

Infections opportunistes et anti-TNF α Résultats de l'observatoire RATIO

**D. Salmon, F. Tubach, X. Mariette, M. Lemann, B. Baldin, O.
Lortholary, Ph Ravaud, pour le groupe RATIO**

Journées de Pathologie Infectieuse de Lille – Septembre 2005

Anti-TNF α et Tuberculose : premiers cas rapportés

MedWatch Spontaneous Reports, 2001 :

- 70 tuberculoses / 149.000 patients traités par Infliximab
- Incidence estimée de la TB
 - PR sous anti-TNF \Rightarrow **24.4 / 100.000**
 - PR aux US \Rightarrow 6.2 / 100.000 \Rightarrow RR X 4
- Fréquence des formes **extrapulmonaires** +++
- **Gravité** +++ au moins 4/70 décès dus à la tuberculose
- **Réactivation** de lésions préexistantes +++ (délai survenue 12 sem)

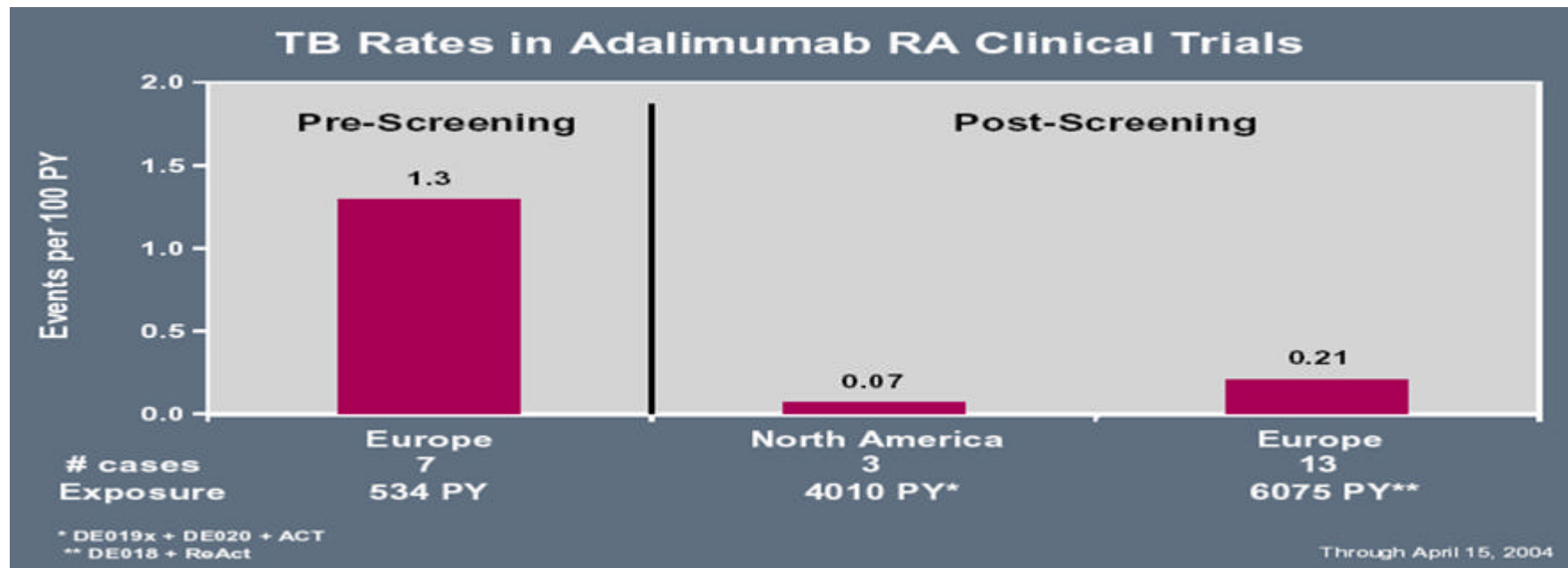
Etanercept et tuberculose

- **Juillet 2004 → 34 cas de TB/411 213 patients traités**
 - Délai médian après 1^e dose : 11,5 mois
 - 52% extra-pulmonaires
 - Incidence estimée à 14.4 /100.000

