

Les anti-TNF

Quel bilan pré-thérapeutique?

N.Viget, 27/09/2005

Les antécédents à rechercher

- Tuberculose ou primo-infection traitée ou non, date du tt (<1970?), contagé tuberculeux
- Séjours en zones tropicales (Asie, Afrique, Amérique centrale ou du Sud) ou USA: zones d'endémie histoplasmosse, cryptococcose, coccidioïdomycose
- Infections ou sepsis sévères
- Matériel prothétique
- Maladies éruptives enfance (varicelle, rougeole, rubéole..)
- Herpès récurrent

Examen clinique

- Température
- Recherche d'un foyer infectieux
- État bucco-dentaire
- Candidose: oro-pharyngée, des plis, inter-orteils

Examens paracliniques

- Sérologies

HIV, VHB, VHC: Recommandé, risques liés à infection virale évolutive, prise en charge particulière

CMV: Risque de réactivation CMV (cas décrits de rétinite, colite, pneumonie...)

Sérologie HSV, VZV: risque de récurrence herpétique, statut vis-à-vis VZV si pas d'atcd d'infection clinique

- Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »
- Haerter: CID 2004;39: 88: « CMV retinitis in a patient treated with anti-TNF.... »
- Leung; Am J Gastroenterol 2004, dec;99(12):2503: « disseminated primary varicella after initiation of infliximab... »

Examens paracliniques

- Tuberculose

Recommandations AFSSAPS: dépister tuberculose active ou tuberculose latente

Au minimum IDR tuberculine et radio de poumon

3 BK tubages si IDR phlycténulaire

Scanner thoracique si lésions à la radio

- Salmon, MMI 2002,32:645: « recommandations pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses.... »
- AFSSAPS juill 2005: « prévention et prise en charge des tuberculoses... »

Examens paracliniques

- BU +/- ECBU

Si atcd d'infection urinaire

Description nombreuses infections appareil urinaire, parfois sévères, et septicémies à point de départ urinaire

- Kroesen; Rheumatology 2003;42:617: « serious bacterial infections in patients with RA under anti-TNF.... »
- Neven; Ann Rheum Dis 2005;64:645: « adverse events in patients with RA... »

Prévention/dépistage

- Examen gynécologique et frottis cervico-vaginal

Dépistage des lésions de dysplasie cervicale liées à HPV

Évolution susceptible d'être accélérée en théorie, comme toute infection virale chronique

Pas d'augmentation d'incidence du cancer du col rapportée pour l'instant

- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »
- Askling;Ann Rheum Dis 2005,Apr 13: « solid cancer in RA following... »

Prévention/dépistage

- Soins dentaires

Augmentation susceptibilité infections bactériennes des VAS et VAI, particulièrement streptocoques

Hygiène dentaire et soins réguliers sont recommandés

Soins à effectuer AVANT la mise en route du ttt

Soins usuels (caries) ou implants: poursuite anti-TNF possible

Soins à risque infectieux (abcès, granulomes, extraction):
suspension du ttt et antibioprophylaxie

- Giles;J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »
- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Prévention/dépistage

- Alimentation

Surtout listériose, qlq cas salmonelloses

Éviter fromages au lait cru, à pâte non cuite, charcuterie, plats préparés

- Giles:J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »
- Mohan: Curr Opin Rheum 2003,15:179: « infectious complications of biologic treatment of RA »
- Wallis:CID 2004;38:1261: « granulomatous infectious disease associated with TNF antagonists »

Les vaccins

- **Sont autorisés**

- Les vaccins inactivés

- Hépatites A et B
- Fièvre typhoïde
- Grippe
- Diphtérie, tétanos, polio inactivé, coqueluche
- Hémophilus influenzae
- Pneumocoque
- méningocoque

- **Sont interdits**

- Les vaccins vivants atténués

- BCG
- Fièvre jaune
- Varicelle
- ROR
- (Polio oral)

Les vaccins

- Faire tous les rappels et primo-vaccination nécessaires AVANT le début du ttt
- Pas de BCG même avant initiation
- Rappel diphtérie-tétanos-polio 1/10 ans
- Rappel diphtérie-tétanos-polio-coqueluche 1/10 ans ?
- Vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio-coqueluche-hémophilus B ?
 - Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les vaccins

- Pneumocoque 23 valences (1/5 ans)

recommandé

patients sont plus à risque,

réponse inférieure sujet sain mais bonne,

délai au moins 2 semaines avant initiation

rattrapage même si ttt débuté

- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »
- Giles;J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »
- Elkayam: Semin Arthritis Rheum 2004;33:2838: « effect of TNF blockade on response to pneumococcal vaccination... »
- Mease;J Rheumatol 2004,jul;31(7):1356: « pneumococcal vaccine response.. »

Les vaccins

- Grippe (1/an):

recommandé

efficacité bonne, même si réponse inférieure aux sujets sains,

pas de différence selon le type de ttt immunosuppresseur,

pas de poussée rhumatismale observée

- Claudepierre; Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »
- Fomin: Ann Rheum dis 2005 jul 13: « vaccination against influenza in RA... »

Les vaccins

- Hépatite B ?

