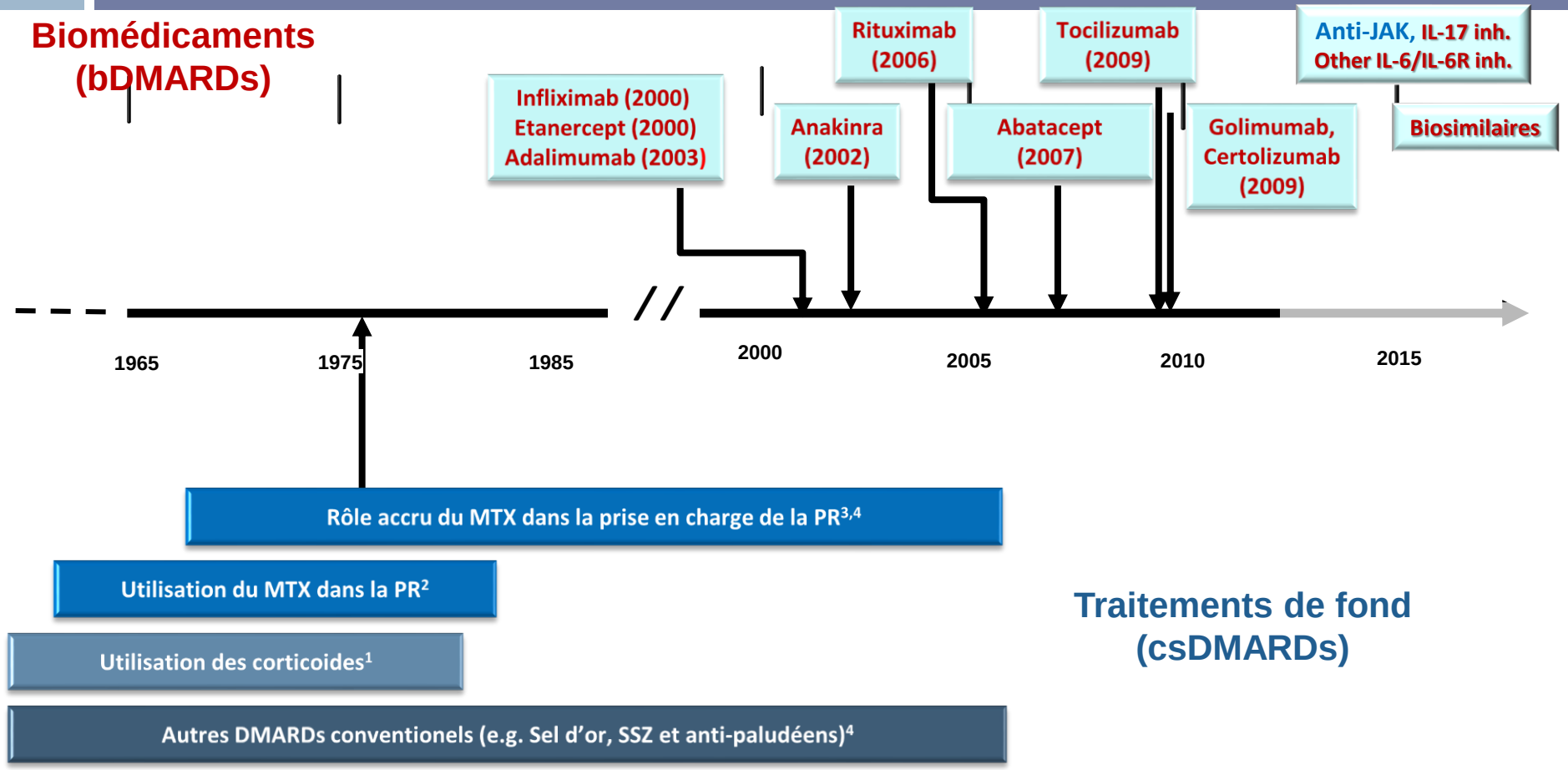
INFECTIONS OPPORTUNISTES ET ANTI-TNF

Pr Isabelle CHARY-VALCKENAERE
Pr Thierry MAY

Rhumatologie – MIT CHRU NANCY

La révolution des Biomédicaments dans les RIC



1) Hench PS. *Ann Intern Med* 1952;36:1–38. 2) Gubner R *et al. Am J Med Sci* 1951; 221:176–182. 3) Benedek TG. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(Suppl.68):S5–S12. 4) Weinblatt MW. *Clev Clin J Med* 2004; 71:409–413. 6.

Parmi ces infections, laquelle est la plus fréquemment observée chez les patients sous anti-TNF ?

A. Listériose

B. Pneumocystose

C. Aspergillose

D. Tuberculose

E. CMV

Parmi ces infections, laquelle est la plus fréquemment observée chez les patients sous anti-TNF ?

