**70 infections  
bactériennes  
graves**

(arrêt des inclusions  
fev 2006)

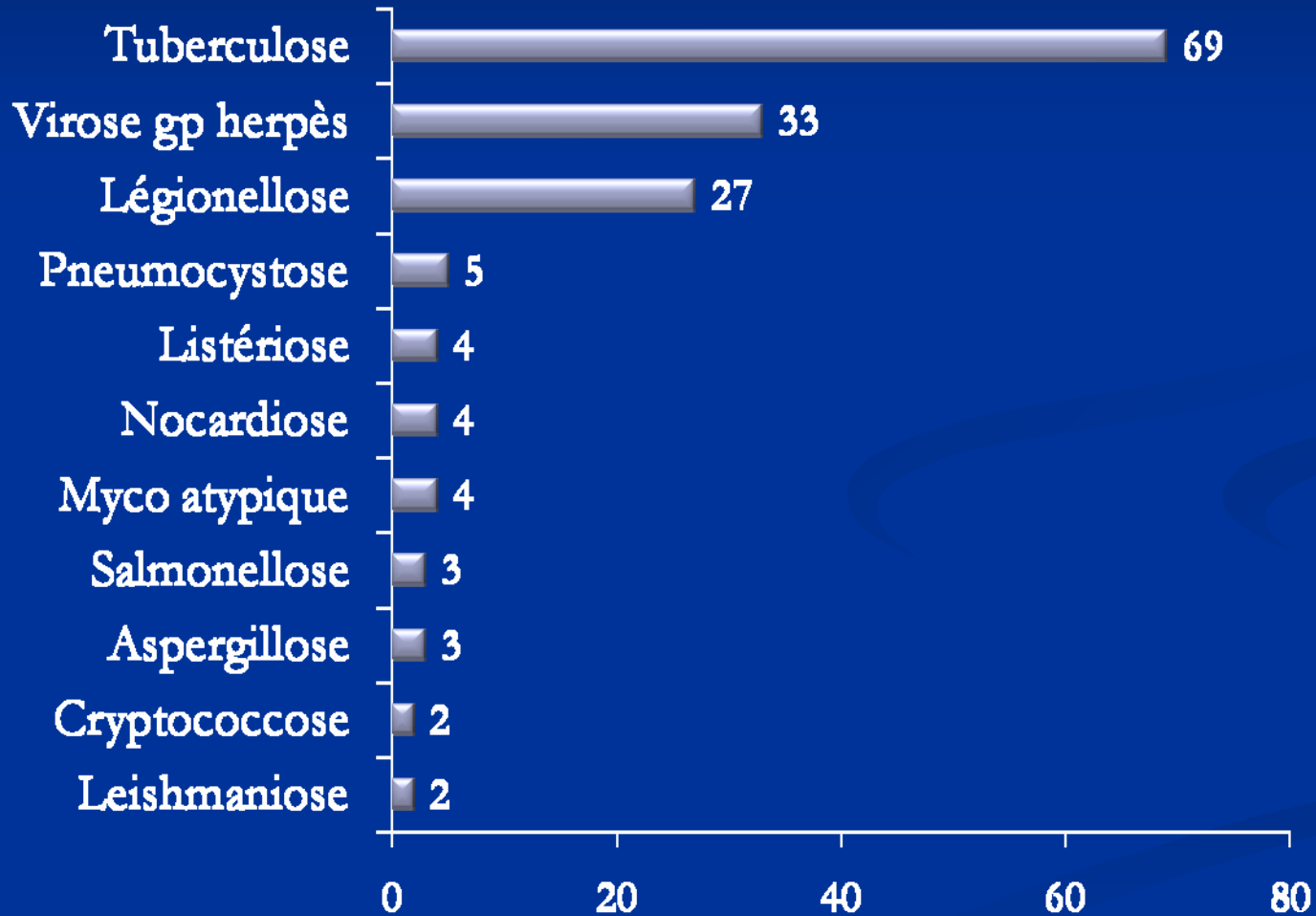
**37 lymphomes**

# Caractéristiques des patients

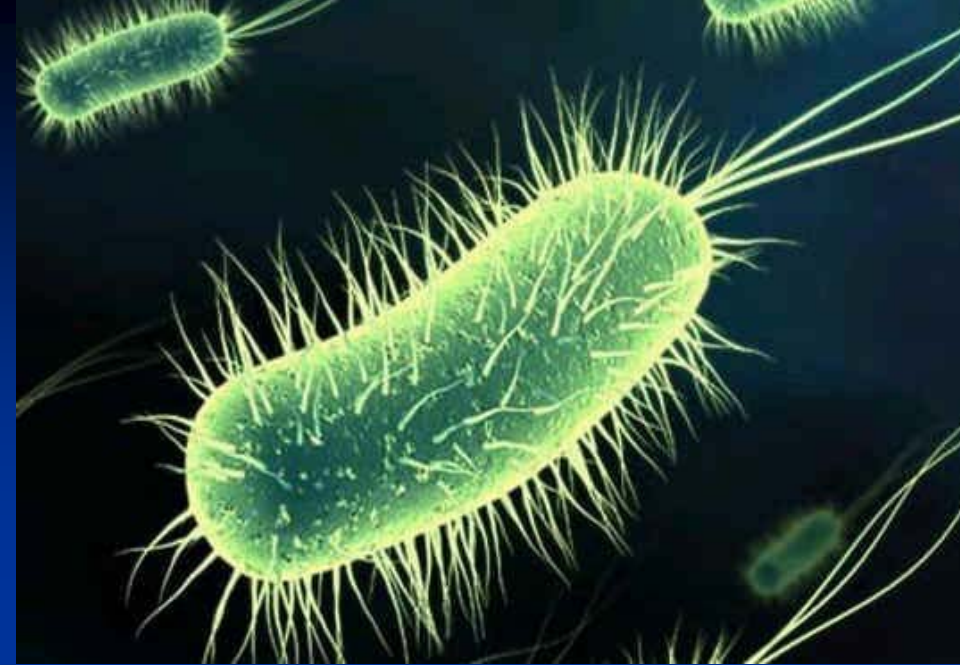
- 63% de femmes,
- Age moyen : 54 ans, 3% d'enfants
- Maladie sous-jacente :
  - Rhumatologique (PR, SPA, arthrite juvénile) : 87 %
  - Cröhn : 7 %
  - Autres (Psoriasis, Sjögren, Pyoderma , PAN) : 6 %
