



# Anti-TNF $\alpha$ et tuberculose

## *Anti-TNF $\alpha$ and tuberculosis*

**Fethia Bdioui**

Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir (Tunisie)

*fethia.saffar@rns.tn*

### Résumé

Les anti-TNF $\alpha$  sont très efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques rhumatismales et intestinales mais exposent à un risque élevé d'infections opportunistes, en particulier la tuberculose. Ce risque est multiplié par 2 à 10 chez les patients sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à la population générale et par 2 à 4 par rapport aux malades sans anti-TNF $\alpha$ . Il s'agit le plus souvent de tuberculoses extrapulmonaires et de formes disséminées. Ces tuberculoses surviennent au cours de la première année de traitement et correspondent dans la majorité des cas à une réactivation de tuberculose latente ; d'où la mise en place de recommandations de dépistage et de prévention. Outre l'anamnèse, l'examen physique et la radiographie du thorax, la recherche d'une tuberculose latente repose aussi sur l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). Mais celle-ci présente certaines limites surtout chez ces malades immunodéprimés (faux négatifs) ou vaccinés par le BCG (faux positifs). Les tests de relargage de l'interféron- $\gamma$  : IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) semblent être plus sensibles et plus spécifiques et devraient être utilisés dans cette indication. La prophylaxie repose sur l'isoniaside seul pendant 9 mois ou l'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois). Elle doit être débutée au moins 3 semaines avant la première cure d'anti-TNF $\alpha$ . Ces stratégies se sont révélées efficaces en diminuant nettement le nombre de tuberculoses sous anti-TNF $\alpha$  en les ramenant aux taux avant anti-TNF $\alpha$ .

### Mots-clés

Anti-TNF $\alpha$  ; Tuberculose ; Dépistage ; Prévention

### Abstract

*Anti-TNF $\alpha$  is a very effective treatment of the rheumatic and intestinal chronic inflammatory diseases but exposes to a high risk of opportunist infections, in particular tuberculosis. This risk increases twofold to tenfold when compared to the general population and by 2 to 4 when compared to the same patients without anti-TNF $\alpha$ . Non-pulmonary and disseminated tuberculosis are the most frequent forms with anti-TNF $\alpha$ . Tuberculosis arises during the first year of treatment and corresponds in most cases to a reactivation of latent tuberculosis; hence the implantation of recommendations of screening and prevention. Besides anamnesis, physical examination and chest X rays, screening for latent tuberculosis also relies on the tuberculin skin test (TST). But this presents limitations especially in immunosuppressed patients (false negative) or in BCG-vaccinated patients (false-positive). The tests for Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) seem to be more sensitive and more specific and should be used in this indication. Chemoprophylaxis is based on the use of isoniazide alone during 9 months or the isoniazide-rifampicine association during 3 months. It has to be started at least 3 weeks before the first cure of anti-TNF $\alpha$ . These strategies have shown to be effective by clearly decreasing the number of tuberculosis cases under anti-TNF $\alpha$  treatment to a rate similar to that observed before anti-TNF $\alpha$  treatment.*

### Keywords

Anti-TNF $\alpha$ ; Tuberculosis; Screening; Prevention



## Introduction

Les traitements inhibant le TNF $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ) ont certes révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques rhumatismes et intestinales mais au prix d'un risque majeur d'infections opportunistes, en particulier la tuberculose (TB). Or, la TB est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une urgence mondiale avec notification en 2011 de 8,7 millions de nouveaux cas de TB (incidence moyenne = 125/100 000 habitants, 59 % en Asie, 29 % en Afrique) [1]. Ainsi, après le SIDA, ce sont les biothérapies qui contribuent actuellement à l'élargissement de la carte d'intérêt de la TB. Mais l'éradication de la TB se heurte à deux problèmes que sont l'émergence de bacilles de Koch (BK) multirésistants et surtout la capacité du BK de survivre à l'état quiescent (TB latente). Il est donc important d'instituer une politique de dépistage et de prévention.

