

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-LEVINS, 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.

N Engl J Med, Vol. 345, No. 15 • October 11, 2001 •

- 70 tuberculoses / 149.000 patients traités par
Infliximab
 - En Fev 2003 : 350 cas confirmés de TB active sur une
estimation de 430,000 patients traités dans le monde
- Estimation de l'incidence aux US
 - pour les PR sous anti-TNF => 24,4 / 100.000
 - pour les PR aux US => 6,2 / 100.000 => RR : 4

Infections sévères et anti-TNF α

- Agents anti-TNF α de plus en plus utilisés (extension des indications)
- 3 molécules :
 - Infliximab, Etanercept, Adalimumab
- Mode d'action entraîne diminution défenses à l'infection (germes intracellulaires +++)

Anti-TNF α commercialisés

- **Infliximab (Remicade*)** : AC monoclonal anti TNF α chimérique (domaines variable murin, constant humain) – perfusion tous les 15 jours puis espacées
- **Etanercept (Enbrel *)** : 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 *)** : AC monoclonal humain anti TNF α – Injection sous-cutanée tous les 15 jours

Anti-TNF α et Tuberculose

- La prescription des autres anti-TNF α peut être associée à la survenue de tuberculose
 - Infliximab 53,8/100 000 cas de patients traités
 - Etanercept 28,3/100 000 cas de patients traités
 - Adalimumab 27,1/100 000 cas de patients traités
- Particularité de ces tuberculoses
 - Fréquence des formes extrapulmonaires +++
 - Gravité +++ au moins 4/70 décès dus à la tuberculose dans l'article 2001
 - Réactivation de lésions préexistantes +++ (délai de survenue 12 sem)

Facteurs de risque de tuberculose sous infliximab

- RR x 4 chez les patients atteints de PR et traités par infliximab
- Facteurs de risque :
 - Immunodépression médicamenteuse ou autre
 - Etat débilisé (durée de la PR)
 - Age
 - Provenance d'un pays de forte endémicité tuberculose

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

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...)

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

Actualisation des recommandations

- Les recommandations sont élargies aux **trois anti-TNF α**
- Le **TUBERTEST^o 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

Premières données de l'Observatoire RATIO

Février 2004 – Juin 2005

- **486 centres** participants

Médecine interne (124)

Rhumatologie (67)

Pneumologie (48)

Réanimation (25)

Infectiologie (20)

Gastro-entérologie (72)

Pédiatrie (50)

Hémato/Oncologie(32)

Dermatologie (48)

100 évènements déclarés

- 44 inf. bactériennes graves
- 46 infections opportunistes
- 10 lymphomes

-Adalimumab 22 % (23 %)

-Infliximab 42 % (50 %)

-Etanercept 31 % (37 %)

Affections déclarées dans le cadre de RATIO

Soit une infection opportuniste :

- Tuberculose ou Mycob. atypique
- Mycose systémique
- Listériose
- Légionellose
- Salmonellose
- Parasitose opportuniste
- Virose opportuniste
- Ou tout autre infection opportuniste

Soit une infection bactérienne grave nécessitant une hospitalisation

- septicémie
 - arthrite septique
 - fasciite nécrosante
 - méningite
- Soit un lymphome

Résultats : caractéristiques

01-06-05

	Infections bactériennes N = 44	Infections opportunistes N = 46*	Lymphome N = 10
Sexe	15 H 27 F	13 H/32 F	8H/2 F
Sous anti-TNF lors de l'affection	37 (84 %)	36 (82 %)	7
Maladie sous- jacente	Crohn = 2 PR = 33 Spo = 8 PAN = 1	Crohn : 3, RCH : 2 PR = 31 Spo = 8 Autres : 3**	Crohn = 1 PR = 7 Spo = 1 Sjogren = 2

*Un patient a présenté 2 IO

** PAN=1, psoriasis=1, pyoderma gangrenosum=1

Les infections bactériennes graves

- 21 : Ostéo-arthrites (dont 11 avec septicémie, 11 sur matériel)
- 15 : Septicémies (abcès intra-abdominal, épidural, endocardite)
- 4 : Fasciites (dont une avec septicémie)
- 4 : Données en attente de validation

Germes : cocci à Gram + : 75%

- 25 : Staphylocoque doré
- 5 : Streptocoque
- 5 : E. Coli
- 9 : Autre (2), en attente (7)

Délai survenue 67 semaines [1-312]

Age : 54 ans (15 ; 75)

Hospitalisation en réanimation : 27 % (12)

Décès : 4,5 % (2 personnes)

Infections opportunistes n = 46

- 17 mycobactériose dont **15 tuberculoses**
- 12 viroses (zonas = 6, CMV= 4 , varicelle= 1)
- **9 légionelloses**
- 2 aspergillose (digestive, cutanée)
- 2 pneumocystoses (dont 1 patient VIH +)*
- 2 nocardioses (sous cutanée ; pulmonaire)
- 1 salmonellose (*S. enteritidis*)
- 1 suspicion de LEMP**

- Délai début TTT- symptômes : 53,2 semaines (2-192)
- Age : 54 ans (13 ; 83)
- 18 % d'hospitalisations en réanimation (8/46)
- Décès : 2 personnes

Lymphomes

Lymphome : 10 validés

- Maladie de Hodgkin : 3
- Lymphome non Hodgkinien : 7
 - dont lymphome B diffus à grandes cellules : 4
 - dont lymphome T : 2
 - dont lymphome muqueux de type MALT : 1

Hospitalisation en réanimation : 1

Décès : 3