- **Risque plus faible ?**
 - Etanercept : récepteur soluble, qui se lie préférentiellement au TNF soluble et non membranaire

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



Facteurs de risque identifiés de TB sous anti-TNFa

- Degré de l'immunodépression médicamenteuse
- Etat débilité (durée de la PR)
- Age
- Emmigration
- Immunodépression autre

Infliximab and Opportunistic Infections reports

<u>Pathogen</u>	<u>Total</u>	<u>Deaths</u>
All opportunistic infections	111	33 (29.7%)
Pneumocystic carinii pneumonia	26	7
Atypical mycobacteria	11	4
Histoplasmosis	18	5
Listeriosis	15	3
Aspergillosis	10	5
Coccidioidomycosis	7	2
CMV Infections	9	2
Cryptococcosis	4	1
Systemic candidiasis	10	4
Mucormycosis	1	0

Nombreuses questions non résolues

- Quels sont les facteurs de risque d'infection opportuniste en France ?
- Quelle est l'histoire naturelle des IO sous traitement ?
- Peut-on reprendre les anti-TNF au décours d'une IO ?
- L'incidence des IO diffère-t-elle selon l'anti-TNF ?
- Le risque de lymphome et de cancer est-il accru sous anti-TNF ?
- Quelles mesures prophylactiques peuvent réduire le risque infectieux ?
- ...

Démarrage de l'observatoire **RATIO en Février 2004**

Affections déclarées dans le cadre de RATIO :

**Soit une infection
opportuniste**

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

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

- septicémie
- arthrite septique
- fasciite nécrosante
- méningite

Soit un lymphome

Premières données de l'Observatoire RATIO

Février 2004 – Septembre 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)

135 évènements déclarés

- 60 inf. bactériennes graves
- 61 infections opportunistes
- 13 lymphomes
- 1 myélome

- Adalimumab 23 % (23 %)
- Infliximab 50 % (43 %)
- Etanercept 38 % (31 %)

Caractéristiques des patients

- 133 adultes, 2 enfants (8, 13 ans)
- Femmes 63% / Hommes 37%
- Maladie sous-jacente :
 - PR : 98
 - Spondylarthrite ankylosante : 17
 - Cröhn : 7
 - Arthrite juvénile : 2
 - Autres :9 (Psoriasis, Sjögren, Pyoderma gangrenosum, PAN)
- Anti TNF au moment de l'infection : 82%

Traitements immunosuppresseurs

	Infections bactériennes graves N=60	Infections opportunistes N=6	Lymphomes N=13
Corticoides	75%	76%	60%
Immunosuppresseurs (5 dernières années)	81%	74%	90%
Type d'anti-TNFα	Adalimumab: 12 Etanercept : 14 Infliximab : 25	Adalimumab: 21 Etanercept : 12 Infliximab : 27	Adalimumab: 1 Etanercept : 4 Infliximab : 8

Les infections bactériennes graves

- 25 Ostéo-arthrites (dont 11 sur matériel)
- 31 Septicémies
- 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 opportunistes 61 cas

- 22 mycobatérioses dont 20 tuberculoses
- 13 légionelloses
- 13 viroses (7 zonas, 4 CMV, 2 varicelle)
- 4 aspergilloses (2 pulmonaire, 1 digestive, 1 maxillaire)
- 3 pneumocystoses (dont 1 patient VIH +)
- 3 leishmanioses (1 viscérale, 2 cutanées)
- 2 nocardioses (sous cutanée ; pulmonaire)
- 1 salmonellose (*S. enteritidis*)

- Délai début TTT- symptômes : 53 semaines (2-192)
- Age : 54 ans (13 ; 83)
- 18 % d'hospitalisations en réanimation (11/58)
- Décès : 2 personnes