## Histoire naturelle de la tuberculose

Après inhalation du BK par voie respiratoire, des mécanismes de défense sont déclenchés en 3 étapes [2]. La première étape dite d'immunité innée (aspécifique et non immunogène), correspond à la phagocytose des BK par les macrophages. Les bacilles qui ne sont pas éliminés par ces premières défenses se multiplient à l'intérieur des cellules dendritiques. Ils sont conduits aux ganglions régionaux où leurs antigènes sont présentés aux lymphocytes CD<sub>4</sub><sup>+</sup> et CD<sub>8</sub><sup>+</sup> qui vont être activés. C'est la deuxième étape dite adaptative. Au cours de la troisième étape, les lymphocytes activés reviennent au site d'infection avec production d'interféron-g (INF-g), de TNF $\alpha$  et recrutement de cellules au sein du granulome qui tend à circonscrire la lésion. Le TNF $\alpha$  est une cytokine impliquée dans toutes ces étapes, mais surtout dans la formation et le maintien du granulome. La plupart des sujets infectés (90 %) hébergent durablement les BK à l'état quiescent (macrophages ou granulomes) qui sont capables de survies prolongées (plusieurs années) : c'est la tuberculose latente (TBL). Quand le système immunitaire ne parvient pas à maîtriser l'infection, les BK se multiplient dans les cellules immunitaires et le milieu extracellulaire : c'est la tuberculose maladie. On estime que 10 à 15 % des sujets adultes non immunodéprimés évoluent vers la TB maladie à partir d'une TBL. En cas d'immunodépression, ce taux est plus important. Ainsi, un test immunitaire positif ne signifie pas que des bacilles viables soient actuellement présents ou se multiplient activement chez le sujet testé.

## Les agents anti-TNF $\alpha$

Les agents anti-TNF $\alpha$  représentent la principale classe des biothérapies. Ils existent essentiellement sous deux formes [3]. Les anticorps (AC) monoclonaux qui bloquent le TNF $\alpha$  membranaire. Il s'agit soit d'AC chimériques (exemple, l'infliximab = INF) ou d'AC humanisés (exemple, l'adalimumab = ADA). Le deuxième type est un leurre du récepteur soluble (etanercept = ETA) qui bloque uniquement le TNF $\alpha$  soluble (contrairement au premier type), mais aussi la lymphotoxine. Ces 3 agents anti-TNF $\alpha$  sont les premiers commercialisés, mais la liste est en train de s'allonger avec l'avènement de nouveaux anti-TNF $\alpha$  qui risquent d'exposer aux mêmes risques (certolizumab, golimumab...). Le couplage de l'anti-TNF $\alpha$  au TNF $\alpha$  membranaire est susceptible d'induire une apoptose des monocytes/macrophages et lymphocytes T activés, conduisant ainsi à un risque de réactivation des germes à multiplication intracellulaire dont *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Ils peuvent donc être responsables d'une TB de novo lors d'un comptage récent ou d'une réactivation de TBL.

## Quel risque de tuberculose sous anti-TNF $\alpha$ ?

### Incidence de TB sous anti-TNF $\alpha$

Le signal d'alarme a été lancé en 2001 par Kaene *et al.* [4], en rapportant 70 cas de TB survenues sous INF répertoriés entre 1998 et 2001 par la FDA's AERS (*Food and Drug Association's Adverse Event Reporting System*). Parmi ces 70 cas, 67 % étaient traités pour polyarthrite rhumatoïde (PR) et 26 % pour maladie de Crohn ; et 64/70 TB sont survenues dans des pays de faible endémicité



pour la TB. L'intervalle moyen de déclaration de la maladie était de 12 semaines (1-52 semaines). La TB était extra-pulmonaire et disséminée dans 56 % et 24 % des cas respectivement. Douze décès étaient notés dont 4 directement liés à la TB. Toutes ces données vont être rapidement confirmées par un grand nombre de publications. Elles concernent essentiellement la PR et ont fait l'objet d'une revue systématique récente par Baronnet *et al.* [5]. Cette revue incluant 14 articles a permis de montrer qu'il y avait une augmentation considérable de la TB depuis l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  avec une incidence variant selon les pays d'étude de 9,3 à 449/100 000 PA (patients-année). Le risque de TB chez les patients atteints de PR non traités par anti-TNF $\alpha$  était 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale. Il était encore 2 à 4 fois plus important sous anti-TNF $\alpha$ . Au cours de la maladie de Crohn, le risque semble similaire même si l'incidence de TB chez les malades sans anti-TNF $\alpha$  n'a pas été étudiée [6-8].

### Particularités des TB sous anti-TNF $\alpha$

Toujours selon la revue systématique de Baronnet *et al.* [5], plus de la moitié des TB survenaient au cours de la première année de traitement par anti-TNF $\alpha$ , le plus souvent après la 3<sup>ème</sup> injection. La plupart des cas de TB observées étaient des réactivations de TBL extra pulmonaires dans 60 % des cas et disséminées dans 25 %. La mortalité était élevée (1fois/10) soit 10 à 20 fois supérieure à la TB commune.

