

Tuberculose Pulmonaire Après 2 EME Injection D'induction Par Anti TNF Chez Une Patiente Atteinte De Rectocolite Hémorragique

N.Lahmidani ,I.Akoch , M.Lahlali, A.Lamine , H.Abid, M El Yousfi ,
D.Benajah, A.Ibrahimi , M.El Abkari

Service de gastroentérologie , CHU Hassan II de Fès , Faculté de Médecine et de pharmacie de Fès
Auteur correspondant : Nada Lahmidani

Résumé : *Introduction :* L'inhibition du TNF a été un progrès majeur dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques en agissant sur leur expression locale et systémique. Cependant ce traitement peut être responsable d'infections graves, en particulier, la réactivation de la tuberculose.

Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 23 ans, suivie pour une rectocolite hémorragique distale traité par infliximab après un bilan pré-immunosuppresseur négatif. L'indication était une colite aiguë grave corticorésistante. L'évolution était marquée par la survenue un mois après le traitement anti-TNF d'une tuberculose pulmonaire. Un traitement antituberculeux de 6 mois a permis la guérison. Devant le caractère sévère de sa maladie (Score sous-mayo endoscopique à 3), on a repris l'infliximab avec une évolution favorable.

Conclusion : La survenue de complications infectieuses au cours du traitement par un anti-TNF alpha ne doit pas en limiter les indications mais doit inciter à une stratégie rigoureuse de dépistage, prévention et de surveillance.

Mots clés: Rectocolite hémorragique, tuberculose, réactivation, complications du traitement.

Date of Submission: 26-06-2019

Date of acceptance: 13-07-2019

Abstract: Introduction: Inhibition of TNF has been a major advance in the treatment of chronic inflammatory diseases by acting on their local and systemic expression. However, this treatment can be responsible for serious infections, especially reactivation of tuberculosis. **Case report:** We report the case of a 23-year-old patient, followed by distal ulcerative colitis treated with infliximab after a negative pre-immunosuppressive assessment. The indication was severe acute corticosteroid colitis. The evolution was marked by the occurrence one month after anti-TNF treatment of pulmonary tuberculosis. Anti-tuberculosis treatment of 6 months allowed healing. Faced with the severe nature of his disease (sub-mayo endoscopic score at 3), the infliximab was resumed with a favorable evolution. **Conclusion:** The occurrence of infectious complications during treatment with anti-TNF alpha should not limit the indications but should encourage a rigorous strategy of screening, prevention and surveillance.

Key words: ulcerative colitis, tuberculosis, complications of therapy.

Date of Submission: 26-06-2019

Date of acceptance: 13-07-2019

I. Introduction

Le traitement de la maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) a changé radicalement au cours de la dernière décennie après l'introduction de la thérapie biologique. A l'heure actuelle, il existe deux agents anti-facteurs de nécroses tumorales prouvés pour le traitement à la fois de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH) : L'infliximab et d'adalimumab [1,2]. Le Golimumab est un autre anti-TNF α qui a prouvé son efficacité uniquement pour la RCH. Il existe une utilisation croissante de ces agents, avec un risque accru des infections opportunistes [1].

Les mycobactéries et les autres infections granulomateuses sont séquestrées dans des granulomes, et puisque l'anti-TNF α est nécessaire pour la maintenance continue de ce granulome, le risque de la réactivation d'une infection tuberculeuse latente (IBL) est significativement élevée chez les patients recevant les anti-TNF α [2].

Donc, avant de débiter un traitement par un anti-TNF α , il est recommandé d'évaluer pour chaque patient le risque d'une IBL ou active, et cela consiste à réaliser un interrogatoire bien détaillé à la recherche des

signes d'imprégnation tuberculeuses, une radiographie pulmonaire et une intradermo-réaction de tuberculine (IDR)

Une étude [3] a évalué l'incidence de la tuberculose active, elle a démontré qu'il existe un risque élevé de la développer chez les patients MICI par rapport à la population générale.

Nous avons récemment observé une nouvelle patiente qui a développé une tuberculose sous anti-TNF α malgré un dépistage initial négatif après 2 injections d'induction à 1 semaine d'intervalle.

Observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans, diagnostiquée pour une RCH distale de sévérité légère le mois 11/2016. La patiente a été initialement traitée par la méosalazine orale et lavement. Par la suite, en raison d'une RCH réfractaire, la combothérapie a été proposée en 2017. Après un interrogatoire approfondi, elle n'avait pas des signes d'imprégnation tuberculeuse, l'IDR, les 3 BK crachats, la radiographie du thorax et les sérologies virales ont été négatives.

En cours d'évolution de la maladie, une aplasie médullaire d'origine médicamenteuse s'est révélée. La patiente a été hospitalisée, mise sous facteurs de croissance granulocytaire (Neupogène), avec une bonne évolution clinico-biologique.

Elle a été hospitalisée le mois 05/2018 pour une colite aigue grave, avec des signes de gravité endoscopiques. La patiente a été mise sous schéma de Truelove and witts. A J+3 de la corticothérapie injectable, elle a ascensionnée ses nombres de selles avec présence des rectorragies de grande abondance. On a décidé de mettre la patiente sous traitement de 2^{ème} lignée à base d'infliximab. Elle a reçu la S0 d'injection. L'évolution était marquée par la persistance des selles et des rectorragies. La décision de la réunion de la concertation multidisciplinaire était de faire une deuxième induction à S1 par infliximab. Malgré cette deuxième injection et devant une réponse partielle, la patiente a été opérée avec colectomie subtotale avec une double stomie.

A j+20 du post-opératoire soit 4 semaines après la prise de l'anti-TNF α , elle a présenté un tableau de céphalées, une fièvre, une anorexie et des sueurs nocturnes. Le bilan infectieux était en faveur d'un syndrome inflammatoire (Une hyperleucocytose à 14000 éléments/mm³, et une CRP à 90). La radiographie du thorax a objectivé une caverne tuberculeuse apicale droite. Devant son tableau, on a demandé un bilan phytisiologique qui est revenu positif. (3 BK crachats positifs, IDR à la tuberculine 20 mm). La patiente a été mise sous schéma anti bacillaires à base d'une quadrithérapie pendant 2 mois (RHZE) puis le relai à une bithérapie (RH) pendant 4 mois. L'endoscopie de contrôle a objectivé la présence au niveau du rectum d'une muqueuse érythémateuse et congestive, avec siège des ulcérations superficielles par endroit (Score sous-Mayo endoscopique à 3), avec présence à 18 cm de la marge anale d'un rétrécissement régulier infranchissable.

On a pu reprendre l'infliximab par la suite vu la sévérité de l'atteinte rectale, à la dose de 5 mg/kg/j (un mois après le traitement antibacillaire), avec une résolution complète de ces symptômes respiratoires et intestinaux.

II. Discussion

L'apport des inhibiteurs de la cytokine TNF a été un progrès majeur dans la prise en charge de multiples maladies inflammatoires chroniques. Les premiers travaux ont été réalisés au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la MC. Ils ont été étendus ensuite au psoriasis, au rhumatisme psoriasique et à la spondylarthrite ankylosante. Les résultats ont été globalement très favorables, en particulier sur les manifestations cliniques et leurs conséquences à long terme, tel que la destruction tissulaire. Ces premiers travaux ont aussi montré une hétérogénéité de la réponse, définissant ainsi des groupes de malades répondeurs et non-répondeurs [3].

Le TNF est l'un des cytokines centrales incriminé dans la protection vis-à-vis les infections. Donc son inhibition pourrait s'associer à un risque accru des infections opportunistes, y compris la TB.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de MICI et du rôle du TNF dans la réponse immunitaire vis-à-vis les infections permet de bien comprendre la réactivation de l'IBL.

• Rôle des lymphocytes T [3] :

Au sein du système immunitaire, les lymphocytes T ont un rôle essentiel dans la prévention vis-à-vis les infections. Tout déficit inné ou acquis de ces lymphocytes révèle une gravité particulière avec la fréquence des infections opportunistes.

Dans les années 80, les lymphocytes T ont été classés en deux groupes : D'une part, les lymphocytes Th1 qui sont responsable de la défense vis-à-vis les infections à bactéries intracellulaires (La TB essentiellement). Ces lymphocytes produisent les monocytes et l'interféron gamma (IFN γ), qui jouent un rôle central dans cette défense. Donc la protection contre les infections opportunistes nécessite un bon fonctionnement des lymphocytes Th1. Et d'autre part, il existe les lymphocytes Th2 qui contrôlent les infections à parasites.