- Autre immunosuppresseur : 89%
- Anti TNF au moment de l'infection : 82%
  - Infliximab          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

# Infections opportunistes en France sous anti TNF $\alpha$

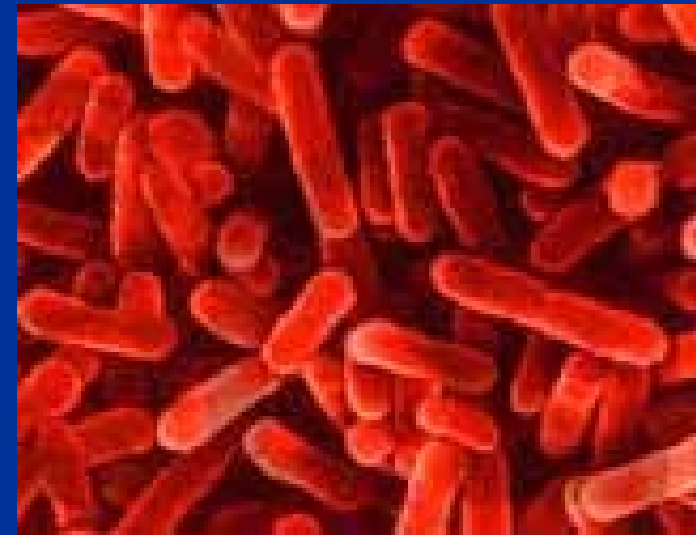
Février 2004-Janvier 2007







# BACTERIES



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

- RR 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]