### Facteurs de risque

Certains facteurs de risque associés à un plus grand risque de développer une TB sous anti-TNF $\alpha$  ont pu être identifiés d'après différents travaux, telle qu'une dose élevée d'INF > 3 mg/kg [6]. En revanche, l'association à d'autres immunosuppresseurs ne semblait pas être accompagnée de sur-risque, d'après une méta-analyse colligeant 5 études et totalisant 1 026 cas de maladie de Crohn [7]. Les autres facteurs de risque étaient l'âge, le diabète, l'insuffisance rénale [8] et surtout l'appartenance à une zone d'endémie et le type d'anti-TNF $\alpha$  utilisé. En effet, au Brésil par exemple, où l'incidence de TB dans la population générale est élevée (58/100 000 h), Nobre *et al.* [9] ont colligé entre 2005 et 2008, 21 cas de TBL parmi 157 patients traités pour rhumatismes inflammatoires, soit une fréquence de 13,4 %. Trois cas de TB étaient déclarés (1,9 %) soit un risque multiplié par 34 par rapport à la population générale. D'autre part, les anticorps monoclonaux comportent un risque de TB nettement plus élevé qu'avec le récepteur soluble. Le groupe français RATIO (Recherche sur les Anti-TNF et Infections Opportunistes) a mené une étude cas-témoins étalée sur 3 ans (2004-2007) comparant l'incidence de TB et le ratio d'incidence standardisée (RIS) selon le type d'anti-TNF $\alpha$  [10]. L'incidence globale de la TB était de 116/100 000 PA et le RIS de 12,2. Elle était nettement plus élevée pour l'ADA (215/100 000) et l'INF (187,5/100 000) que pour l'ETA (9,3/100 000). De même pour le RIS qui était de 29,3 - 18,6 et 1,8 respectivement. Ces données sont confirmées par une étude prospective anglaise avec une incidence de TB respectivement de 144, 136 et 39/100 000/PA pour l'ADA, l'INF et l'ETA en plus d'un délai moyen de survenue nettement plus court pour l'INF (5,5 mois) que pour l'ADA (18,5 mois) et l'ETA (13,5 mois) [11]. La revue systématique de Baronnet [5] notait, outre le délai plus court pour l'INF (4 mois) contre 11 mois pour l'ADA et 10 mois pour l'ETA, moins de formes extrapulmonaires pour l'ETA (49 % vs 65 % pour les anticorps monoclonaux) et moins de formes disséminées (3 % vs 25 %).

### Quel bilan de tuberculose avant anti-TNF $\alpha$ ?

L'émergence des TB a conduit les autorités sanitaires et les organismes scientifiques dans plusieurs pays du monde à établir des recommandations dans le but de diminuer le risque de TB sous anti-TNF $\alpha$ . Elles visent à rechercher et traiter une TB active et à dépister une TBL pour proposer un traitement prophylactique avant anti-TNF $\alpha$ .



## Bilan pré-thérapeutique

Les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) de 2002 et révisés en 2005 proposent comme bilan pré-thérapeutique [12] :

- Un interrogatoire détaillé à la recherche : d'une vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) et le résultat des IDR (intra-dermo réaction) anciennes à la tuberculine, la notion de contagion (antécédents familiaux, y compris dans l'enfance), la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans des pays de forte endémie), antécédents personnels et familiaux de TB ou de traitements anti-tuberculeux (médicaments, dose et durée) ;
- Examen physique à la recherche de signes de TB maladie : signes généraux, pulmonaires et extrapulmonaires ;
- Radiographie pulmonaire : en cas d'images évocatrices de séquelles de TB, un avis pneumologique avec discussion d'un scanner thoracique complémentaire, parfois fibroscopie bronchique ;
- Une IDR à la tuberculine de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique dérivé), soit 5 unités de tuberculine liquide (nouvelle spécialité Tubertest®), avec lecture de la zone d'induration en millimètre entre la 48<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure. Le seuil de positivité est de 5 mm, en dessous de 5 mm elle est considérée négative ;
- Si IDR phlycténulaire : recherche de BK par crachats ou tubage 3 jours de suite.

## Sujets à risque de réactivation

Sont considérés à risque, les :

- Sujets ayant eu une primo-infection non traitée ;
- Sujets ayant fait une TB dans le passé ou ayant des séquelles radiologiques sans certitude d'un traitement correct (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 patient ayant développé une TB pulmonaire ;
- Sujets ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de TB active et n'ayant jamais reçu de traitement ;
- Sujets provenant de zones de forte endémie (soumis à une vigilance particulière).