A. Listériose

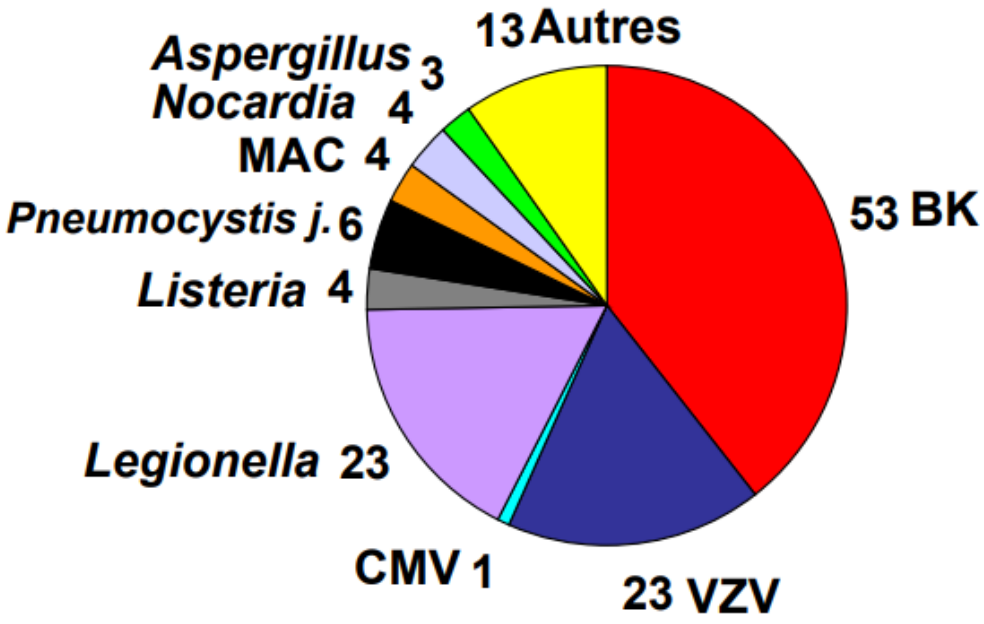
B. Pneumocystose

C. Aspergillose

D. **Tuberculose**

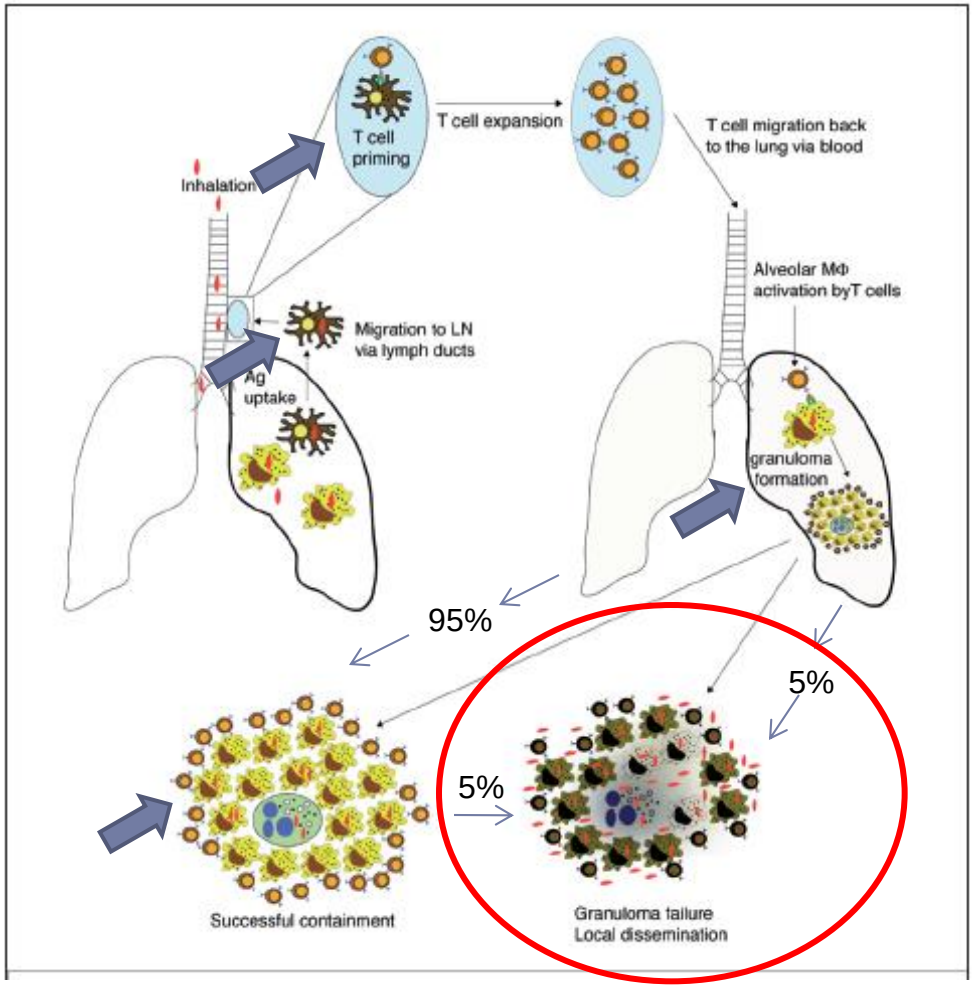
E. CMV

Infections opportunistes & anti-TNF : observatoire RATIO (n = 134)



Tubach F, et al. Arthritis Rheum 2009; 60: 1884-94

Pourquoi existe-t-il un risque accru de tuberculose sous anti- TNFα ?

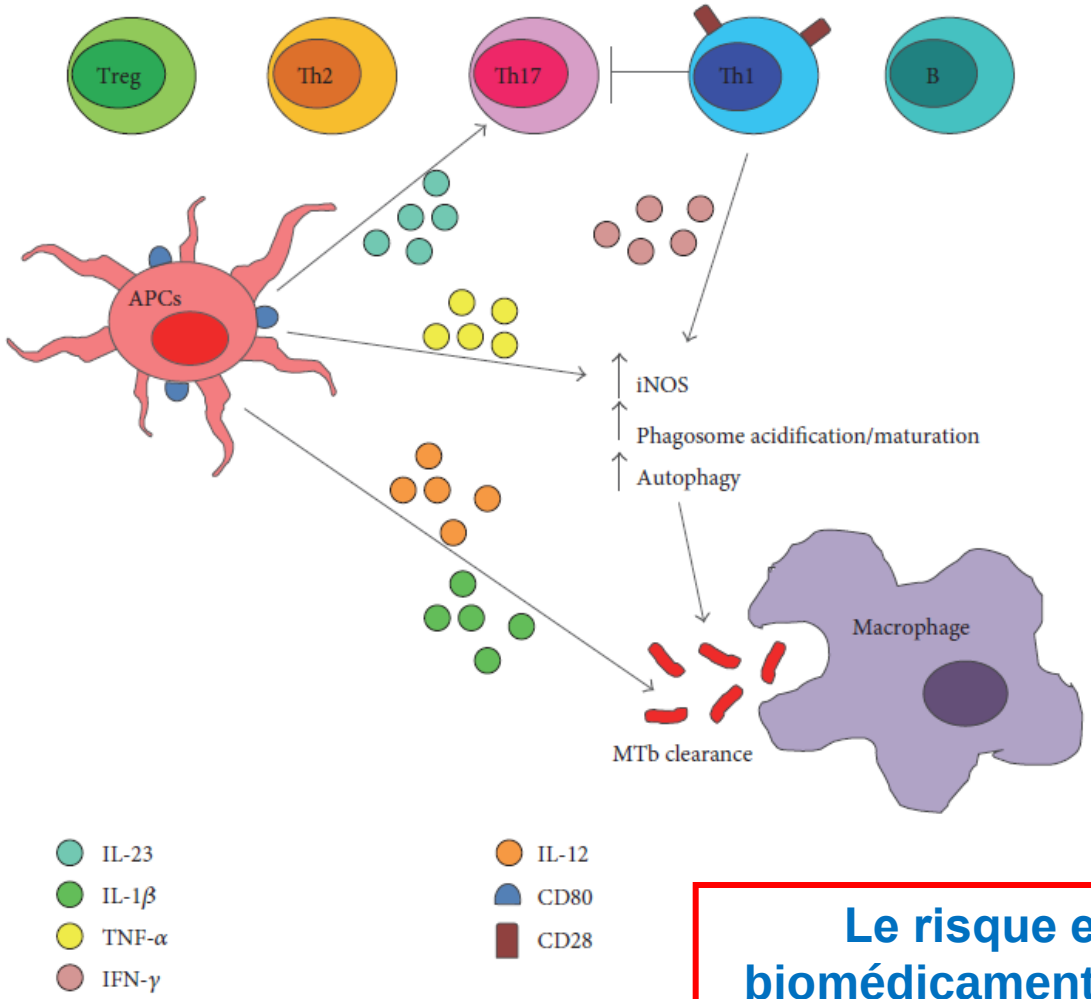


RÔLE DE « DÉFENSEUR » DU TNF alpha

- 1e phase : immunité innée
- Rôle du TNF alpha à chaque phase
  - Stimulation de la production de chémokines
  - Activation des cellules dendritiques
  - **Rôle majeur dans le maintien du granulome par le TNFa membranaire**