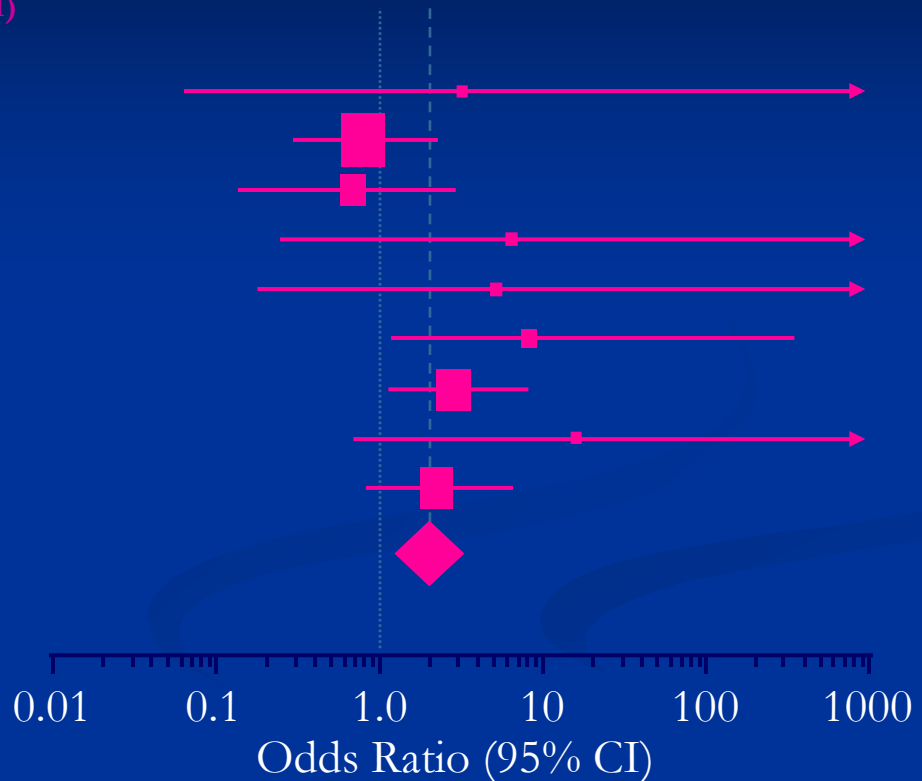
\* Risque Relatif ajusté selon l'âge et le sexe

- 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 31/3/04. 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*

