

Biothérapie et tuberculose

Pr Ag Bahri fethi

XIII^{ème} congrès national de

Médecine Interne

Tunis 15-17/4/2010

Plan

- Introduction
- Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse
- Biothérapie
- Anti-TNF α et tuberculose
- Stratégies de prévention
- Évaluation des stratégies de prévention
- Conclusion

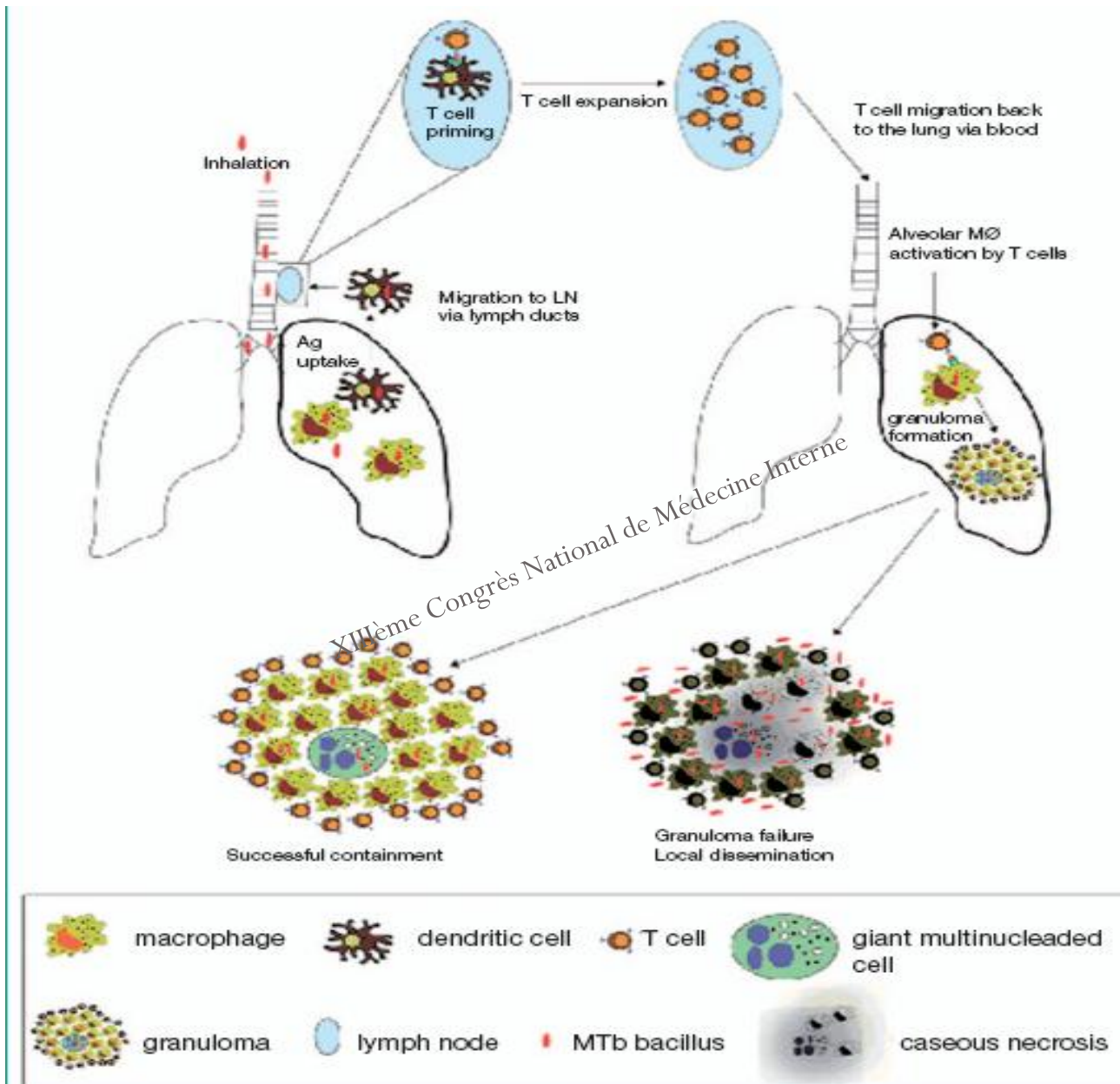
XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Introduction