Lymphomes

13 cas validés

Maladie de Hodgkin : 4

Lymphome non Hodgkinien : 7

 Lymphome B diffus à grandes cellules : 5

 Lymphome T : 3

 Lymphome du Malt : 1

EBV détecté seulement dans 1 cas /9 (M Hodgkin)

Risque de légionellose et anti-TNF α

- 13 cas survenus en 18 mois
- D'origine communautaire : 100%
- Age moyen : 51 ans (40-69)
- Durée moy anti TNF α = 9,5 mois (0,7- 18)
- Admission en réanimation : 25% pts
- Aucun décès

Estimation du risque de légionellose sous anti-TNF α

- Incidence en pop générale : 1.8/100.000
- Nombre estimé de patients traités pendant la période : 20.000
- Incidence chez les patients sous anti TNF pendant la période : 50/100.000



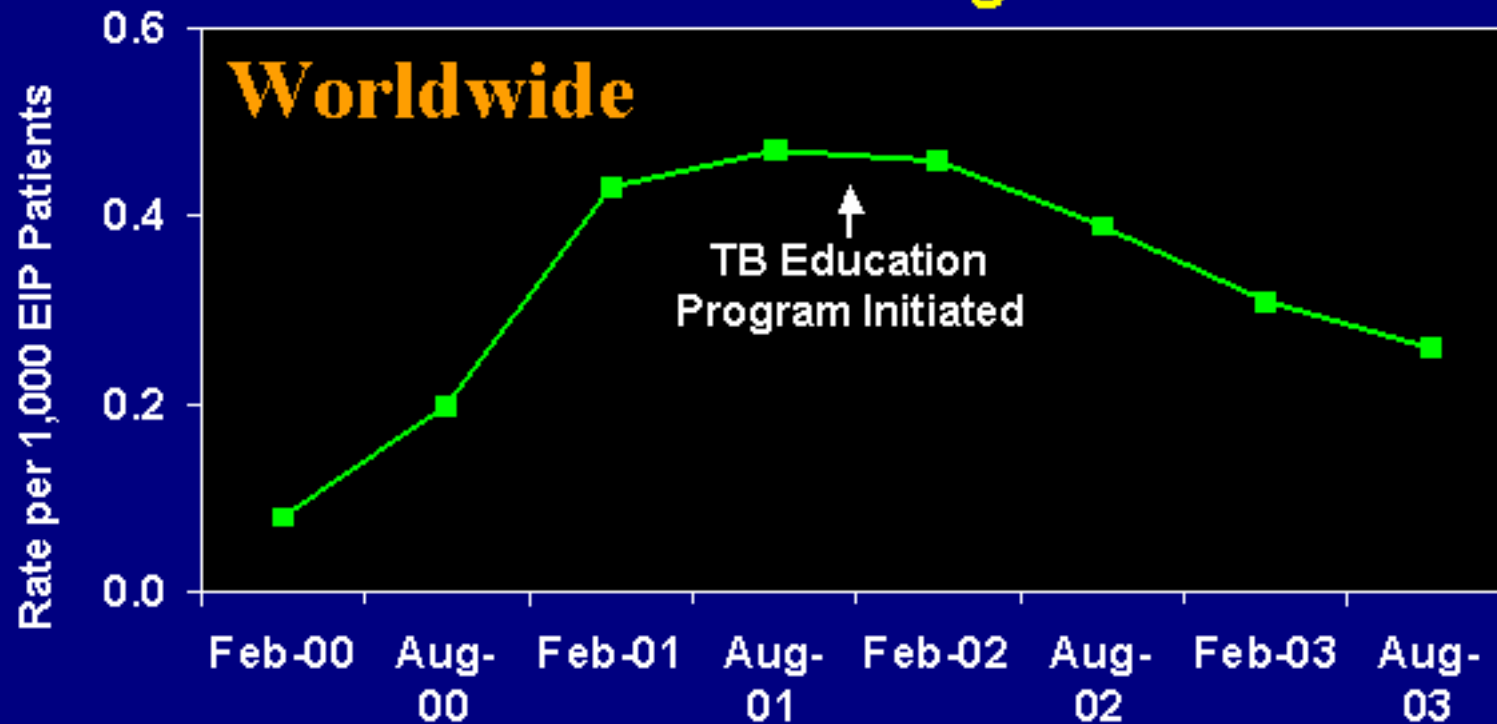
Risque relatif x 28

Prophylaxie de la tuberculose et immunomodulateurs

Infliximab Safety Update: Tuberculosis

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

Feb 2000 - Aug 2003



Observatoire RATIO

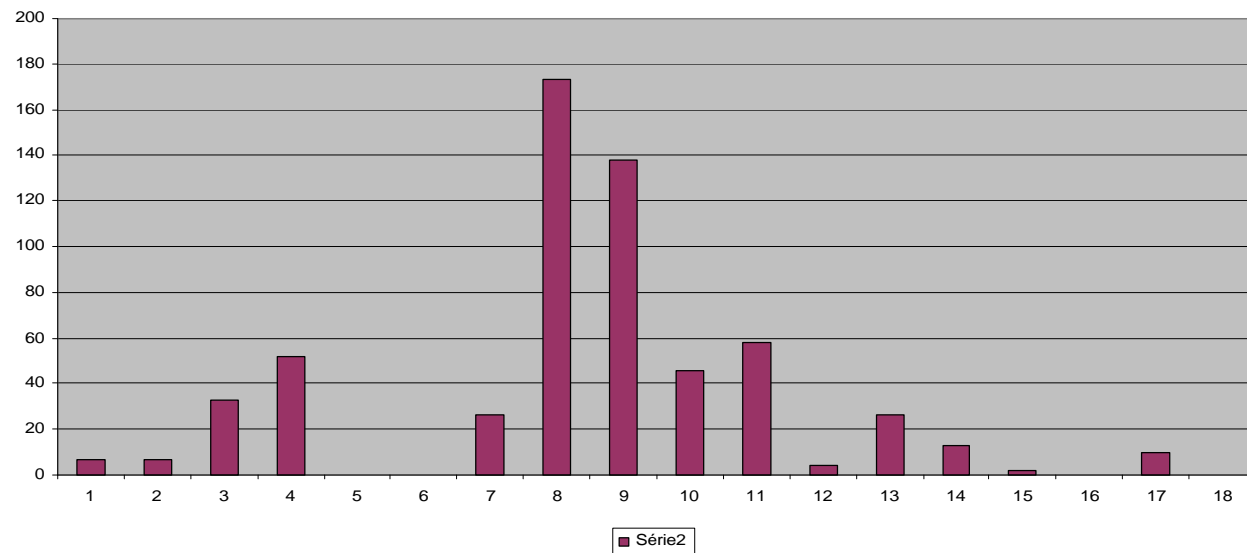
Tuberculoses après les recommandations

Fev 04 – Avril 05

- 18 cas entre le 1/2/04 et le 30/05/05
- Anti-TNF α reçu Infiximab 8 cas
 Adalimumab 6 cas
 Etanercept 4 cas

Délai de survenue
après le début des
anti-TNF α

[6,5 – 173 sem]