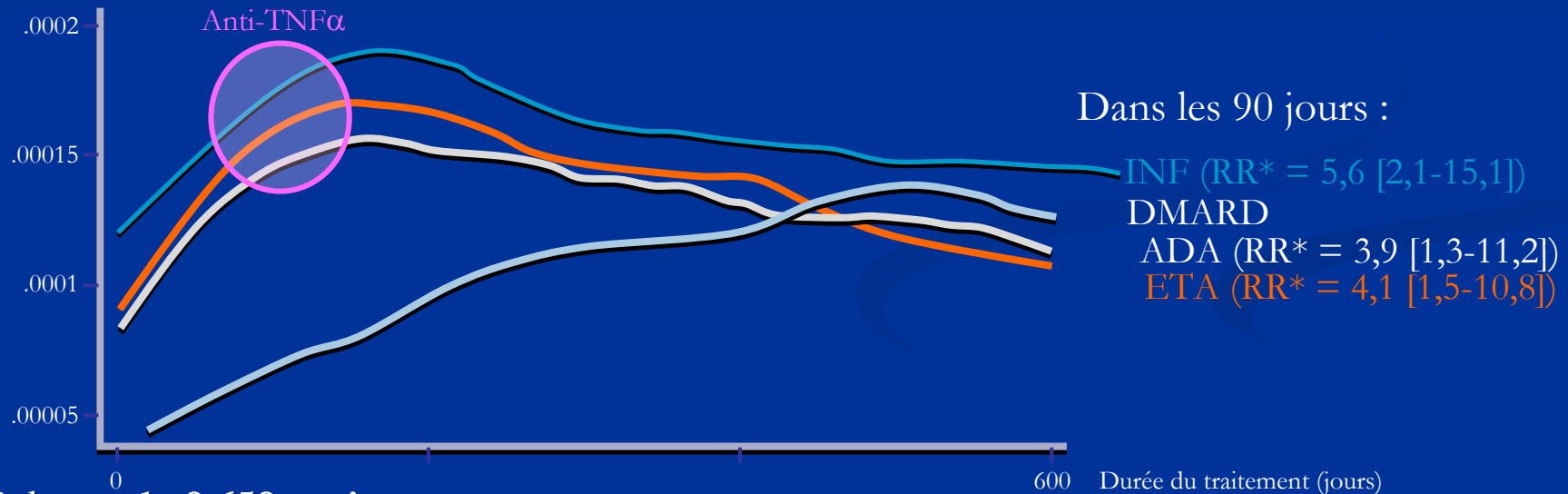
Source	Odds Ratio (95% CI)
Maini et al, <sup>32</sup> 1998	3.13 (0.06-Infinity)
Lipsky et al, <sup>9</sup> 2000	0.76 (0.30-2.18)
Furst et al, <sup>8</sup> 2003	0.66 (0.14-2.83)
Van de Putte et al, <sup>10</sup> 2003	6.33 (0.30-Infinity)
Weinblatt et al, <sup>11</sup> 2003	4.93 (0.19-Infinity)
Keystone et al, <sup>6</sup> 2004	7.90 (1.21-332.96)
St Clair et al, <sup>7</sup> 2004	2.68 (1.11-7.81)
Van de Putte et al, <sup>33</sup> 2004	15.34 (0.71-Infinity)
Westhovens et al, <sup>34</sup> 2004	2.13 (0.84-6.39)
<b>Total</b>	<b>2.01 (1.31-3.09)</b>



- 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 $\alpha$  x 4 *versus* DMARD dans les 3 premiers mois de traitement

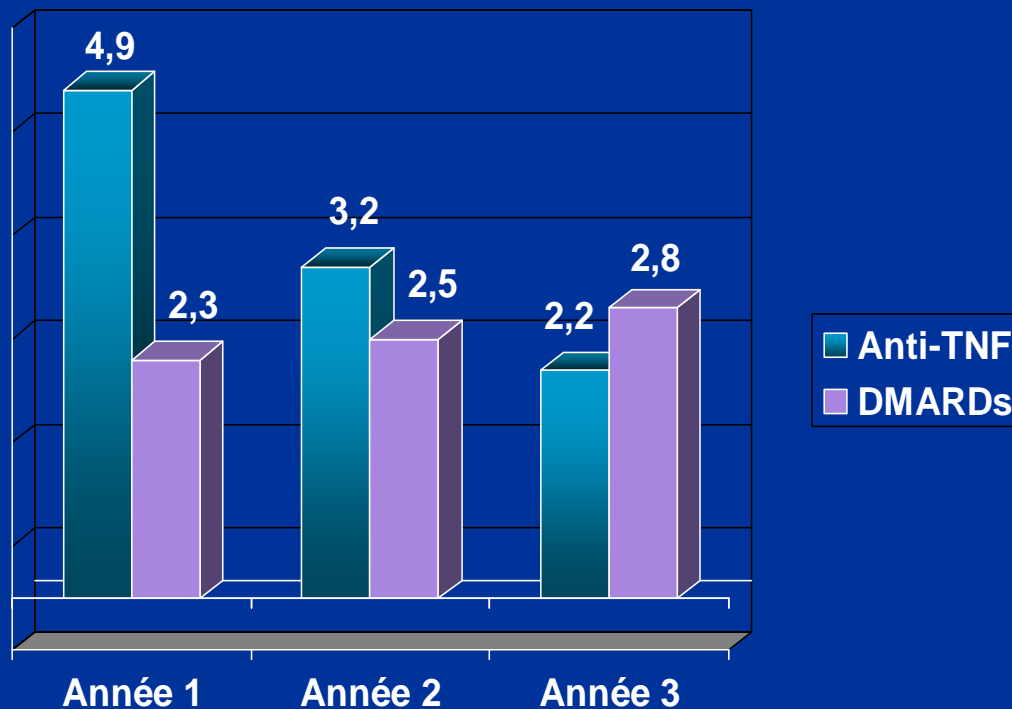


- Cohorte de 8 659 patients
- DMARD n = 2 170 patients (Etanercept n = 3844, Infliximab n = 2944, Adalimumab n = 1871)
- La diminution graduelle du risque sur 6 mois est en partie liée à l'exclusion progressive des patients à haut risque

Curtis JR et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-33. Dixon WG et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904.