- TB: problème de santé à l'échelle mondiale: 8 à 9 Millions nouveaux cas; 1,5 à 2,5 Millions décès
- $\frac{3}{4}$ des cas de TB: pays pauvres
- SIDA, biothérapie → élargissement de la carte d'intérêt
- Éradication de la TB → deux problèmes:
 - BK multirésistants: 500 000 cas en 2007
 - Aptitude du BK à survivre dans un état quiescent: TB latente

Histoire naturelle de la TB

- Contage avec BK → immunité innée: activation des macrophages qui phagocytent les bacilles
- Cellules dendritiques → phagocytent les bacilles ou les corps apoptotiques → multiplication et maturation → migration aux ganglions afférents → activation des lymphocytes T CD4 et CD8 → migration au sein du foyer infectieux → synthèse d'INF γ → activation des macrophages → formation du **granulome** et contrôle du BK



● Le TNF α

- Participe à l'immunité innée en permettant la vasodilatation et l'afflux de leucocytes au site de l'infection
- Participe au déclenchement de l'immunité adaptative en activant les cellules présentatrices de l'Ag (cellules dendritiques)
- Participe à la formation et au maintien du granulome en stimulant la prolifération fibroblastique

Biothérapie

- Utilisation d'une molécule, de cellules, voire de tissus à des fins thérapeutiques
- Connaissances nouvelles en biologie, expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée
- Essor considérable durant les deux dernières décennies
- Anticorps monoclonaux, protéines de fusion
- Diversité des cibles
- Champ d'application large

Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique sur le marché (FDA) (décembre 2008)

Nom	Type	Date	Isotype	Cible	Indication
Muromonab (Orthoclone OKT3®)	Souris	1986	IgG2a	CD3	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
Abciximab (Reopro®)	Chimérique	1994	Fab	GPIIb/IIIa	Prévention des thrombus post-chirurgicaux
Capromab pendetide	Souris	1996	Fab	Prostate Ag	Imagerie (cancer prostate)
Daclizumab (Zenapax®)	Humanisé	1997	IgG1	CD25	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
Rituximab (Mabthera®)	Chimérique	1997	IgG1	CD20	LNH ⁺ , Arthrite rhumatoïde
Basiliximab (Simulect®)	Chimérique	1998	IgG1	CD25	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
Palivizumab (Synagis®)	Humanisé	1998	IgG1	RSV**	Infection à RSV
Trastuzumab (Herceptin®)	Humanisé	1998	IgG1	HER2/neu	Cancer du sein métastatique
Infliximab (Remicade®)	Chimérique	1998	IgG1	TNF α	Arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn
Gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg®)	Humanisé	2000	IgG4	CD33	Leucémie myéloïde aiguë
Alemtuzumab (Mabcampath®)	Humanisé	2001	IgG1	CD52	Leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B)
Adalimumab (Humira®)	Humain	2002	IgG1	TNF α	Arthrite rhumatoïde
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxétan (Zevalin®)	Souris	2002	IgG1	CD20	LNH ⁺
Omalizumab (Xolair®)	Humanisé	2003	IgG1	IgE(Fc)	Asthme allergique
Efalizumab (Raptiva®)	Humanisé	2003	IgG1	CD11a	Psoriasis
¹³¹ I-Tositumomab	Souris	2003	IgG2a	CD20	LNH ⁺
Cétuximab (Erbix®)	Chimérique	2004	IgG1	EGF-R	Cancer colorectal Méta.
Bevacizumab (Avastin®)	Humanisé	2004	IgG1	VEGF	Cancer colorectal
Natalizumab (Tysabri®)	Humanisé	2004	IgG4	α 4	Sclérose en plaques
Zanolimumab ***	Humain	2005	IgG1	CD4	Lymphome cutané T
Ofatumumab ***	Humain	2005	IgG1	CD20	LNH ⁺ , LLC-B
Ranibizumab (Lucentis®)	Humanisé	2006	Fab'	VEGF	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Panitumumab (Panitumumab®, Vectibix®)	Humain	2006	IgG2	EGF-R	Cancer colorectal
Eculizumab (Soliris®)	Humanisé	2007	IgG1	C5	HPN****

Anti-TNF α et TB

- Rôle du TNF α dans les mécanismes de défense contre le BK
- Anti-TNF α : TB de réactivation ou nouvelles infections tuberculeuses
- Infliximab: PR non contrôlée par des traitements de fond (Méthotrexate)
- Études en phase clinique: un seul cas de TB

Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial.

