



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une tuberculose ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de tuberculose ?

Une augmentation de la prévalence des tuberculoses a été observée chez les patients souffrant de PR traités par anti-TNF $\alpha$  (1, 2).

Selon les recommandations de l'AFSSAPS (3, 4), et sachant que la vaccination anti-tuberculeuse a été obligatoire en France, le bilan préalable à l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  afin de dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active doit comporter :

- 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 contagio (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée,
  - traitements anti-tuberculeux antérieurs en sachant que les traitements anti-tuberculeux instaurés avant 1970 étaient insuffisants.
- un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie
- une radiographie pulmonaire
  - en cas d'images évocatrices de séquelles tuberculeuses sur la radiographie pulmonaire, un avis pneumologique avec discussion du scanner thoracique complémentaire, parfois d'une fibroscopie bronchique, pourra être demandé
- une IDR à la tuberculine doit être réalisée avec 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide, avec lecture de la zone d'induration en millimètres à la 72<sup>ème</sup> heure (5). Le seuil de positivité est de 5 millimètres, chez nos patients immunodéprimés.
  - en dessous de 5 millimètres, l'IDR est considérée comme négative.
  - pour une induration de plus de 5 mm, les recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2005 considèrent que le patient est à risque de tuberculose latente, et doit bénéficier d'un traitement anti-tuberculeux préventif avant mise sous anti-TNF $\alpha$  s'il n'a jamais reçu de traitement efficace et ceci après avoir éliminé une tuberculose active.
  - en cas d'IDR à la tuberculine phlycténulaire, une recherche systématique du bacille de Koch dans les crachats ou les tubages sera demandée 3 jours de suite.
- La HAS a proposé depuis 2006 de détecter la tuberculose latente avec des tests sanguins spécifiques (QuantiFERON-Gold<sup>®</sup> et T-SPOT-TB<sup>®</sup>) en remplacement de l'IDR.

En fonction des résultats de ces examens (absence de tuberculose, tuberculose latente, tuberculose active), différents schémas thérapeutiques sont proposés :

- En l'absence de tuberculose latente ou active, le traitement anti-TNF $\alpha$  peut être débuté.

- En cas de tuberculose latente, c'est-à-dire :

- les sujets ayant eu une primo-infection non traitée,

- ou les 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-TNF $\alpha$  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.

- Les tests sanguins spécifiques (QuantiFERON-Gold® et T-SPOT-TB®) permettant de détecter des lymphocytes T spécifiques du BK sécrétant de l'interféron gamma sont disponibles depuis 2006 et déjà proposés par la HAS depuis 2006 (6) pour détecter la tuberculose latente chez les patients immunodéprimés.

- Un malade avec un antécédent de tuberculose correctement traitée n'est pas considéré comme étant à risque et ne justifie pas d'une prophylaxie ;
- En cas de tuberculose active, il est recommandé de prescrire un traitement complet de la maladie :
  - quadrithérapie associant : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j + ethambutol 20 mg/kg/j + pyrazinamide 30 mg/kg/j pendant 2 mois puis Rifinah® 2 cp/j. La durée totale du traitement est fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois. En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$  avant la fin du traitement antituberculeux. Si l'intérêt clinique de l'anti-TNF $\alpha$  est considéré comme majeur, le délai avant traitement sera d'au moins 2 mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches du BK).

Des recommandations différentes de celles de l'AFSSAPS, prenant en compte les données épidémiologiques locales, ont été édictées dans d'autres pays (7).

#### Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une tuberculose :

- asthénie,
- amaigrissement,
- fièvre,
- toux,
- dyspnée, hémoptysie,
- signes d'appel locaux (selon l'organe),
- sueurs.

Dans plus de la moitié des cas, il s'agit de tuberculoses extra-pulmonaires dont le diagnostic peut être difficile.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'une tuberculose sous anti-TNF $\alpha$

Le diagnostic de tuberculose sera posé à l'aide des examens suivants :

- recherche de BAAR sur l'examen des crachats ou tubages, 3 jours consécutifs,
- IDR à la tuberculine (un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif dans des pathologies auto-immunes comme la PR),
- radiographie pulmonaire  $\pm$  scanner thoracique,
- autres examens et prélèvements bactériologiques orientés selon les manifestations cliniques.

La découverte d'une tuberculose active justifie :

- l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ ,

- La durée totale du traitement est fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois.
  - quadrithérapie associant : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j + ethambutol 20 mg/kg/j + pyrazinamide 30 mg/kg/j pendant 2 mois puis Rifinah® 2 cp/j. La durée totale du traitement est fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois.
  - tuberculose pulmonaire : 6 mois,
  - tuberculose disséminée ou ganglionnaire : 9 à 12 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable),
  - tuberculose osseuse ou neuroméningée : au moins 12 à 18 mois,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ après une tuberculose active ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre un anti-TNF $\alpha$ . Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNF $\alpha$  est considéré comme majeur, selon l'AFSSAPS, le traitement anti-TNF $\alpha$  peut être repris après un délai minimal de traitement anti-tuberculeux supérieur ou égal à deux mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK). Toujours selon l'AFSSAPS, en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement anti-tuberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par anti-TNF $\alpha$ . Cependant, si la situation infectieuse est maîtrisée, une discussion collégiale multidisciplinaire avec rhumatologue, infectiologue et spécialiste de l'organe atteint est nécessaire, afin d'éviter le maintien non justifié du traitement antituberculeux.

#### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de tuberculose sous anti-TNF $\alpha$

Même si des infections primaires ont été rapportées, la plupart des cas de tuberculose observés sous anti-TNF $\alpha$  sont des réactivations de tuberculose latente.