Description réactivation fatale VHB chez patients (atteints Crohn) sous infliximab

On ne connaît pas le % de réponse (moins chez les immuno-déprimés)

Protocole particulier? Plus d'injections? On peut proposer 3 injections et dosage des AC

- Esteve: Gut 2004 Sep 53(9):1363 : « chronic hepatitis B reactivation following infliximab... »

Les vaccins

- Rougeole-Oreillons-Rubéole:

Si fait, obligatoirement avant initiation

Oui chez l'enfant

Mais CI si déjà ttt immunosuppresseur

Intérêt chez l'adulte séronégatif?

Vaccins uniques rougeole (Rouvax*), rubéole (Rudivax*),

- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les vaccins

- varicelle:

Description varicelles graves sous anti-TNF

Si fait, obligatoirement avant initiation

Oui chez l'enfant (1 seule dose si <12 ans)

Intérêt probable chez l'adulte séronégatif: besoin 2 doses de 4 à 8 semaines intervalle

Mais CI si déjà ttt immunosuppresseur associé

Si vaccin dans l'entourage: éviter contact avec la personne ID en post-vaccinal

- Leung;Am J Gastroenterol 2004, dec;99(12):2503: « disseminated primary varicella after initiation of infliximab... »
- Carrasco;paediatr Drugs 2004;6(3):137: « biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis... »

Les vaccins

- fièvre jaune (Stamaril*), 1/10 ans:
 - à faire au moins 3 semaines avant initiation si possibilité ultérieure de séjour en zone tropicale
 - Nécessité interrompre ttt pour réaliser vaccination:
5 demi-vies avant et 3 semaines après
 - Certificat de CI au vaccin et prévention anti-moustiques si besoin
- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les prophylaxies

● Tuberculose

Chez les patients présentant une primo-infection ou un risque élevé de réactivation (=tuberculose latente)

seuil IDR>5mm

Soit RMP 10mg/kg+INH 4mg/kg pdt 3 mois (Rifinah*)

Soit INH seul 5mg/kg pdt 9 mois

Pas de schéma associant RMP et PZD car hépatotoxicité

- Salmon, MMI 2002,32:645: « recommandations pour la prévention et la prise en charge des tuberculoses.... »
- AFSSAPS juill 2005: « prévention et prise en charge des tuberculoses... »
- Keanes, NEJM 2001;345(15):1098: « tuberculosis associated... »

Les prophylaxies

- Hépatite B chronique

Descriptions réactivation parfois fatale VHB chez patients sous infliximab

Risque prévenu par instauration lamivudine

Donc ttt anti-viral VHB si infection VHB persistante ou active avant de débiter les anti-TNF

Pas de risque si marqueurs sérologiques cicatriciels VHB sans replication virale (Ac anti HBs, Ac anti HBc)

- Esteve: Gut 2004 Sep 53(9):1363 : « chronic hepatitis B reactivation following infliximab... »
- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Les prophylaxies

- Cotrimoxazole (bactrim* 1cp/j)?

Prévention primaire pneumocystose: Pas de recommandations claires mais cas rapportés

Survenue surtout si autres immuno-suppresseurs associés

Intérêt si lymphopénie

- Kroesen; Rheumatology 2003;42:617: « serious bacterial infections in patients with RA under anti-TNF.... »
- Seddik;Inflamm Bowel dis jul 2004;10(4):436: « pneumocystis jiroveci pneumonia... »

Les prophylaxies

- Valaciclovir (Zelitrex* 500mg/j)?

Survenue infections herpétiques sous ttt
si récurrence herpès génital/sévère
(combien?:AMM chez immunocompétent
>6/an)

- Flendrie; Arthritis Res Ther 2005,7:666: « dermatological conditions during TNF-a-blocking therapy.... »
- Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »

Conclusion

- On ne pourra pas tout prévenir: patient éduqué pour consulter en cas de fièvre ou de SF potentiellement infectieux débutant: prise en charge sera « agressive », avec explorations microbiologiques multiples et ttt présomptif
- Même si risque infectieux infliximab>>étanercept : bilan à faire pour tout antagoniste TNF
- Risque anti-TNF se rajoute à risque patient + risque immunosuppresseurs associés
 - Claudepierre;Joint Bone Spine jun 2005, 72suppl1: « anti TNFalpha therapy and safety monitoring : clinical tool guide... »
 - Giles;J Intensive Care Med 2004,19(6):320: « serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic disease.. »