Observatoire **RATIO**

Tuberculoses après les recommandations

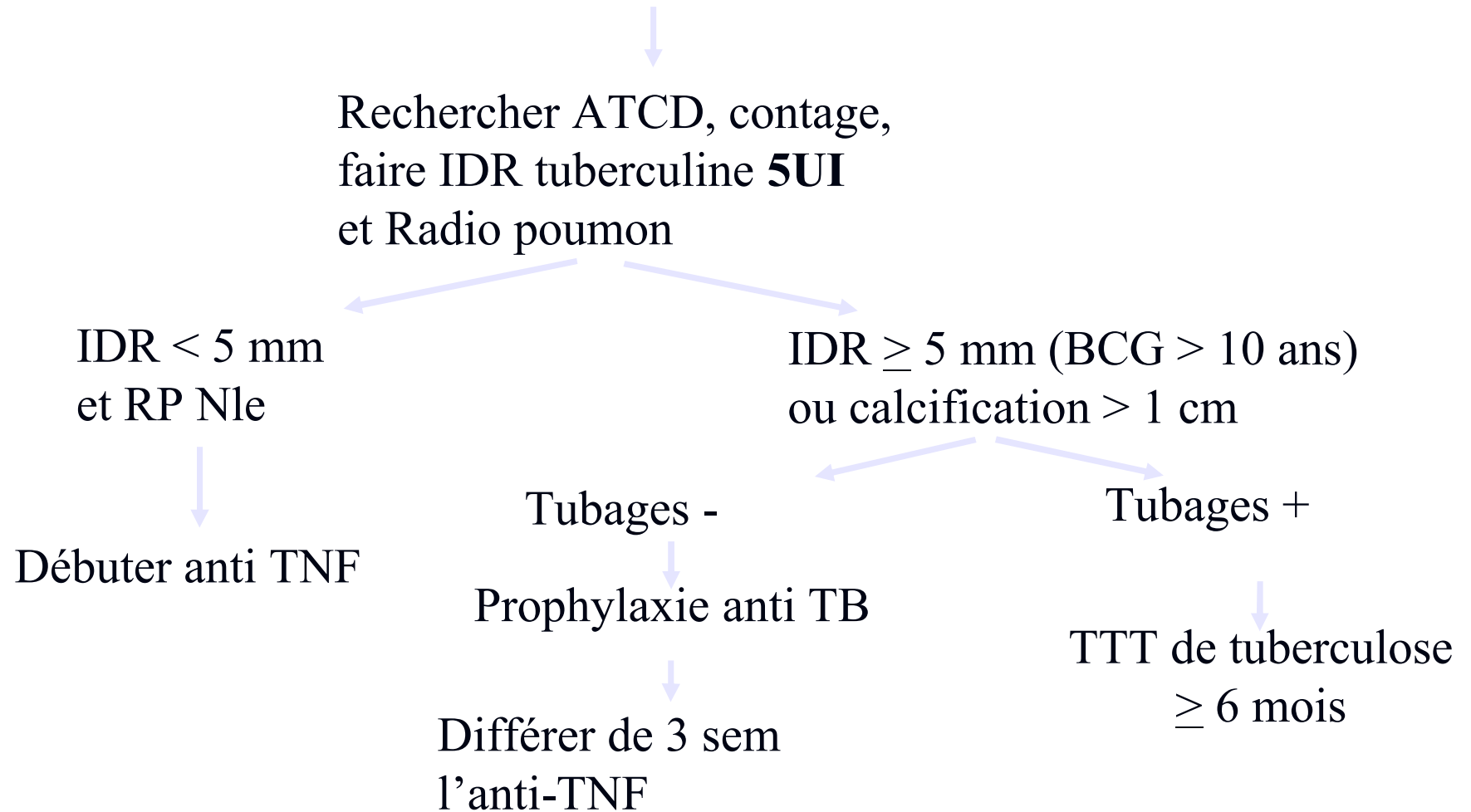
- Facteurs de risque de TB 53% des cas
 - Contage 5 cas
 - IDR positive avant anti-TNF α 5 cas
 - > 10 mn 1 cas
 - 5 – 10 mn 4 cas
 - Origine d'un pays de forte endémie 2 cas