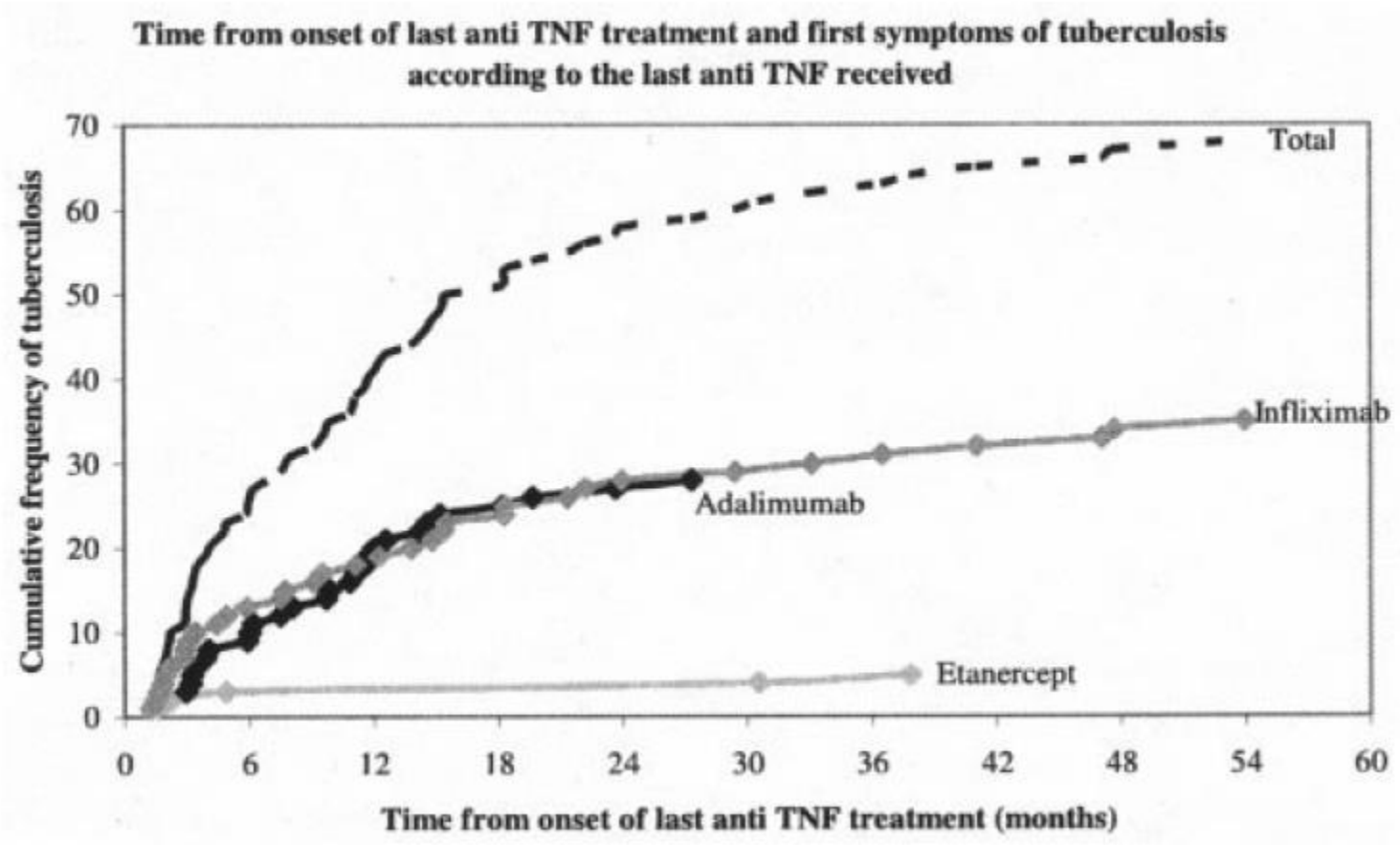
Hanekom et al. S Afr Med J. 2007

Autres cytokines et cellules immunes impliquées



Le risque existe avec d'autres biomédicaments et traitements ciblées

Risque de tuberculose sous anti-TNF: RATIO



Tubach F, et al. Arthritis Rheum 2009; 60: 1884-94

Tuberculose et anti-TNF alpha

- Keane et al (2001) : publication de 70 cas de tuberculose survenue sous Infliximab

- Wolfe et al (2004) : 1ère étude USA

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Fréquence /100 000	53,8	15	27,1

  - Incidence TB en population générale 6,2/100 000

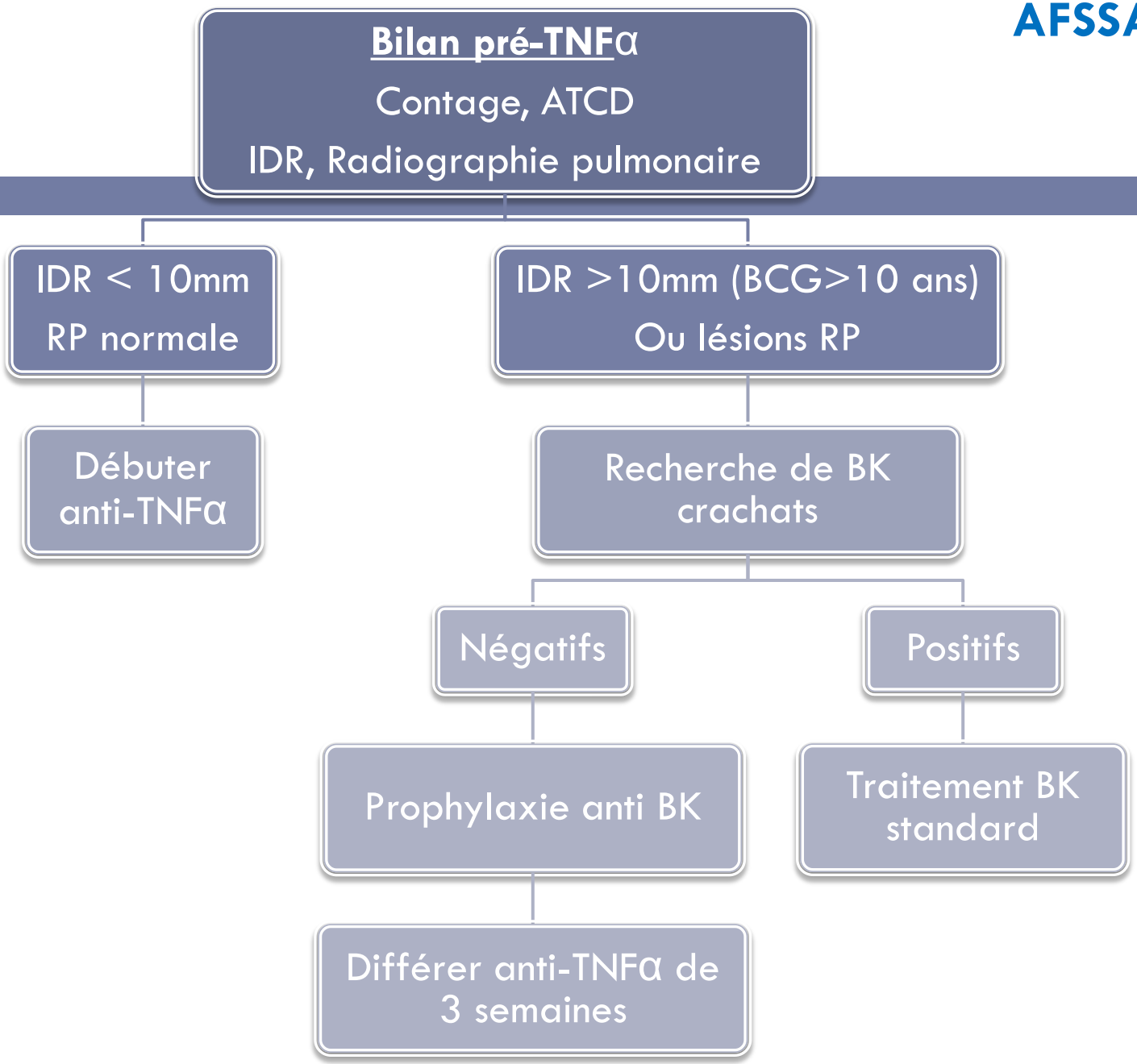
- Risque plus élevé pour les Ac monoclonaux que pour l'étanercept (récepteur soluble)

- Caractéristiques des cas :
  - Augmentation de la fréquence des formes extra-pulmonaires et disséminées
  - Augmentation de la mortalité
  - Rapidité de survenue après l'introduction des anti-TNF

Nécessité de dépister une tuberculose latente avant de débuter les anti-TNF

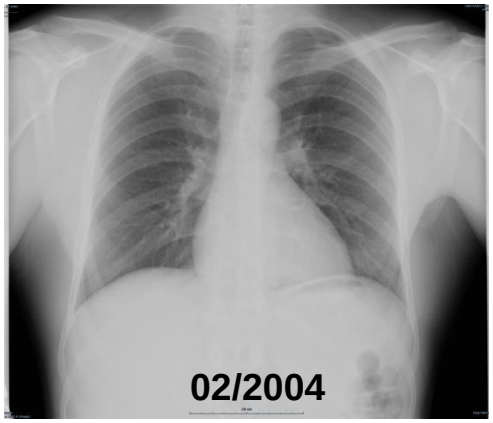
Keane et al. N Engl J Med. 2001
Wolfe et al, Arthritis Rheum, 2004; 50:372
Wallis et al. Clin Infect Dis. 2004

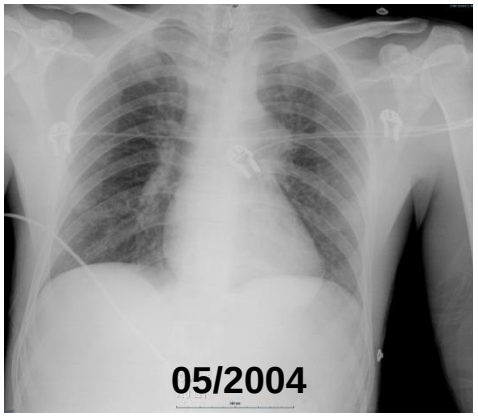
AFSSAPS 2003



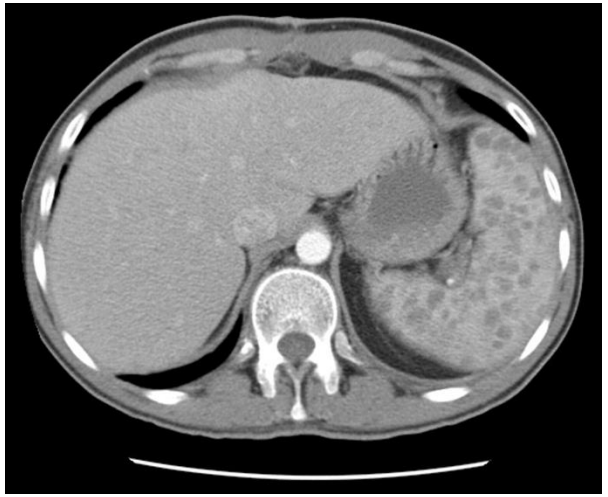
Cas clinique 1: M. K Z, 28 ans, origine kurde