Les recommandations américaines diffèrent par la définition des sujets à risque [13]. Elles incluent le personnel d'établissement de santé, les prisonniers et les personnels des prisons, les sujets sans domicile fixe, les toxicomanes et les sujets travaillant au contact de migrants. Dans les recommandations anglaises de la BTS (British Thoracic Society) [14], le dépistage se base et se discute essentiellement sur la radio de thorax. Si celle-ci est normale, et si le malade n'est pas sous immunosuppresseur, on pratique une IDR dont le résultat doit être interprété en fonction de la présence ou non et de l'ancienneté d'un vaccin par le BCG. Si la radio de thorax est normale et le malade sous immunosuppresseur, la décision doit être faite après estimation du risque individuel de TB et du risque de toxicité hépatique (selon un tableau préétabli). Si le risque de TB est supérieur au risque d'hépatotoxicité, une chimioprophylaxie est indiquée. Si le risque de toxicité hépatique est supérieur au risque de TB : surveillance sans chimioprophylaxie.

## Limites des recommandations

### Problèmes d'interprétation de l'IDR

Ces recommandations présentent certaines limites liées essentiellement aux problèmes d'interprétation de l'IDR. On rappelle que l'injection de tuberculine PPD (0,1 ml) se fait par voie intradermique sur la face antérieure de l'avant-bras avec une lecture après 48-72 heures mesurant l'induration avec présence ou non de phlyctène. Elle étudie l'hypersensibilité retardée (lymphocytes CD4+). Il existe donc une certaine variabilité inter-observateur (subjectivité). La sensibilité dépend du seuil d'induration et sa spécificité est médiocre avec possibilité de faux positifs en cas de vaccination par le BCG inférieure à 10 ans et en cas d'infection par un *Mycobacterium* non tuberculeux. Des faux négatifs sont fréquents en cas d'immunodépression avec nécessité pour certains de recours à un second test (après 7-10 j, dose double) pour obtenir un effet booster (amplification de la réponse) [2]. Cette méthode est recommandée en Espagne ; elle permettrait de gagner 8-14 % de diagnostic de TBL [in 7]. Enfin, des cas de TB sous anti- $\alpha$  ont été notés avec IDR négative.



### Les tests de relargage de l'interféron- $\gamma$ (IGRA)

Le manque de spécificité de l'IDR a donc posé la question des tests de relargage de l'interféron  $\gamma$  : IGRA (Interferon-Gamma Release Assays). Comme l'IDR, ce sont des tests d'immunisation et non d'infection, mais ils explorent des antigènes différents de l'IDR [2]. Ils testent la réactivité des lymphocytes T du sang périphérique (ex vivo) à 3 antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT6, CFP10, TB7.7) après 16 à 24 heures d'incubation. La validation du test se fait par un test témoin négatif (tube sans antigène) et un test témoin positif (tube avec mitogène stimulant spécifique l'INF $\gamma$ ) ; si ce témoin est négatif, le résultat est rendu indéterminé. Deux tests IGRA sont actuellement disponibles. Le Quantiferon-TB Gold IT<sup>®</sup> (Cellestis, Australia) mesure, grâce à une technique ELISA, l'INF $\gamma$  relargué dans le plasma par les cellules mononuclées d'un échantillon de sang total. Le taux d'INF $\gamma$  est exprimé en ng/ml, le seuil de positivité est de 0,35. Le T-Spot.TB<sup>®</sup> (Oxford Immunotec, Royaume-Uni) nécessite un laboratoire d'immunologie et quantifie l'INF $\gamma$  par la technique ELISpot dans le surnageant de culture des cellules mononuclées isolées. Le taux d'INF $\gamma$  est exprimé en « spots », avec un seuil de positivité de 6 spots/10<sup>6</sup> cellules.

### Comparaison des performances de l'IDR et des IGRA

La sensibilité et la spécificité de l'IDR et des tests IGRA ont été largement étudiées [15]. Deux méta-analyses et une revue systématique ont été récemment publiées [16-18]. La sensibilité était déterminée chez des patients avec une TB confirmée bactériologiquement. Globalement, la sensibilité des IGRA variaient de 70 % à 90 % en fonction du test utilisé. La sensibilité de l'IDR était de 77 %. Cependant, le diamètre d'induration de l'IDR considéré était de 5 mm, 10 mm ou 15 mm. Si on considère seulement les études évaluant un diamètre de 5 mm, la sensibilité de l'IDR n'est que de 69 % et celle des IGRA de 79 % à 84 % [15]. Ainsi, les tests IGRA sont plus sensibles que l'IDR pour le diagnostic de TB (Tableau 1). Ils sont également plus spécifiques et ne présentent pas de réaction croisée avec le BCG ou une infection par un M. non tuberculeux. En effet, la spécificité des tests IGRA était de 96 % et 99% en présence et en absence de BCG respectivement, et celle de l'IDR de 59% seulement en cas de vaccination antérieure par le BCG *versus* 97 % en son absence (Tableau 2). Il faut noter, cependant, que la spécificité était déterminée dans des régions de faible endémicité pour la TB et qu'il n'existe pas de « *gold standard* » pour le diagnostic de TBL. La majorité des études se basaient sur la notion de facteurs de risque de TBL d'après l'anamnèse ainsi que les données de la radiographie pulmonaire [19].