Les résultats des déclarations spontanées à la FDA (8) et les résultats de 2 registres européens RATIO (9) et BSRBR (10), montrent que le risque de réactivation de tuberculose est plus important avec les anticorps monoclonaux qu'avec le récepteur soluble. La différence de risque est plus forte dans l'observatoire RATIO que dans le registre de la BSRBR, peut-être dû au fait que le registre de la BSRBR a commencé en 1999 avant que le dépistage systématique de la tuberculose latente soit mis en place.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer ces différences.

- Alors que les patients traités par les 3 agents anti-TNF $\alpha$  ont une réponse T mémoire centrale antituberculeuse normale et une réponse T mémoire effectrice produisant l'interféron- $\gamma$  modérément diminuées de façon identique, l'infliximab et l'adalimumab, quand ils sont rajoutés *in vitro* dans la culture, inhibent plus l'activation des lymphocytes T activés par les agents mycobactériens que l'éta nercept (11). Wallis et al

ont retrouvé des résultats similaires et ont observé que l'infliximab et l'adalimumab inhibaient significativement la production d'interferon- $\gamma$  (culture de sang total) alors qu'aucun effet n'est observé avec l'éta nercept même à concentrations supra-thérapeutiques (12).

- On observe d'autres différences entre les anticorps monoclonaux et le récepteur soluble (13) :

- l'infliximab et l'adalimumab induisent plus souvent une lyse cellulaire médiée par les anticorps que l'éta nercept. Mais cet effet de lyse cellulaire induit par les anticorps monoclonaux dépend du type cellulaire étudié,
- l'infliximab et l'adalimumab induisent une plus grande diminution de l'expression du TNF $\alpha$  membranaire que l'éta nercept, TNF $\alpha$  membranaire qui joue un rôle majeur dans la formation du granulome (11).

Cette différence d'inhibition du TNF $\alpha$  membranaire entre les deux types d'anti-TNF $\alpha$  explique probablement aussi la meilleure efficacité des anticorps monoclonaux dans la maladie de Crohn, des pathologies granulomateuses comme la sarcoïdose ou la maladie de Wegener ou même les uvéites des spondylarthropathies et peut-être le psoriasis.

L'identification du risque tuberculeux sous anti-TNF $\alpha$  a permis de développer très rapidement des stratégies de prévention. Il est utile de rappeler que, en Europe, le risque de tuberculose chez les patients avec PR sans anti-TNF $\alpha$  a été retrouvé multiplié par 4 en Espagne (14) et par 2 en Suède (15). Sous anti-TNF $\alpha$ , ce risque de tuberculose a été multiplié par 20 en 2000 et par 12 en 2001. Ce sur-risque a diminué de 83% depuis l'application du dépistage systématique (IDR < 5 mm et radiographie du thorax) et du traitement par isoniazide des tuberculoses latentes (16).

En pratique, il ne faut cependant pas baisser la garde ! L'observatoire RATIO a permis de rapporter 69 nouveaux cas de tuberculose déclarés en France sur une période de 3 ans (9). Les résultats de l'observatoire confirment la grande fréquence des formes extra-pulmonaires (55%). Mais les principaux résultats de RATIO sont les suivants :

- d'une part, le bilan recommandé par l'AFSSAPS n'a pas été suivi systématiquement (22 patients sans IDR et 13 sans radiographie du thorax). Un travail grec confirme ce suivi imparfait des recommandations que ce soit pour le dépistage ou pour le traitement prophylactique (17).
- d'autre part, 30 des patients ayant développé une tuberculose avaient une induration < 5 mm et 11 patients avaient une induration entre 5 et 10 mm au moment du bilan pré-thérapeutique. Ainsi, chez les patients ayant développé une tuberculose et ayant eu une IDR, cette dernière était négative dans 2/3 des cas, faisant discuter une vraie négativité (tuberculose *de novo*) ou une fausse négativité. Ces résultats confirment l'insuffisance de l'outil IDR pour dépister une tuberculose latente (18-20).

- Aucun cas de tuberculose n'est survenu chez un patient ayant reçu une prophylaxie correcte.

- La différence d'incidence entre récepteur soluble et anticorps monoclonaux est confirmée dans cette étude.

### Références

1. 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. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
3. <http://afssaps.sante.fr> ou <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/indtnf.htm> pour le lien direct pour les «Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ » (juillet 2005).
4. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/tnf.htm> pour le lien direct pour «Le point sur les anti-TNF $\alpha$  et la tuberculose» (juin 2006).
5. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.
6. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_detection\\_de\\_linterferon-gamma.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf).
7. 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-alpha treatment. *Thorax* 2005;60(10):800-5.
8. FDA meeting March 2003: Update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis. part II: CHF, Infection and other safety issues.
9. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis receptor therapy. The three-years prospective French research axed on tolerance of biotherapy registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
10. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, *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.
11. Hamdi H, Mariette X, Godot V, *et al.* Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Research Ther* 2006;8:R114.
12. Saliu O, Sofer C, Stein DS, *et al.* Tumor necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486-92.
13. Furst DE, Wallis R, Broder M, *et al.* Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Sem Arthritis Rheum* 2006;36:159-67.
14. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo, *et al.* Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1436-9.
15. Askling J, Forged CM, Brandt L, *et al.* Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
16. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde, *et al.* Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
17. Sichletidis L, Settas L, Spyrtatos D, *et al.* Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-32.
18. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1035-6.

19. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, *et al.* Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:907-13.
20. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, *et al.* Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol* 2008;35:776-81.