- SA depuis 1995
- Bilan pré-anti-TNFa
  - RP normale
  - IDR tuberculine 5 mm (Seuil > 10)
- traitement par Rémicade® initié en 02/2004



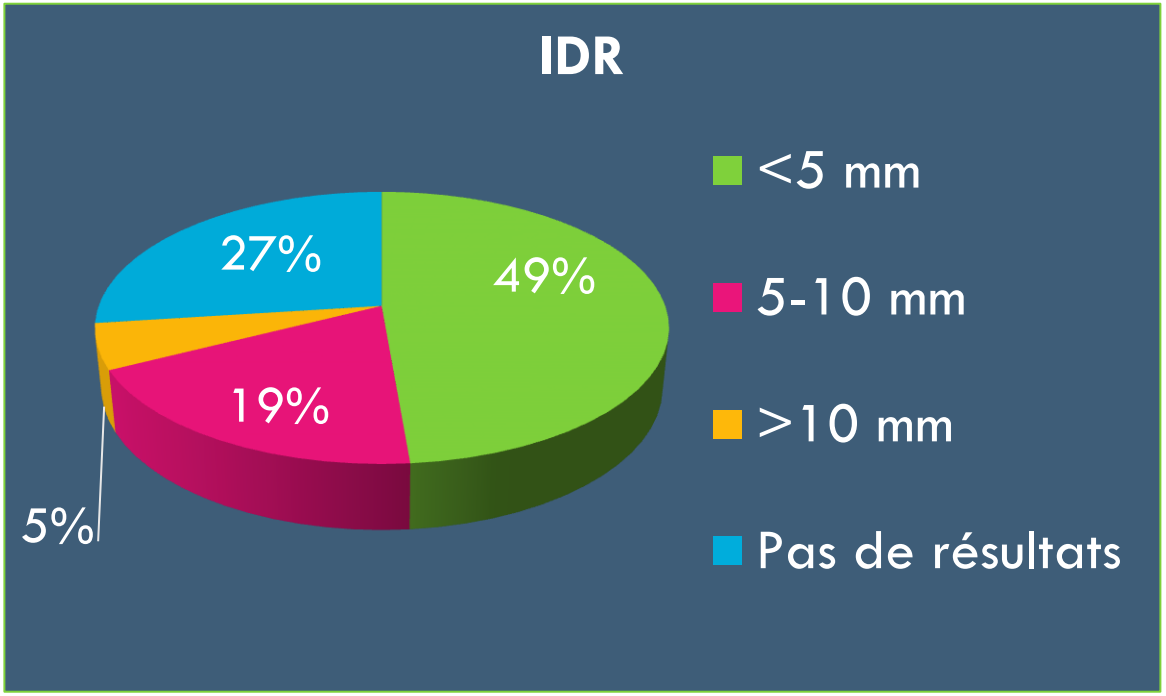


- après la 3ème perfusion, Tuberculose disséminée à localisations splénique, hépatique, péricardique, ganglionnaire et méningée.



Observatoire RATIO: IDR insuffisante!!

- 37 cas de TB déclarés en 2 ans et demi.



Pourcentage important de résultats manquants

19 % des patients avaient une IDR entre 5-10 mm

Conséquences sur les recommandations

Pourcentage non négligeable de cas de tuberculose avec IDR comprise entre 5 et 10 mm

Modifications en juillet 2005 des recommandations AFSSAPS : **seuil IDR = 5 mm**

3 cas de tuberculose déclarés après la modification

Augmentation du nombre de chimioprophylaxie

Risque de tuberculose sous anti-TNF

Méta analyse 2016

Year of publication	Study ID	Registry	intervention	Control	aHR	Risk of bias
≤2013	Dixon 2010 ARD	BSRBR	3 TNFi	csDMARDs	NR	Low
	Tam 2010 Clin Exp Rheumatol49	Hong Kong Cohort	3 TNFi	General population csDMARDS	34.9 (8.9 to 137.2) 12.5 (3.5 to 44.7)	Moderate
	Tubach 2009 A&R	RATIO	3 TNFi	General population	12.4 (9.1 to 16.9)	Low
	Winthrop ARD	Claim database	3 TNFi	General population	NR	Moderate
2013–2016	Ke 2013 Tuberc Lung Dis	Taiwan's National Health Insurance Research Database	TNFi (ADA/ETA)	csDMARDs	4.9 (2.1 to 11.1)	Moderate
	Baddley 2014 ARD	4 US insurance datasets—SABER study (claims dataset)	3 TNFi	csDMARDs	4.2 (0.5 to 33.5)	Moderate
	Chiu 2014 Int J Rheum Dis	Taiwan's National Health Insurance Research Database	TNFi (ADA/ETA)	csDMARDs	2.7 (2.1 to 3.3)	High

Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1093–1101

Parmi ces examens, lesquels sont recommandés avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF ?

A. Radiographie thoracique

B. IDR à la tuberculine

C. Sérologie VIH, HBV, HCV

D. BK crachat

E. Test IGRA (Elispot ou Quantiféron)

Parmi ces examens, lesquels sont recommandés avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF ?

A. **Radiographie thoracique**

B. **IDR à la tuberculine**

C. **Sérologie VIH, HBV, HCV**

D. BK crachat

E. **Test IGRA (T-Spot-TB® ou Quantiféron®)**

Dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active

- un **interrogatoire** détaillé :
  - antécédents de vaccination par le BCG, résultat des IDR anciennes à la tuberculine
  - naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse
  - antécédents personnels et familiaux de tuberculose
  - notion de contage ou de primo-infection ancienne non traitée
  - traitements anti-tuberculeux antérieurs (anti-tuberculeux instaurés avant 1970 insuffisants)
- un **examen clinique** à la recherche de signes de tuberculose maladie
- une **radiographie pulmonaire** (+/- TDM, fibroscopie bronchique,…)
- une **IDR à la tuberculine**
  - 0,1 ml de tuberculine PPD soit 5 unités de tuberculine liquide, avec lecture de la zone d'induration en millimètres à la 72ème heure (5).
  - Le seuil de positivité est de 5 millimètres, chez nos patients immunodéprimés.
- La HAS a proposé depuis 2006 de détecter la tuberculose latente avec des tests sanguins spécifiques **(QuantiFERON-Gold®et T-SPOT-TB®)** en remplacement de l'IDR.

En cas de tuberculose latente:

- sujets ayant eu une **primo-infection non traitée**
- ou sujets à **fort risque de réactivation tuberculeuse**
  - sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de bithérapie
  - sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire
  - image thoracique anormale et incertitude sur un traitement antibiotique stérilisant
  - IDR avec induration > 5 mm ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement
- **Le traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti-TNFα avec :**
  - rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois (ou

Rifinah® 2 cp/j) en une prise à jeûn le matin.

  - ou isoniazide (**Rimifon®**) seul 3 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques.

* D'après les données récentes de RATIO, la naissance dans un pays d'endémie est un facteur de risque de réactivation tuberculeuse. Mais pour l'instant, il n'est pas conseillé de débuter un traitement prophylactique sur ce seul critère. Il convient cependant d'être vigilant chez ces patients.