Tableau 1. Comparaison de la sensibilité de l'IDR et des IGRA au cours de la tuberculose.

	IGRA	IDR	
		5 mm	10 mm
Sensibilité	79-84	69	90

IGRA : Interferon-Gamma Release Assays, IDR : intradermoréaction.

Tableau 2. Comparaison de la spécificité de l'IDR et des IGRA au cours de la tuberculose.

	IGRA		IDR	
	BCG (+)	BCG (-)	BCG (+)	BCG (-)
Spécificité (%)	96	99	59	97

IGRA : Interferon-Gamma Release Assays, IDR : intradermoréaction, BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

### Evaluation des IGRA versus IDR

Dans une étude rétrospective observationnelle américaine, la performance du Quantiferon-TB Gold a été testée chez 340 cas de maladies inflammatoires du colon [20]. Au total, 518 tests IGRA (soit avant soit en cours de traitement par anti-TNF $\alpha$ ) ont été pratiqués et 85 IDR. Les résultats des tests IGRA (positifs, négatifs ou indéterminés) n'étaient pas statistiquement différents chez les malades sous immunosuppresseurs (n=136) et les malades sans immunosuppresseurs (n=204) ; de même pour les patients sous anti-TNF $\alpha$  (n=198) ou non (n=142). Les auteurs concluent que les tests IGRA n'étaient pas affectés par l'immunodépression. Ils présentaient par ailleurs une faible concordance avec l'IDR. Dans la mise au point de Lioté et al. [19], la valeur ajoutée des IGRA par rapport à l'IDR pour détecter une TBL a été étudiée par une quinzaine d'études



transversales colligeant près de 2 000 patients. Elles montraient que les IGRA étaient 2 fois plus souvent positifs en moyenne que l'IDR. Cette revue rapporte également l'impact de la décision de prophylaxie basée uniquement sur le résultat des IGRA selon deux études longitudinales totalisant 150 patients. Chez les 17 patients parmi eux, ayant une IDR positive et des tests IGRA négatifs, aucune TB n'a été notée après un recul de 1 à 2 ans et sans aucune prophylaxie. Ces données sont retrouvées par Mariette *et al.* [21] qui démontrent également que les tests IGRA permettaient de diviser par deux les malades candidats à un traitement prophylactique. Dans cette étude française, 369 patients ont été dépistés pour une TBL avant mise sous anti-TNF $\alpha$  à la fois par l'IDR et les 2 tests sanguins spécifiques. Cent trente-huit patients (34,9 %) avaient une IDR positive et seulement 66 (16,7 %) un test sanguin spécifique positif ( $p < 0,0001$ ). Cent-vingt-deux patients (30,8 %) avaient des résultats discordants entre l'IDR et les tests sanguins. Seuls les patients ayant un test IGRA positif, avaient reçu une antibioprophylaxie sans développer de TB après un suivi d'un an.

### Limites des tests IGRA

Les tests sanguins semblent performants pour le dépistage de TBL, mais présentent quand même quelques limites ; notamment parce qu'ils ne peuvent pas faire la différence entre TB active et TBL, d'autant plus qu'il n'existe pas de gold standard pour évaluer la TBL [2]. Ils posent également le problème d'interprétation des résultats indéterminés. D'autre part, un test sanguin pratiqué après une IDR risque d'être faussement amplifié par la tuberculine injectée (effet booster) ; et certains auteurs recommandent de ne pas pratiquer les tests sanguins à partir du 3<sup>ème</sup> jour et jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois après une IDR [22]. Enfin, actuellement les tests sanguins coûtent environ 5 fois le prix d'une IDR (140 \$ vs 30 \$) et ne sont pas remboursables. Mais on peut penser qu'ils permettraient de diminuer également le nombre de patients à traiter. D'ailleurs, une évaluation coût-efficacité a été calculée au Japon selon un modèle en simulation d'une cohorte de 1 000 patients atteints de PR avant anti-TNF $\alpha$  qui est en faveur des tests sanguins aussi bien chez les populations non vaccinées que vaccinées par le BCG. Toutefois, l'IDR devenait plus rentable quand l'incidence attendue de TB décroissait [in 2].