# RABBIT : évolution du risque infectieux en fonction du temps d'exposition

- Patients inclus après échec d'un DMARD
- Fréquence des infections sévères



- Le risque est majoré la 1<sup>e</sup> 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

# 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 $\alpha$



- Etude cas témoins de l'histoire naturelle et des facteurs de risque d'infections sur prothèse
- 20 cas 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 $\alpha$  non interrompus

# Alerte Légionellose

## 27 cas survenus en 3 ans

- Origine communautaire : 100%
- Age : 53 ans (40-69)
- Durée d'anti TNFa = 37,5 mois (24-36)
- Réanimation : 1/3 pts
- Un décès de légionellose à J4
- 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**





# TUBERCULOSE

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

- 69 cas déclarés en France sur une période de 36 mois
- Aucun cas chez des patients ayant reçu une prophylaxie correcte
- Atteinte extra-pulmonaire : 55% des cas
- 100% guérison, mais quelques cas d'IRIS à l'arrêt des anti TNF
- Reprise anti TNF $\alpha$  possible : sans rechute à ce jour

# Incidence de la tuberculose sous anti TNF $\alpha$

- L'incidence de la TB chez les patients traités par anti TNF- $\alpha$  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.



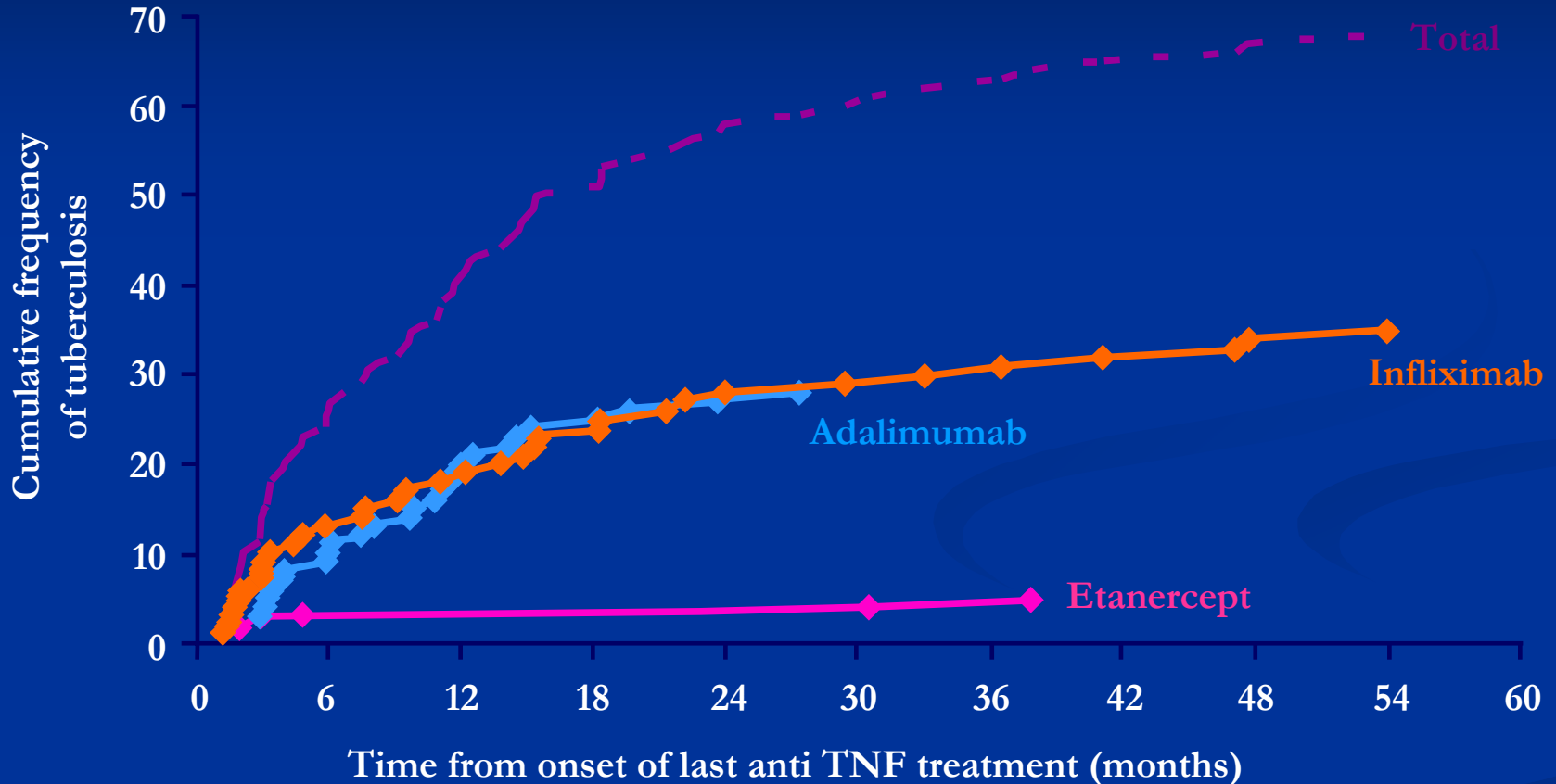
**RR x 4,5 vs population  
générale**

# RATIO : facteurs de risque de tuberculose

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

*ACR 2008, ICAAC 2008*

# RATIO : risque selon l'anti TNF $\alpha$



→ 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 mm 9%
  - 5 – 10 mm 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*

# 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%

# IRIS par reconstitution immunitaire après arrêt des Anti-TNF

**Femme 69 ans**

Colite inflammatoire traitée + Horton

## Histoire de la maladie

Janvier :adalimumab

Mars : tuberculose disséminée, *Mtb* sensible

IDR négative

TDM thorax normal

## Traitement:

Arrêt de l'adalimumab,

Quadrithérapie anti-tuberculeuse

Prednisone 20mg/j

## Evolution:

Disparition de la fièvre, de l'hépatalgie

Normalisation CRP





# IRIS par reconstitution immunitaire après arrêt des Anti-TNF

## Un mois plus tard:

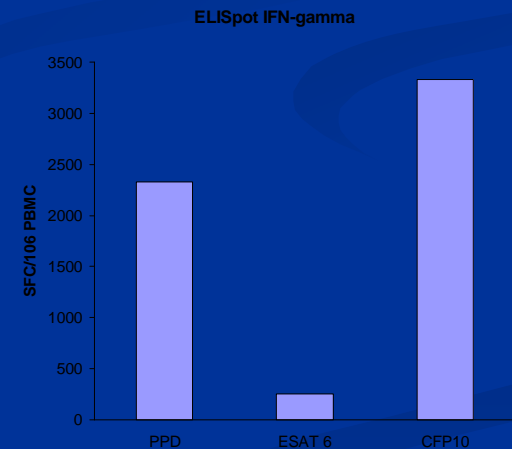
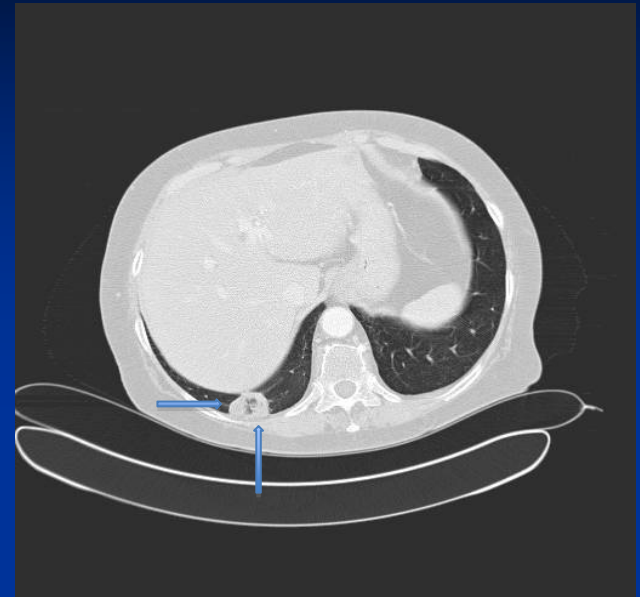
Fièvre, arthralgies,  
CRP 90  
Cytolyse hépatique  
Bilan infectieux négatif  
Pas de résistance au traitement  
Bonne observance