Diagnostic de tuberculose latente

Intradermo-réaction à la tuberculine

- Injection intradermique de tuberculine
- Tuberculine : mélange protéique non spécifique contenant notamment des Ag du BCG
- Réaction d'hypersensibilité retardée
- Mesure de l'induration à 72 heures

Test de libération d'interféron gamma

- Mise en contact de cellules sanguines avec des Ag spécifiques (ESAT-6 et CFP-10)
- Mesure de la production d'interféron gamma
- 2 tests commerciaux :
  - T-SPOT.TB® (méthode ELISPOT)
  - Quantiferon®(méthode ELISA)

Pas de Gold standard

Screening for Latent Tuberculosis Infection in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis: Discrepancies Between Tuberculin Skin Test and Interferon-γ Release Assay Results

Félicie Costantino, Marcelo de Carvalho Bittencourt, Anne-Christine Rat, Damien Loeuille, Hervé Dintinger, Marie C. Béné, Gilbert Faure, and Isabelle Chary-Valckenaere

J Rheumatol. 2013;40:1986-93

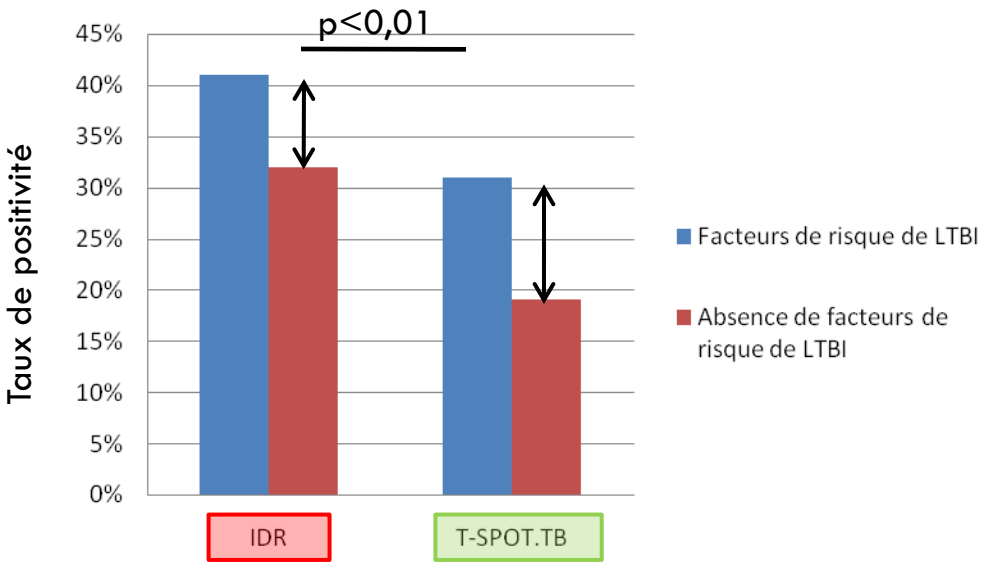
	Population totale (n=590)	**PR (n=294)**	**SpA (n=271)**
Sexe ratio (H/F), N(%)	249/341 (42/58)	69/225 (23/77)	174/97 (64/36)
Age (années), médiane (Q1-Q3)	51 (39-59)	56 (48-64)	42 (33-52)
Durée d'évolution (années), médiane (Q1-Q3)	8 (3-16)	8 (4-15)	8 (3-16)
Immuno-génétique, N(%)		*FR* : 243 (83) *CCP* : 199 (68)	*B27* : 185 (68)
Activité de la maladie, médiane (Q1-Q3)		*DAS28* : 5 (4,2-5,9)	*BASDAI* : 57 (44-69) *DAS28* : 5,2 (4,3-5,7)
VS (mm), médiane (Q1-Q3)	23 (12-45)	28 (15-50)	19 (10-41)
CRP (mg/L), médiane	11 (4-25)	13 (5-26)	9 (3-23)
Antécédents de biothérapie, N(%)	102 (17)	72 (25)	24 (9)
DMARD, N(%) -Méthotrexate -Léflunomide -Autres	287 (49) 197 (69) 66 (23) 24 (8)	211 (72) 149 (51) 55 (19) 7 (2)	67 (25) 40 (15) 10 (4) 17 (6)
Corticoïdes	268 (46)	213 (72)	42 (16)
AINS	265 (45)	87 (30)	168 (62)

* Autres rhumatismes (n=25) : AJI (n=8), RICI (7), SAPHO (n=3), myosite (n=2), Sharp (n=2), Still (n=2), Sjögren (n=1), Behçet (n=1)

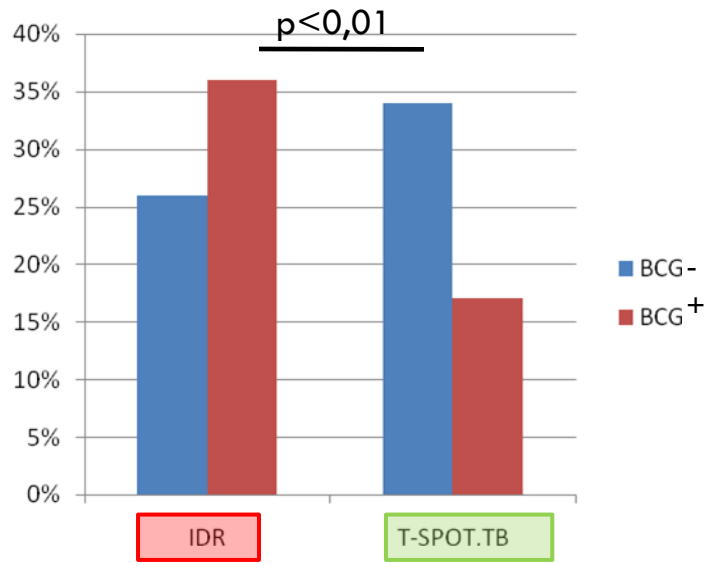
Comparaison T-SPOT.TB® / IDR

- Faible concordance : kappa = 0,17

Comparaison des performances de l'IDR et du T-SPOT.TB®



En fonction de la présence/absence de facteurs de risque de tuberculose



En fonction de la vaccination ou non par le BCG

Costantino F et al. J Rheumatol. 2013;40:1986-93

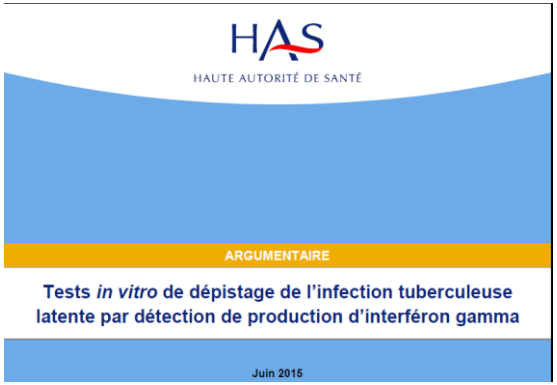
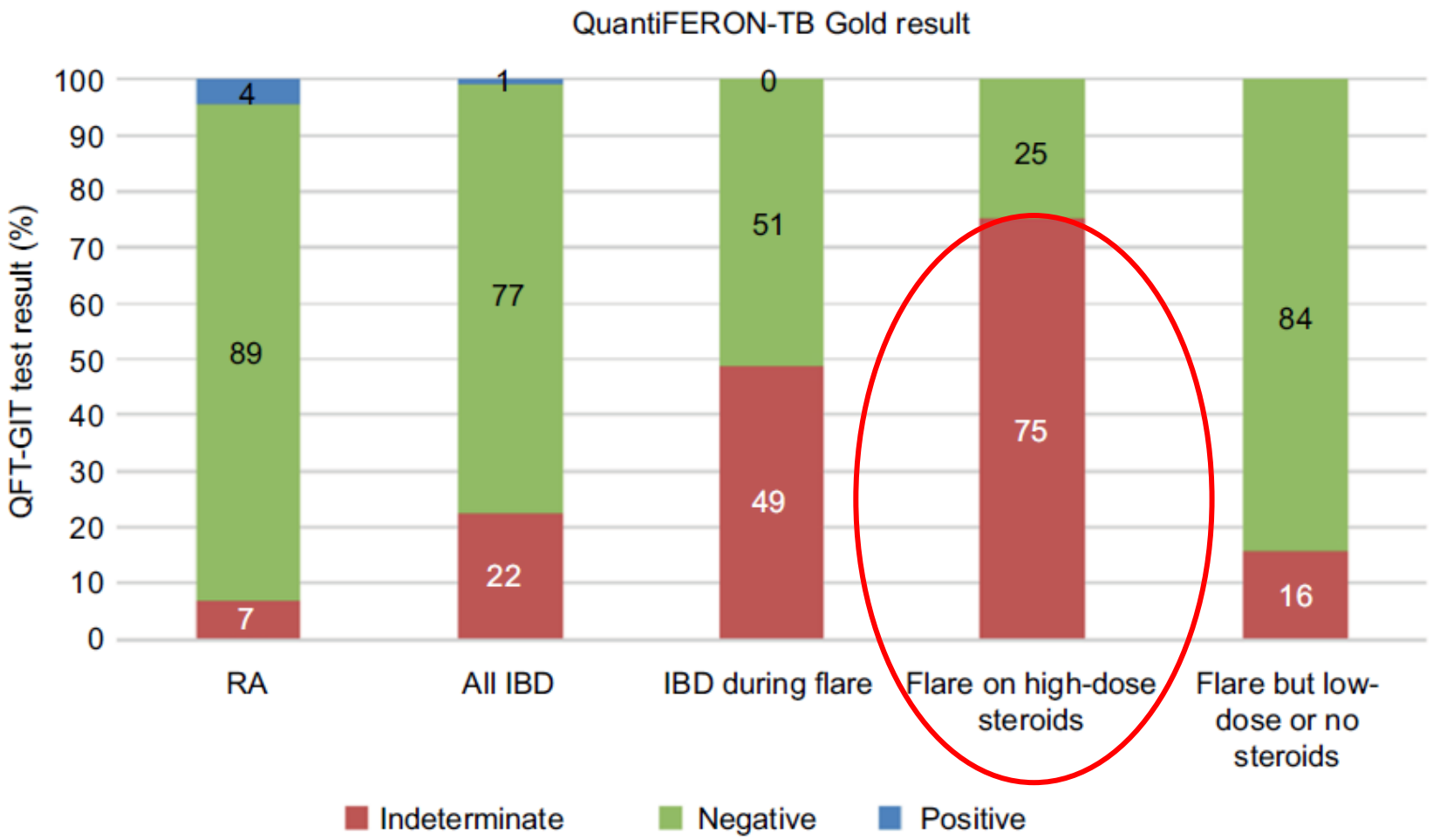