### Nouvelles recommandations

La question de la place des IGRA dans le bilan d'une TBL ne semble pas encore résolue même si plusieurs pays ont opté pour 3 types d'approches, parfois multiples en fonction des groupes à risque, parfois spécifiques à la mise sous anti-TNF $\alpha$ . Il s'agit soit de remplacer l'IDR par l'IGRA (Allemagne, Suède...), soit d'utiliser l'IDR ou l'IGRA au même titre (Etats-Unis, France...) soit de pratiquer d'abord l'IDR, puis de compléter par l'IGRA si l'IDR est douteuse (Canada, Espagne...) [23]. Il est à noter par ailleurs, que la Société Européenne des Maladies Respiratoires suggère de ne pas pratiquer l'IDR en cas de vaccination par le BCG mais plutôt l'IGRA [24]. Le consensus ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) de 2009 recommande en plus, de compléter l'IDR par un test IGRA et mentionne que l'intérêt d'une seconde IDR (1-8 sem) peut être envisagé en cas d'immunosuppression [25].

## Quel traitement de la tuberculose sous anti-TNF $\alpha$

### Traitement de la tuberculose patente

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 [12], les sujets suspects de TB active doivent bénéficier d'un bilan diagnostique complet, ainsi que d'un traitement anti-tuberculeux complet. Il comporte une quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois. Ce traitement est poursuivi par une bithérapie : rifampicine + isoniazide pendant 4 à 10 mois selon la localisation. En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre



l'anti-TNF $\alpha$  avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNF $\alpha$  est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai supérieur ou égal à deux mois de traitement antituberculeux, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK).

Les dernières recommandations de l'OMS [26] préconisent des traitements combinés avec une codification normalisée des schémas thérapeutiques antituberculeux. À chaque médicament antituberculeux correspond une abréviation : (H) Isoniazide, (R) Rifampicine, (Z) Pyrazinamide, (E) Ethambutol, (S) Streptomycine. Un schéma thérapeutique courant s'écrit de la manière suivante : 2(HRZE)/4(HR) : le chiffre précédant les lettres désigne la durée de la phase en mois. Dans ce cas, la phase initiale a une durée de deux mois et la phase d'entretien, ou de continuation, dure quatre mois. Ces associations comportent des doses fixes de médicaments dont la posologie dépend du poids du patient.

### Prophylaxie des sujets à risque (TBL)

L'Afssaps en 2005 [12], avait proposé 3 schémas de prophylaxie des sujets à risque de TBL :

- Isoniazide (4 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j), pendant 3 mois ;
- Isoniazide seul (5 mg/kg/j), pendant 9 mois en cas de toxicité hépatique ou sujet âgé ou cirrhotique ;
- Rifampicine (10 mg/kg/j) + pyrazinamide (20 mg/kg/j) en une prise pendant 2 mois, en cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide. Cette association nécessite une surveillance stricte des transaminases et doit être évitée en cas d'hépatopathie ou d'alcoolisme à cause de sa toxicité hépatique majeure.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première cure d'anti-TNF $\alpha$ .

En fait, dans une mise au point très récente du groupe tuberculose de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) [27], de nouvelles recommandations sont proposées pour le traitement des infections tuberculeuses latentes :

- La monothérapie : isoniazide seul (5 mg/kg/j), pendant 6 ou 9 mois. Le schéma de 9 mois étant le mieux validé. Il permet de diminuer de 60 à 90 % le passage d'une TBL à une TB maladie, avec une hépatotoxicité faible : 0,1 à 1,8 % chez le sujet sain, un peu plus élevée avant anti-TNF $\alpha$  : 4 à 13 %. Cette monothérapie ne semble pas induire l'émergence de BK résistants sous réserve d'éliminer auparavant une TB active. Cependant, c'est un traitement long qui risque de conduire à une mauvaise adhésion (observance = 60 à 70 %) ;
- La bithérapie : isoniazide-rifampicine. Elle semble moins bien validée que la monothérapie par l'isoniazide (efficacité semble similaire à l'isoniazide, mais avec un moindre niveau de preuve) et expose aux effets secondaires de la rifampicine. Cependant, l'observance semble meilleure (traitement plus court), et la résistance potentiellement moindre ;
- La monothérapie par la rifampicine pendant 4 mois, semble efficace, mais peu de travaux sont dédiés à cette association. Le risque d'émergence de BK résistants à la rifampicine la fait réserver aux sujets au contact de patients résistants à l'isoniazide ou en cas de maladie hépatique sévère. En France, on lui préfère l'association rifampicine-éthambutol pendant 3 mois. La bithérapie : isoniazide-pyrazinamide est abandonnée à cause de sa toxicité hépatique potentiellement grave.