● Keane en 2001

- Tous les cas de TB répertoriés par la FDA's AERS (1998-2001)
- 70 cas (67% PR, 26% Crohn)
- Intervalle moyen: 12 semaines (1-52 semaines)
- **TB extra pulmonaire: 57%**
- **TB disséminée: 24%**
- 12 **décès** (4 directement liés à la TB)

Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. N Engl J Med 2001 ; 345 (15) : 1098-104

- Calcul de l'incidence de la TB traitée par infliximab (24,4 cas/100 000 patients); incidence avant infliximab (6,2 cas/100 000 patients) **————→ infliximab multiplie par 4 le risque de TB au cours de la PR**

- **Fréquence particulière des formes extra-pulmonaires, disséminées et graves de TB sous infliximab**

- Wolfe (2004): 6400 PR sous infliximab → incidence de la TB: 52,5 cas/100 000 patients
- Gomez-Reino (2003): incidence TB sous infliximab: 522 cas/100 000 patients → multiplication du risque relatif de TB par 4,7
- Seong (2007): multiplication par 9 de l'incidence de la TB au cours de la PR sous anti-TNF

- Wolfe F, Michaud K, Anderson J et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 372-9
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk : a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 2122-7
- Seong SS, Choi CB, Woo JH et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA) : effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol 2007 ; 34 : 706-11

- **Etanercept**: protéine de fusion agissant comme un leurre du récepteur soluble RP75: moins de cas de TB qu'avec infliximab, délai d'installation plus long, moins de formes extrapulmonaires et disséminées (différence dans les mécanismes d'action)
- **Adalimumab**: anticorps monoclonal anti-TNF totalement humain: plus de cas de TB que l'etanercept mais moins de cas que l'infliximab
- En dehors des anti-TNF, l'utilisation des anticorps monoclonaux et protéines de fusion ne semble pas être associée à une augmentation de la fréquence de la TB

Stratégies de prévention


- FDA, Biobadaser, BTS, Afssaps...
- Recommandations:
 - **Diagnostic de l'infection tuberculeuse latente** →
traitement prophylactique avant de débuter l'anti-TNF
 - **Diagnostic de TB active** qui doit être traitée avant de commencer les anti-TNF

- Furst DE, Cush J, Kaufmann F et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials of being treated with biological agents. Ann Rheum Dis 2002 ; 61 : 62-5
- British Thoracic Society Standards of care committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. Thorax 2005 ; 60 : 800-805
- www.afssaps.santé.fr. Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α