- Aucun cas n'a reçu de prophylaxie anti-tuberculeuse

Recommandations AFSSAPS

actualisation 2005

Avant d'initier un anti-TNF chez
un patient n'ayant jamais été traité pour TB



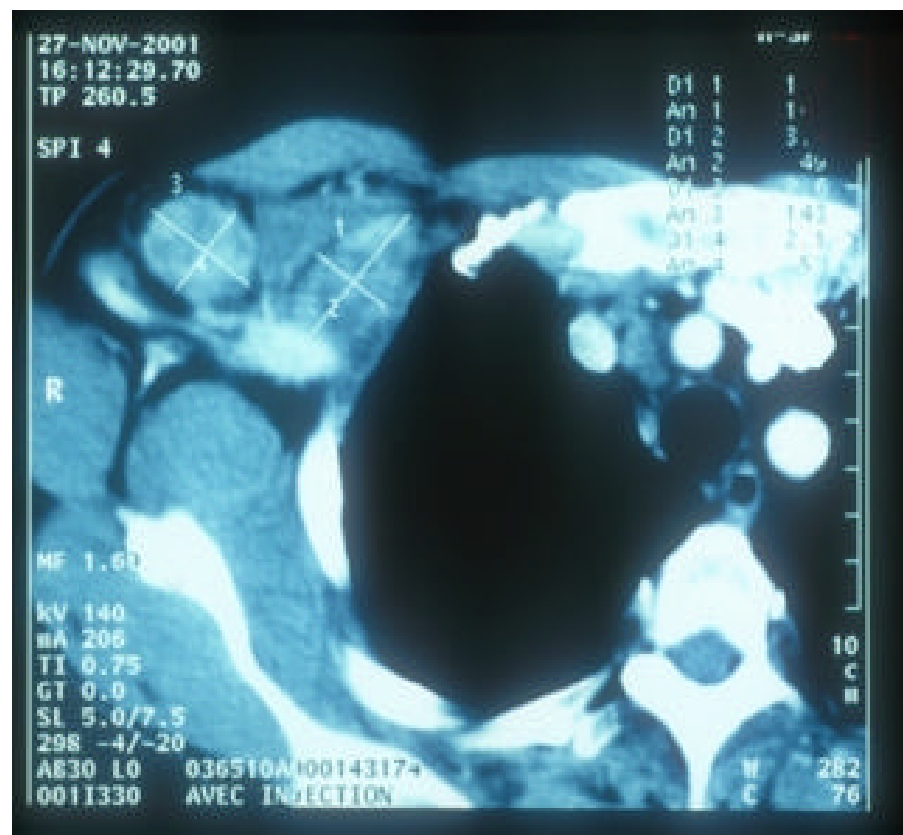
Propositions de traitement d'une TB latente

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

Syndrome de restauration immunitaire ?

C. Strady, Reims

- 46 ans, spondylarthrite ankylosante
- 8 sem après début infliximab,
 - Miliaire fébrile, BK (sensible) + dans HC et pus ganglionnaire
- Quadrithérapie anti TB efficace. Disparition de la miliaire à M2
- Arrêt de l'Anti-TNF α
- De M3 à M7 : abcès fistuleux du muscle pectoral droit + gg nécrotiques jugulo carotidiennes
 - nécrose caséuse
 - BAAR au direct , cult -
- Drainage itératifs
- Poursuite ttt bithérapie 12 mois => guérison
- Reprise de l'anti-TNF α sans récidence



Risque de LEMP et immunomodulateurs

- LEMP :
 - encéphalite démyélinisante au virus JC
 - Infection ubiquitaire (> 80%) puis latence (reins, lymphocytes)
 - Pathologie en cas de déficit sévère de l'Imm. cellulaire (VIH, transplanté)
- Trois cas rapportés sur 3000 patients traités par **natazilumab, AC anti-intégrine α_4**
 - 2 Cröhn, 1 SEP
 - 2 pts décédés
 - Délai après début du ttt : 16-24 mois

 Arrêt du développement

- Pas de cas rapporté sous anti-TNF α

En conclusion

- Poursuite de l'observatoire jusqu'en 2007. Chaque cas sera suivi pendant 3 ans
- Réflexion sur le risque cancer
- Etude cas-témoins
 - 2 Témoins appariés sur âge, sexe, maladie sous-jacente
 - 1 traité ou ayant été traité par anti-TNF α
 - 1 non traité par anti-TNF
- Etude d'incidence
- Etudes physiopathologiques couplées