## Quel résultat du dépistage et de la prévention des TB avant anti-TNF $\alpha$ ?

### Impact de ces stratégies sur l'incidence de tuberculose

Ces recommandations ont fait la preuve de leur efficacité en ramenant les taux d'incidences de TB sous traitement anti-TNF $\alpha$  chez des malades atteints de PR aux taux antérieurs à leur prescription [19] (Tableau 3). Ainsi, aux USA, l'incidence de TB sous anti-TNF $\alpha$  était passée de 24,5/100 000 PA à 6,2/100 000 PA (comparable à la population générale et à la PR sans anti-TNF $\alpha$ ). De même en Espagne, cette incidence était passée de 522/100 000 PA à 117/100 000 PA après application des recommandations.

**Tableau 3. Incidence de tuberculose sous anti-TNF $\alpha$ . Impact des recommandations, d'après Lioté et al. [19]**

	<b>USA</b>	<b>Espagne</b>
Population générale	6,2	25
PR	6,2	110
PR + anti-TNF $\alpha$ . o	24,5	522
PR + anti-TNF $\alpha$ . + recommandations o	6,2	117

**PR** : polyarthrite rhumatoïde

## Limites des recommandations

### Défaut d'application

Les stratégies de dépistage et de prévention ne sont pas toujours bien suivies. En Espagne, sur 5 198 patients traités par anti-TNF $\alpha$ , les recommandations n'étaient appliquées que chez 2 655 (51 %) avec survenue de 15 TB [28]. Aux USA, entre 1998 et 2010, 287 patients atteints de maladie de Crohn ont été traités par anti-TNF $\alpha$ . Seuls 187 (65 %) ont bénéficié du dépistage de TBL [29]. Il a été remarqué, cependant, dans cette dernière étude une augmentation régulière du taux d'application des recommandations qui était passé de 20 % seulement en 2002 à 80 % en 2010.

### Protection insuffisante

Les recommandations actuelles n'offrent pas encore la sécurité totale. Deux cas de TB sont survenus malgré la bonne observance du traitement dans l'étude de Gomez et al. [28]. Par ailleurs, Miehsler et al. [7], dans leur revue générale, notaient que la chimioprophylaxie par isoniazide pendant 6 mois n'était efficace que dans 60 % des cas, et celle de la bithérapie (isoniazide + rifampicine pendant 3 mois) dans 50 % seulement.

### Syndrome de restauration immunitaire

Après arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ , on peut assister à l'aggravation paradoxale d'une TB survenue sous anti-TNF $\alpha$  [30]. Ce phénomène connu sous le nom IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) est surtout décrit avec l'infection VIH après restauration de l'immunité par les anti-rétroviraux. Cette aggravation serait due paradoxalement à l'arrêt de l'immunosuppression induite par l'anti-TNF $\alpha$  avec réapparition d'une forte réponse anti-tuberculinique. Elle apparaît en moyenne 12 semaines après l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ . Dans certains cas, la menace du pronostic vital a conduit à la reprise de l'anti-TNF $\alpha$ .

### Toxicité hépatique des antituberculeux

L'isoniazide semble moins bien toléré en cas de traitement par anti-TNF $\alpha$  [27]. Dans une étude systématique rétrospective française, portant sur 1028 patients traités par anti-TNF $\alpha$  entre 2002 et 2007, 216 (21,1 %) ont reçu l'association : isoniazide-rifampicine. Sur les 93 dossiers exploitables, 17 ont présenté une hépatotoxicité, soit 18,2 %, mais un seul patient a présenté des transaminases > 10 fois la normale [31].

## Comment optimiser les stratégies de dépistage et de prévention ?

Afin d'optimiser les résultats du dépistage et de la prévention, on pourrait proposer de moduler la prophylaxie en fonction du type d'agent anti-TNF $\alpha$  prescrit et du risque hépatique. Une surveillance régulière des patients traités est également nécessaire étant donné la possibilité de TB de novo sous traitement et même après arrêt de celui-ci ; mais les moyens (IDR ou IGRA?) et le rythme de cette surveillance restent à préciser. Enfin, de nouveaux tests basés sur la détection de protéines induites par l'interféron lymphocytaire sont à l'étude.