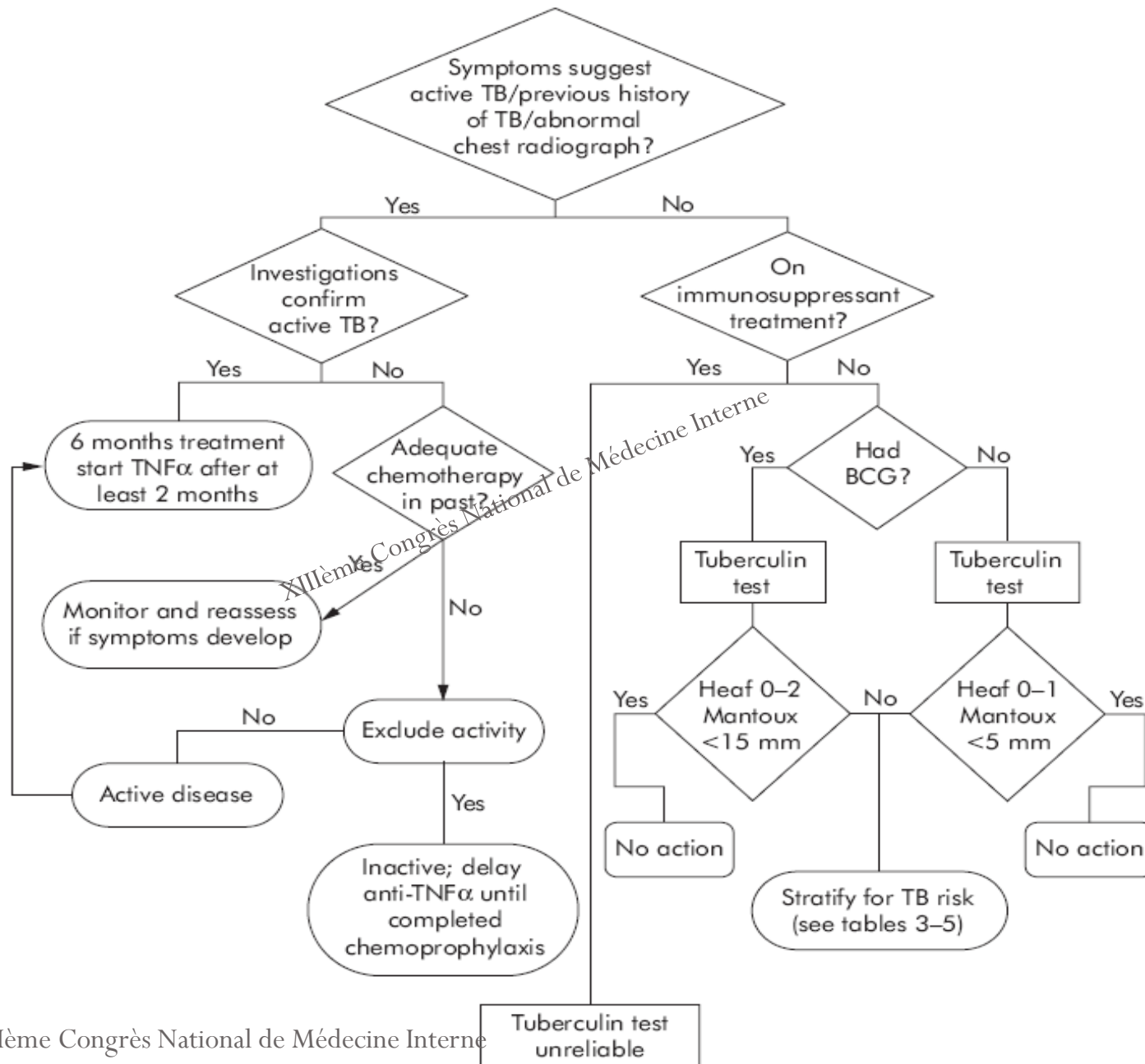
- Selon l'Afssaps, les **sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse** sont les :

- Sujets ayant fait une **TB dans le passé**, mais ayant été traités avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association Rifampicine + Pyrazinamide.
- Sujets ayant été en **contact proche** avec un sujet ayant développé une TB pulmonaire.
- Sujets ayant une **IDR à la tuberculine > 5 mm** à distance d'une vaccination par le BCG (>10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.
- sujets ayant des **séquelles tuberculeuses** importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.

- Pour ces malades 3 schémas thérapeutiques sont proposés :
 - **Rifampicine 10mg/kg/j + INH 4mg/kg/j** en une prise pendant 3 mois. L'association Rifampicine + INH (Rifinah*) 2cp/j en une seule prise permet une administration simplifiée.
 - **INH seule 5mg/kg/j** pendant 9 mois en cas de toxicité hépatique ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.
 - **Rifampicine 10mg/kg/j + Pyrazinamide 20mg/kg/j** en une prise pendant 2 mois en cas de contre-indication à l'INH ou de souches résistantes à l'INH.