Tableau 1. Indications des tests IGRA selon la HAS en 2006, le HCSP en 2011 puis la CNAMTS en 2014

Indications envisagées pour l'utilisation des tests IGRA	Avis HAS (2006)	Recommandations HCSP (2011)	Propositions CNAMTS (2014)
Migrants en provenance d'une zone de forte endémie tuberculeuse [2]	Non	Chez les enfants de 5 à 15 ans	Chez les enfants < 15 ans
Patients infectés par le **VIH**	Non	Dépistage systématique de l'ITL par test(s) IGRA inclus dans le bilan initial	Dépistage systématique de l'ITL par test(s) IGRA inclus dans le bilan initial
Avant la mise en route d'un **traitement par anti-TNF alpha**	Oui	Oui	Oui
Aide au diagnostic des **formes extra-pulmonaires** de **TB maladie** (formes paucibacillaires)	Oui	? (*)	Oui
Aide au diagnostic de **TB maladie** en cas de **diagnostic difficile chez l'enfant** (formes paucibacillaires)	Non	Oui	Oui

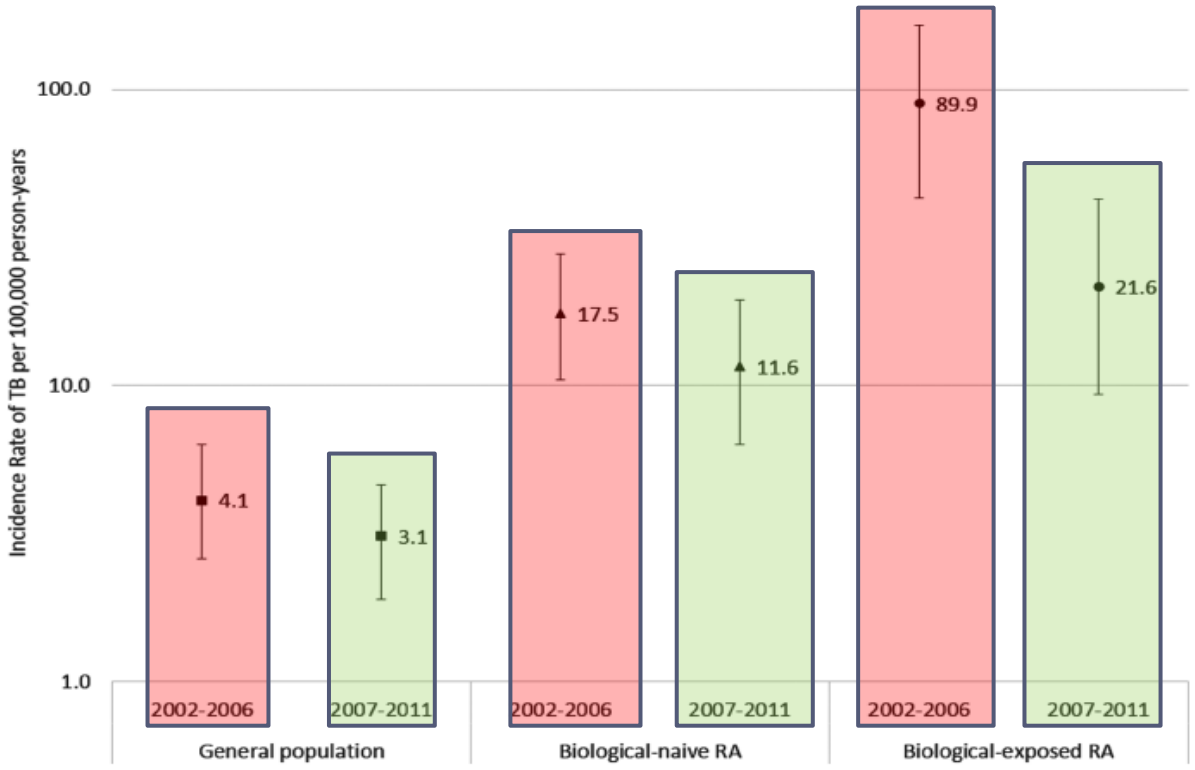
Limites d'utilisations des IGRA pour dépister TBL



Hakimian S Biologics: Targets and Therapy 2018:12 61–67

Le risque de TB sous biomédicaments existe-t-il toujours avec les nouvelles recommandations?

Incidence TB/ 100 000 patients-années: comparaison 2002-2006 et 2007-2011 (Suède)



Arkema EV, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1212–1217

Le risque de TB à long terme existe-t-il toujours sous adalimumab ?

Incidence TB chez patients exposés à ADA, suivi à 10 ans des essais cliniques

Table 1 Incidence rates of adverse events of interest in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (N=15 152; 24,810.4 PYs)

Adverse events	E (E/100 PYs)
Serious infections	1154 (4.7)
Active tuberculosis (TB)	63 (0.3)
Opportunistic	14 (<0.1)
Zoster	19 (<0.1)
Non-serious infections	
Opportunistic infections, excluding oral candidiasis, herpes zoster and TB	26 (0.1)
Herpes zoster	424 (1.7)
Reactivation of hepatitis B*	3 (<0.1)

Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:414–417

Cas clinique n°2:
M C, 40 ans, originaire Sénégal, en France depuis 2002

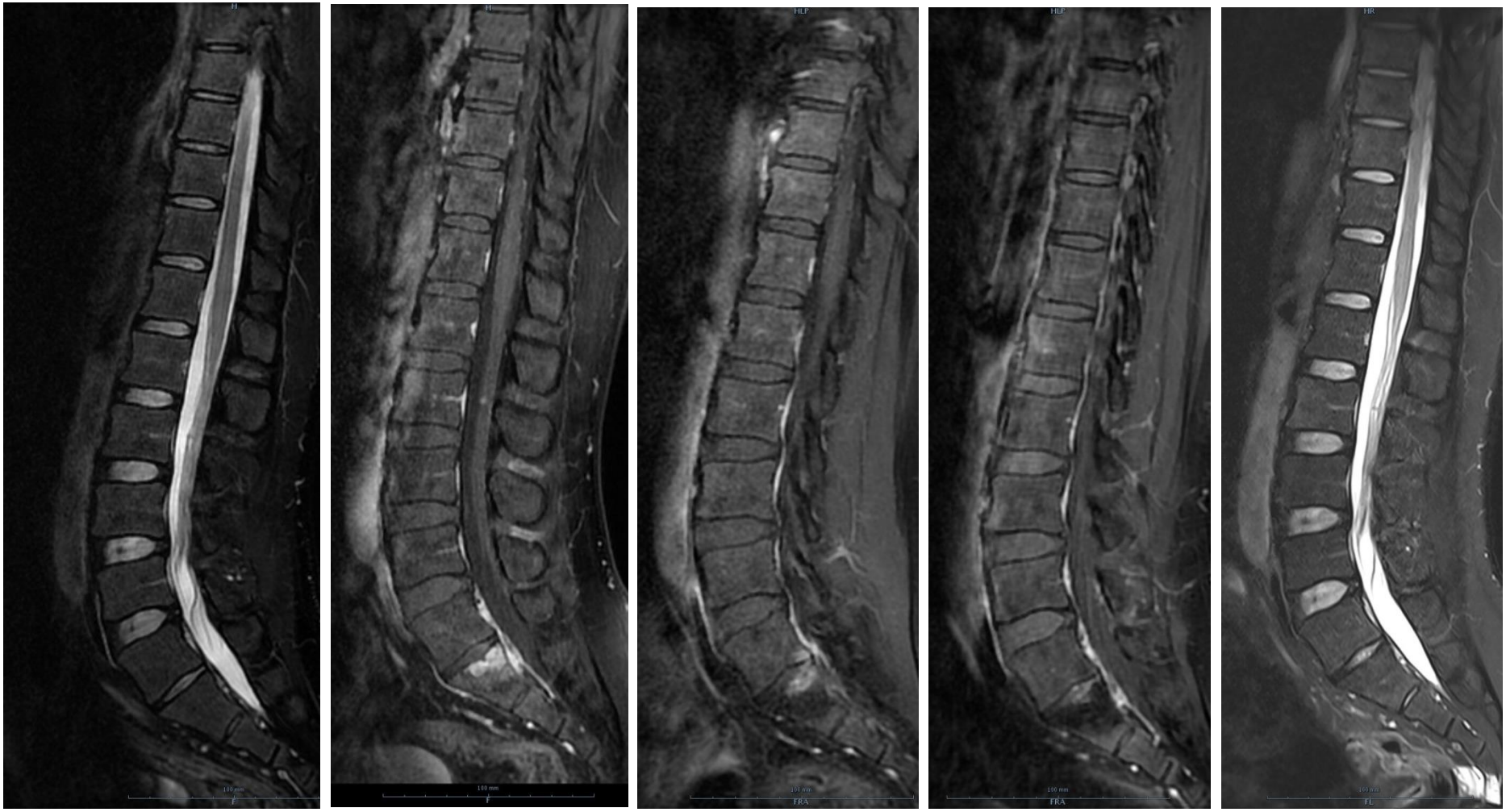
- 2000: **SPA** mixte B27-, échec AINS
- 2014: **Bilan pré-biothérapie**
  - RP normale
  - TST 8 mm
  - **T-Spot.TB +** (PA 90, PB15)
  - HVB chronique
- 08/2014: **Rifinah** pour 3 mois
- 10/2014: ETP + **Enbrel** en échec primaire à M3
- 02/2015: switch **Humira** efficace mais arrêt en 07/2015 réaction à injection + leucopénie
- 07/2015: **cs MIT** pour mise à jour vaccination en vue voyage au Sénégal
- 10/2015: **Bilan pré-biothérapie**
  - T-Spot.TB + (PA 60, PB 3)
- 01/2016: intro **Viread** par HGE + **Imeth** 10mg/sem
- 06/2016: **spondylite S1**
  - T-Spot.TB + (PA 200, PB 21)
  - PBD: MT en culture

M. M C, 40 ans, originaire Sénégal, en France depuis 2002

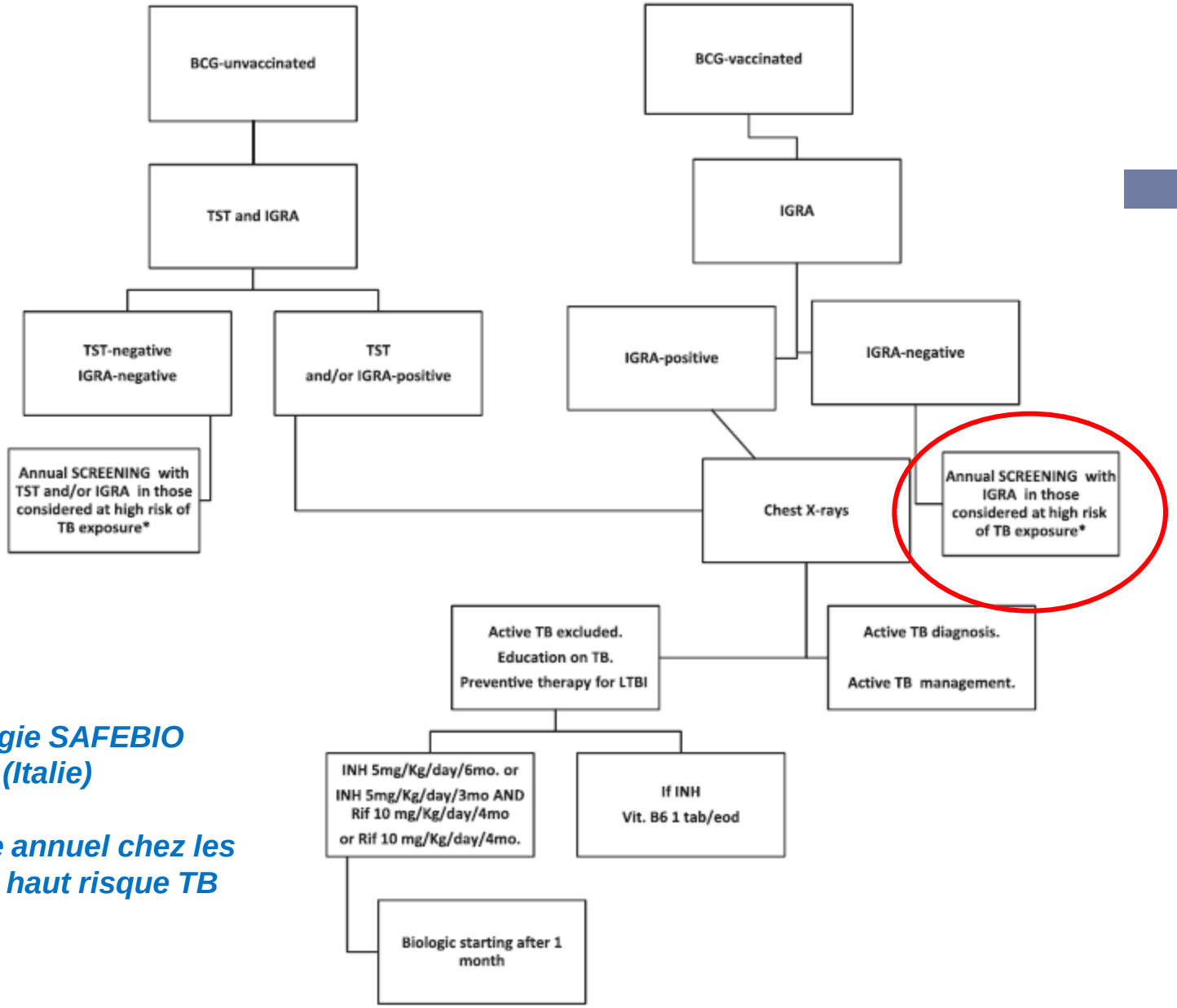
- 2000: **SPA** mixte B27-, échec AINS
- 2014: **Bilan pré-biothérapie**
  - RP normale
  - TST 8 mm
  - T-Spot.TB + (PA 90, PB15)
  - HVB chronique
- 08/2014: **Rifinah** pour 3 mois
- 10/2014: ETP + **Enbrel** en échec primaire à M3
- 02/2015: switch **Humira** efficace mais arrêt en 07/2015 réaction à injection + leucopénie
- 07/2015: **cs MIT** pour mise à jour vaccination en vue voyage au Sénégal
- 10/2015: **Bilan pré-biothérapie**
  - T-Spot.TB + (PA 60, PB 3)
- 01/2016: intro **Viread** par HGE + **Imeth** 10mg/sem
- 06/2016: **spondylite S1**
  - T-Spot.TB + (PA 200, PB 21)
  - PBD: MT en culture
- Enquête pharmacovigilance:
  - Pharmacie référente a délivré 2 mois de Rimifon (septembre-octobre 2014) sur ordo MG