## Conclusion

Le traitement par les anti-TNF $\alpha$  expose à un risque élevé de réactivation d'une TBL. Les recommandations concernant le dépistage et la prévention de cette réactivation avant tout traitement sont efficaces et doivent donc être rigoureusement appliquées. Cependant, elles restent encore insuffisantes, puisqu'il n'existe pas de « *gold standard* » diagnostique pour la TBL. Ainsi, la notion d'appartenance à une zone d'endémie et d'exposition au risque, requièrent une importance supérieure aux tests immunologiques. Par ailleurs, la vigilance et la surveillance doivent être maintenues pendant et après l'anti-TNF $\alpha$ . Enfin, les recommandations doivent être régulièrement réévaluées en fonction des nouvelles données particulières aux différentes régions.

## Références

1. WHO. Global tuberculosis report 2012. [http://apps.who.int/iris/biststream/10665/75938/1/1/97892241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/biststream/10665/75938/1/1/97892241564502_eng.pdf)
2. Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). *Rev Mal Respir* 2012;29:277-318.
3. Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, raychaudhuri, Wehrli LN, Ono Y et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis. A comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2013;44(2):121-40.doi 10.1007/Ls12016-012-8301-7.
4. Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman W et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis a-neutralizing agent. *N Engl J* 2001;345(15):1098-104.
5. Baronnet L, Barnette T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Shaeverbeke T. Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue systématique de la littérature. Rev Rhum* 2011;78:140-6.
6. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Voselsang H, Knoflach Pkaser A et al. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab on inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010;4:221-56.
7. Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1100-10.
8. Winthrop K, Baxter R, Liu L, Varley C, Curtis J, Baddley J et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1 37-42.
9. Nobre CA, Monteiro Callado MR, Costa Lima JR, Poti Gomes KW, Mesquita Martiniano GV, Pinto Viera W. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients. *Rheumatol Int* 2012;32:2769-75.
10. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1884-94.
11. Dixon W G, Hyrich K L, Watson K D, Lunt M, Galloway J, Ustiaowski A et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
12. Afssaps. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ . Juillet 2005. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
13. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Supp II):ii62-ii63.
14. BTS recommandations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60(10):800-5.
15. Mrozek N, Pereira B, Soubrier M, Goudron F, Laurichesse H. Screening of tuberculosis before biologics. *Med Mal Infect* 2012;42:1-4.
16. Pai M, Zwering A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection : an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
17. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Res Soc* 2011;37:88-99.
18. Chang KC, Leung CC. Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios. *Thorax* 2010;65:271-6.
19. Lioté H, Lioté F. Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF : le point. *Rev Rhum* 2011;78:116-121.
20. Qumseya BJ, Ananthkrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadvornova Y et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:77-83.
21. Mariette X, Lioté F, Goupille P, Flipo R, Combe B, Tubach F et al. Le remplacement de l'intradermoréaction (IDR)



- à la tuberculine par les tests sanguins spécifiques permet de diviser par deux la fréquence de la tuberculose (TB) latente. Résultats de l'étude ETAT chez 369 patients avant mise sous anti-TNF. *Rev Rhum* 2010;77:A37-8.
22. Van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability on interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One* 2009;4(12):e8517.
23. Pai M, Minion J, Sohn H, Zwerling A, Perkins MD. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med* 2009;30(4):701-16. viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.08.016.
24. Solovic I, Sester M, Gomeiz-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36(5):1185-206.
25. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory Bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009;3:47-91.
26. Treatment of tuberculosis, Guidelines: Fourth Edition. World Health Organization (WHO) 2010.
27. Fraisse P, Groupe tuberculose de la SPLF. Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Respir* 2012;29:579-600.
28. 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.
29. Vaughn BP, Doherty GA, Gautam S, Moss AC, Cheifetz A. Screening for tuberculosis and hepatitis B prior to the initiation of anti-tumor necrosis therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(6):1057-63.
30. Rivoizy C, Amrouche L, Carcelain G, Sérénis D, Bourgarit A. Aggravation paradoxale d'une tuberculose après arrêt des anti-TNF $\alpha$  : attention à la restauration immunitaire. *Rev Rhum* 2011;78:286-8.
31. Bray MG, Poulain C, Dougados M, Gossec L. Fréquence de prescription et tolérance du traitement anti-tuberculeux effectué selon les recommandations nationales pour prévenir le risque de tuberculose induite par un traitement anti-TNF $\alpha$ . *Rev Rhum* 2010;77:161-8.

**Liens d'intérêt : aucun**