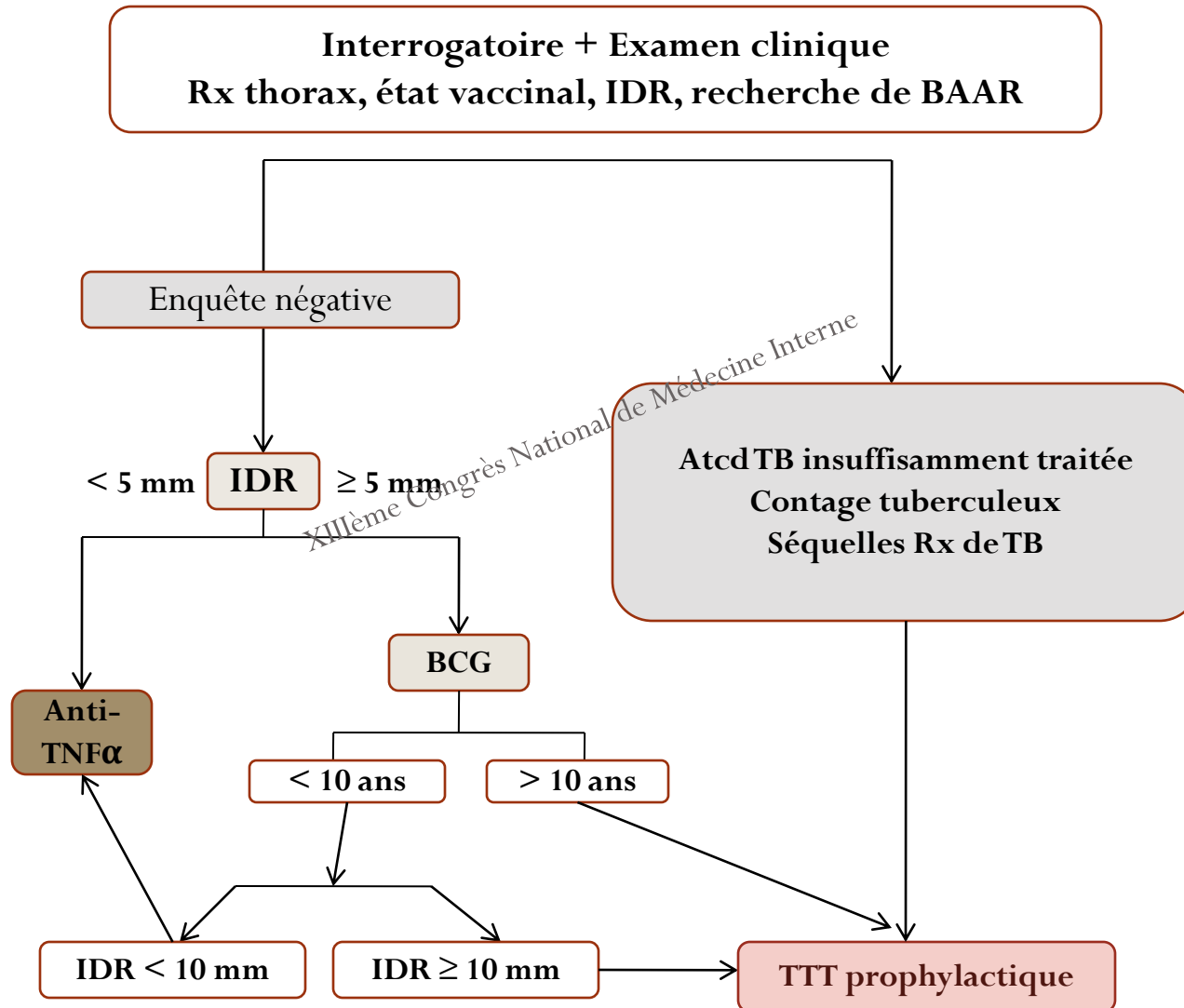
- Quelque soit le schéma adopté, la prévention doit être mise en route **au moins 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF**
- Si TB active avant ou sous anti-TNF  quadrithérapie pendant 2 mois puis bithérapie
- Pas de reprise de l'anti-TNF avant la fin du ttt anti-TB sauf si intérêt majeur (≥ 2 mois) avec poursuite prolongée du ttt anti-TB
- **Espagne:** si IDR négative, 2^{ème} IDR une semaine après