## TDM

Apparition d'un nodule pulmonaire  
nécrotique

## ELISpot-IFN-g (IDR in vitro)

Réponse fortement positive pour PPD, Ag  
RD1



# IRIS sous Anti-TNF

## ■ Tuberculose

- >13 cas isolés dans la littérature
  - Aggravation 4-6 sem après l'arrêt de l'IS
  - PR, MICI;
  - infliximab, adalimumab
  - Manifestations cf VIH
  - 2 cas traités par réintroduction anti-TNF!
- Fréquence? facteurs de risque? prise en charge thérapeutique?

## ■ Champignons +++

- Candidoses
- Histoplasmoses
- Cryptococcoses (*Cadena 2009*)

# VIRUS



# Registre RABBIT : risque de réactivation d'infections VZV\*

- Cohorte prospective nationale allemande mise en place en 2001
- 5 040 PR inclus du 1<sup>er</sup> mai 2001 au 31 décembre 2006

## Groupe anti-TNF $\alpha$

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

## Groupe Témoin

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

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

\* Varicella Zoster Virus

# Registre RABBIT : Risque de réactivation d'infections VZV

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

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

	Anti-TNF- $\alpha$ 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) <sup>a</sup>	10.1 (7.8-13.0) <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup>Significantly different ( $P < .05$ ) compared with controls.

# Registre RABBIT : Risque de réactivation d'infections VZV

## 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- $\alpha$ 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

45 cas chez 43 patients

## ■ 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% décès



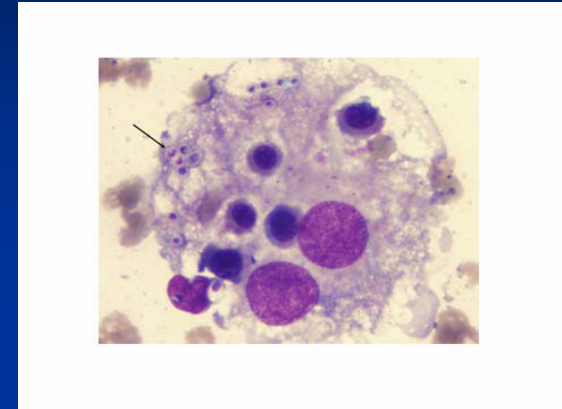
# RATIO : facteurs de risque d'infections opportunistes

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

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

# INFECTIONS FONGIQUES

- Revue rétrospective de 1996 à 2007
- 281 infections fongiques sous anti TNF
  - Histoplasmoses n=84 (30%)
  - Candidose n=64 (23%)
  - Aspergillose n=64 (23%)
- Au moins un autre IS que l'anti TNF dont corticoïde : 98%
- Décès : 23%



# Le type d'infection semble varier en fonction de la zone d'endémie

- Brucellose en Grèce
- Lèpre en Afrique
- Coccidioidomycose aux USA

Papagoras CE, *Clin Infect Dis* 2006;43(2)  
Vilela Lopes R, *Clin Rheumatol* 2009;28(5):615-7.