⇒ **Spondylite tuberculeuse**

M. M C, 40 ans, originaire Sénégal,



T2 FS 10/2015 | T1 FS +C 06/2016 | T1 FS +C 01/2017 | T1 FS +C 01/2018 | T2 FS 04/2018

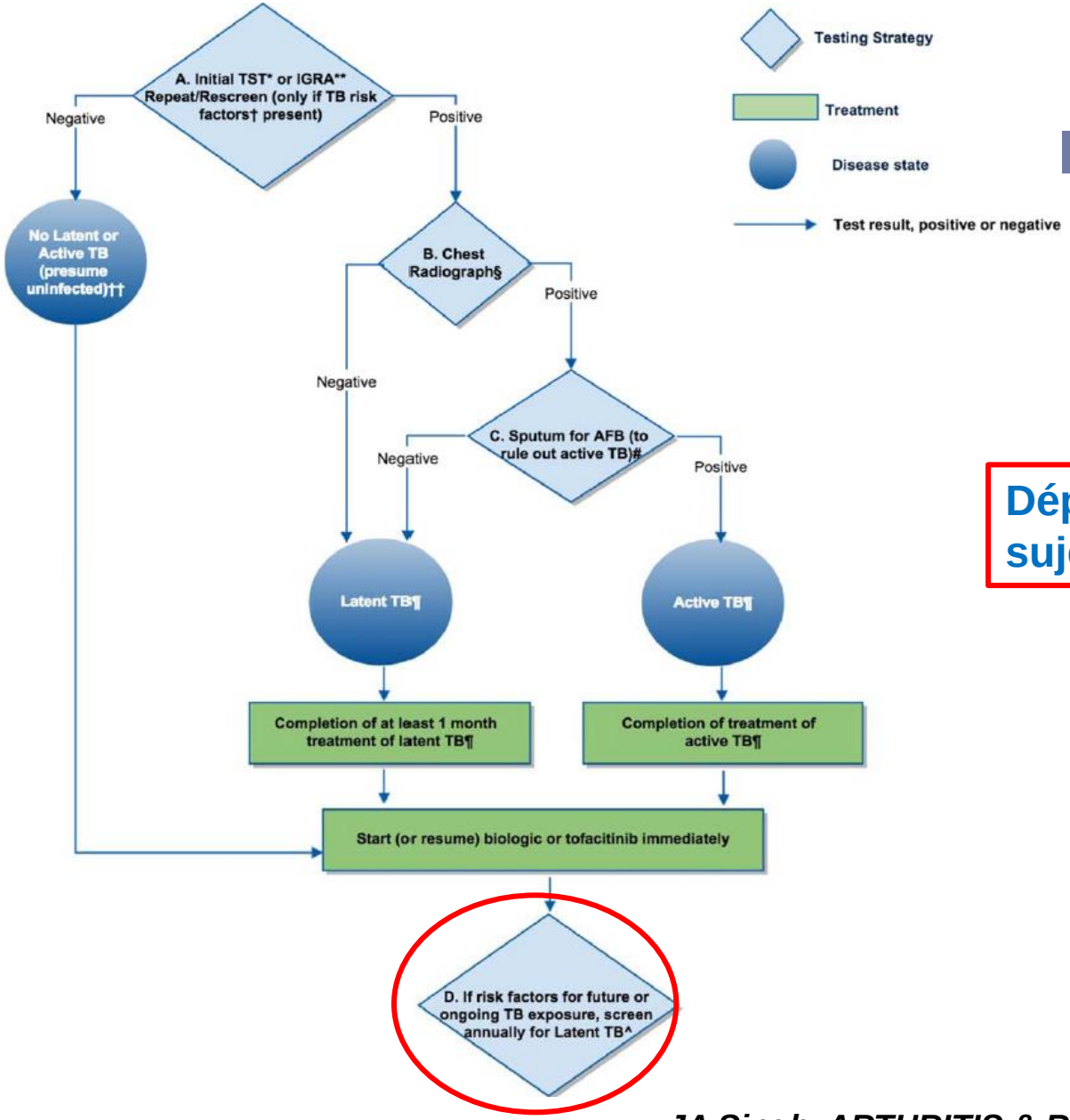


Stratégie SAFEBIO (Italie)

Dépistage annuel chez les sujets à haut risque TB

F. Cantini et al. / Autoimmunity Reviews 14 (2015) 503–509

ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS

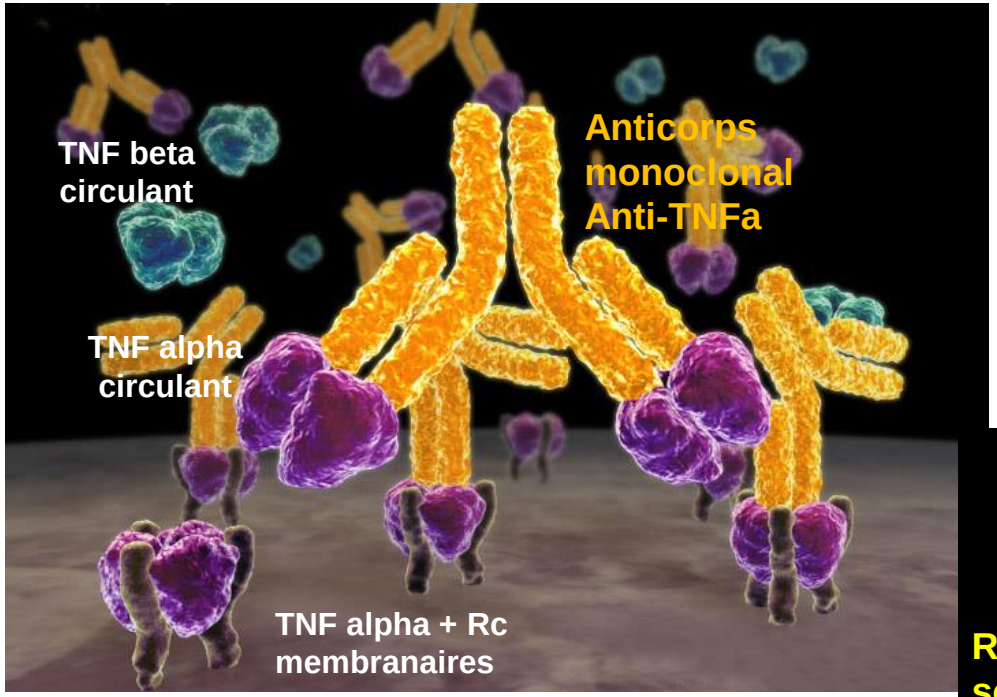
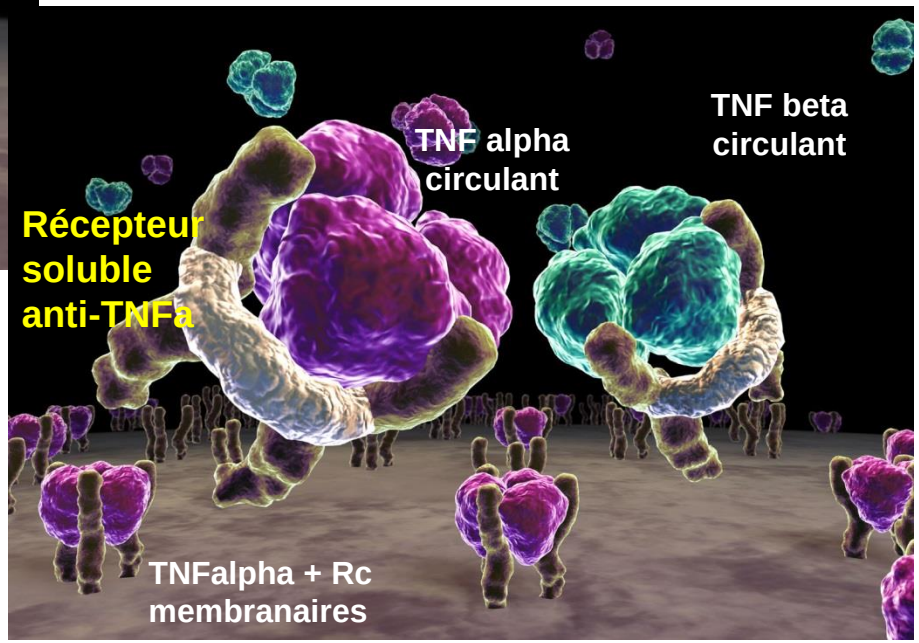


USA

Dépistage annuel chez sujets à haut risque TB

JA Singh. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY 2016;68:1–26

Conclusions – Take Home Messages

- Risque accru de réactivation d'une tuberculose latente sous anti-TNFα et autres traitements de fond des RIC
- Diminution du risque en cas de chimioprophylaxie anti-tuberculeuse préalable après dépistage systématique
- Développement de stratégie de dépistage TBL utilisant les tests sanguins (IGRAs) à évaluer selon patients/traitements
- Renouveler le dépistage annuel chez sujets à haut risque d'exposition

Merci de votre attention