- **BTS:** TB active éliminée → atcd, Rx Thorax
 - Rx Thorax anormale ou atcd de TB pulmonaire ou extrapulmonaire incorrectement traitée → chimioprophylaxie, ttt anti-TNF débuté après
 - Rx Thorax normale, pas de ttt immunosuppresseur → IDR → algorithme (IDR, vaccination par le BCG)
 - Rx Thorax normale, ttt immunosuppresseur → estimation du risque individuel de TB et du risque de toxicité hépatique: si risque de TB supérieur à risque de toxicité hépatique → chimioprophylaxie; si risque de toxicité supérieur → surveillance
 - Chimioprophylaxie: INH x 6 mois ou INH + Rifadine x 3 mois



Case type	Annual risk of TB disease/ 100 000	TB risk adjusted $\times 5$ for anti-TNF effect	Risks of prophylaxis /100 000 (table 6)	Risk/benefit conclusion
White Age 55–74 UK born	7	35	278	Observation
ISC Age >35 In UK 3 years	593	2965	278	Prophylaxis
Black African Age 35–54	168	840	278	Prophylaxis
Other ethnic Age 35+ In UK >5 years	39	195	278	Observation

• Ligue Tunisienne Anti-Rhumatismale (2010)



Évaluation des stratégies de prévention

- Application des recommandations **→ recul de l'incidence de la TB sous anti-TNF**
- Certains problèmes:
 - **Les recommandations ne sont pas toujours suivies:** en Espagne, sur 5198 patients traités par anti-TNF, recommandations appliquées chez 2655 patients, 15 cas de TB
 - **Cas de TB malgré prophylaxie**
 - **Toxicité hépatique des anti-tuberculeux**

Gomez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection.

Arthritis Rheum 2007 ; 57 : 756-61

● Problème d'interprétation de l'IDR:

- Voie intra-dermique
- Lecture 48 à 78h après
- Différencier érythème et induration
- Variabilité inter-observateur
- Sensibilité et spécificité pour le diagnostic d'ITL médiocres:
 - **Faux positifs (BCG)**
 - **Faux négatifs (ttt immunosuppresseurs):** Raval (2007): sur 67 patients qui ont présenté une TB sous infliximab, 47 ont eu une IDR avant de commencer le ttt par anti-TNF, chez 34 l'IDR était négative

Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A et al. Characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. Ann Inten Med 2007 ; 147 : 699-702

- **Tests à l'INF γ** : mise en évidence in vitro de la réponse immunitaire à l'égard de MT dont la production d'INF γ est le reflet
 - **QuantiFERON[®]**: ELISA
 - **T SPOT TB[®]**: ELISPOT
- Les caractéristiques des Ag mycobactériens conditionnent la spécificité de ces tests: ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (**QuantiFERON TB GOLD in tube[®]**) absents des différentes souches vaccinales et de la plupart des mycobactéries non tuberculeuses
- Pas de seconde visite
- Pas de réaction croisée avec le BCG et les autres mycobactéries non tuberculeuses

- **Faible concordance entre IDR et tests à l'INF γ**
 - IDR positive et test à l'INF γ négatif: BCG
 - IDR négative et test à l'INF γ positif: corticoïdes
- **Pas de « gold standard » pour évaluer la performance de ces tests dans la TB latente**
- **HAS (2006):** tests à l'INF γ en remplacement de l'IDR avant anti-TNF dans les mêmes conditions que les recommandations de l'Afssaps
- **Groupe d'experts Suisses:** remplacer IDR par test à l'INF γ pour le Dgc d'ITL avant ttt par anti-TNF α

● www.has-santé.fr. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses

● Beglinger C, Dudler J, Mottet C et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF α therapy. Swiss Med Wkly 2007; 137: 621-22

Conclusion

- Utilisation de plus en plus large de la biothérapie (anti-TNF α)
- Conjuguer les efforts pour adopter les meilleures stratégies de prévention de la TB
- Évaluer l'algorithme de la ligue Tunisienne anti-rhumatismale