# Bilan avant d'initier un anti TNF

## ■ Antécédents

- Séjours en zone tropicale (strongyloïdose) ou USA (histoplasmosse, coccidioïdomycose)

## ■ Examen clinique

- Foyer infectieux dentaire, urinaire..
- Candidose oropharyngée, des plis..
- Herpès récurrent

# Dépistage de la tuberculose 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, vigilance si origine de pays d'endémie



**IDR < 5 mm**  
et RP Nle



Débuter anti TNF

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

Tubages -



Prophylaxie anti TB  
(INH+RIF 3 mois)



Différer de 3 sem l'anti-TNF

Tubages +



TTT de tuberculose  
≥ 6 mois

# Traitement d'une tuberculose latente

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

# Tests immunologiques de la tuberculose

- Détection production d'IFN- $\gamma$  après stimulation des lymphocytes 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<sup>®</sup> (Cellestis, Australia)
  - T-SPOT.TB<sup>®</sup> (Oxford Immunotec, UK)
- Spécificité et sensibilité meilleure pour le diagnostic d'infection tuberculeuse chez l'immuno-compétent
- Performance encours d'évaluation chez l'immunodéprimé
- Commercialisés en France, coût élevé (100 euros)

# Comparaison Quantiféron BK<sup>o</sup> et TB spot TB<sup>o</sup> avant anti TNF $\alpha$ (Etude ETAT)

- IDR > 5mm plus souvent + que tests immunologiques (35,8% vs 16,8%,  $p < 0,0001$ )
- % pts considérés comme ayant une TB latente avec indication de prophylaxie

Association IDR + Critères cliniques

45,2% des pts

Association tests immunos

+ Critères cliniques

27,3% des pts

**Aucun cas de TB au cours du suivi**

Réduction des indications de prophylaxie de 27%

(IC95%=22,7-31,7,  $p < 0,0001$ ).



# Autres examens paracliniques

- **Sérologies** VIH, VHB, VHC : risque de réactivation du VHB
  - ADN VHB si agHBs+ ou anti HCV isolés
- **BU +/- ECBU**

# Les vaccins

- Faire tous les rappels et primo-vaccination nécessaires AVANT le début du ttt
- Pas de BCG ou vaccins vivants 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... »*

# Prophylaxies et traitements

## ■ Hépatite B chronique

- Tt anti- VHB si ag HBS+ ou ADN VHB+ avant de débiter l'anti-TNF

## ■ Cotrimoxazole ?

- Non indiqué systématiquement
- Intérêt si corticothérapie à fortes doses, lymphopénie CD4

## ■ Aciclovir ou valaciclovir

- Si récurrence zona ou herpès génital/sévère ou >6/an

## ■ Ivermectine

- Indiqué chez tout sujet originaire d'un pays d'endémie
- 200 µg/kg en une prise unique

# Conclusion

- Risque infectieux majoré sous anti TNF $\alpha$ 
  - Environ **2%** des patients feront une infection grave
  - Risque avec AC monoclonaux (infliximab, adalimumab)  
>> récepteurs solubles (étanercept)
  - Infections rencontrées :
    - Germes banals : pneumocoque, S doré
    - Parfois opportunistes (réactivation de tuberculose, légionellose, pneumocystose..)
- Ce risque infectieux s'ajoute à celui de la maladie sous jacente (PR+++)  
et des immunosuppresseurs,  
(**corticothérapie** prolongée ou à fortes doses)

# Conclusion

- Evaluation insuffisante 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;
- Possibilité de reprise des anti TNF **au décours d'une infection guérie** sans risque majeur de rechute, en dehors des zones
- On ne peut pas « tout prévenir » : avertir le patient pour qu'il consulte rapidement en cas de fièvre ou de signes infectieux;
- Globalement , rapport bénéfice risque très positif

# Classification des nouvelles biothérapies

## Anticorps monoclonaux

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

# Classification des nouvelles biothérapies

## Protéines analogues ou antagonistes de récepteurs

- Récepteur soluble du **TNF** (Enbrel<sup>o</sup>)
- Analogue de l'**IL-1RA** (Kineret<sup>o</sup>)
- Protéine de l'ag **CTLA4 des lymphocytes** (Orencia<sup>o</sup>)

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