Donc il faut suspecter des anomalies de la voie TH1 en cas de la réactivation d'une IBL.

• **Déficit TH1 et inflammation chronique [3] :**

Au cours des maladies inflammatoires chroniques, il existe un déficit de la voie TH1, avec un défaut de production de l'IFN γ . Ce déficit résulte d'un défaut d'expression des récepteurs pour l'IL12, spécifiquement de la chaîne IL-12R β 2. Ceci induit un déficit immunitaire à médiation cellulaire. La fréquence accrue des infections opportunistes dont la TB au cours des MICI est une conséquence.

Par ailleurs, le TNF a une importance majeure dans la formation des ganglions et leurs organisations, en particulier pour les centres germinatifs. Ainsi, pour un individu sain mais porteur d'une IBL, l'infection reste localisée aux granulomes dans les organes cibles : Poumons, ganglions, moelle osseuse.

Lors de l'inhibition du TNF, la structure du granulome est altérée, et les bactéries vivantes sont libérées et se diffusent rapidement dans l'organisme, ce qui explique le caractère grave et diffus de ces cas de TB.

L'incidence de la tuberculose sous anti-TNF α ?

Kaene et al [4] ont rapporté en 2001, 70 cas des patients ayant une TB. Parmi ces cas, 67 % étaient traités pour une PR, et 26 % pour une MC. L'intervalle moyen de la déclaration de la maladie était de 12 semaines. La plupart des cas de TB étaient des réactivations de TB extra-pulmonaires dans 60%, et disséminés dans 25% des cas, avec une mortalité relativement élevée. Cela contredit notre observation, pour laquelle notre patiente a développé la TB à localisation uniquement pulmonaire dans un délai de 4 semaines après la prise de l'anti-TNF α . Baronnet et al [5], a publié récemment une revue systématique qui a montré qu'il y avait une augmentation considérable de la TB chez les patients porteurs d'une PR traités par les anti-TNF α , avec une incidence variant de 9,3 à 449/100 000 patients-année.

Plusieurs facteurs du risque sont associés à un grand risque de développer une TB sous anti-TNF α , tels que : L'âge, le diabète, l'insuffisance rénale, l'appartenance à une zone d'endémie et le type de l'anti-TNF α [6].

Le dépistage d'une IBL reste un problème difficile pour les patients MICI sous anti-TNF, avec des cas récemment publiés d'une tuberculose active malgré un test de dépistage négatif [6], comme c'est le cas de notre patiente.

Les autorités sanitaires et les organismes scientifiques dans plusieurs pays du monde ont établi des recommandations dont le but de diminuer le risque de TB sous anti-TNF α . Elles visent à dépister et traiter une TB active ou une TBLafin de proposer un traitement prophylactique sous anti-TNF.

Les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en 2005 [7], ont proposé un bilan pré-thérapeutique pour dépister une tuberculose active ou latente, et cela consiste au recours à un interrogatoire approfondi [La notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine, la notion du contagé (antécédents familiaux y compris dans l'enfance), la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie.), les antécédents personnels de la tuberculose (latente ou active), la notion d'un traitement antituberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée)]. Un examen clinique (signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires). Une radiographie pulmonaire, l'IDR à la tuberculine, la recherche de BAAR sur l'examen des crachats ou de tubages pendant trois jours consécutifs.

Concernant les tests de dépistage, l'IDR à la tuberculine est considérée le test le plus ancien. Elle présente l'avantage d'être un test fonctionnel qui explore toutes les étapes de la réaction d'hypersensibilité retardée. Les inconvénients de la méthode sont connus au point que certains pays l'ont abandonnée. Dans nos populations, la vaccination antérieure par le BCG complique la conclusion.

Au cours des dernières années, les directives ont changé la position concernant le diagnostic d'une IBL. Les directives américaines [8] recommandent de remplacer l'IDR à la tuberculine par l'IFN γ , alors que les directives canadiennes et européennes [9] maintiennent l'IDR comme un test primaire et IFN γ comme un test de confirmation. Cette recommandation est basée sur la forte corrélation entre l'IDR et l'IFN γ rapportée dans différentes études. En effectuant les deux tests, la sensibilité du diagnostic de l'IBL pourrait être améliorée.

Notre patiente a développé la TB un mois après la prise des anti-TNF α , cela suggère que ce résultat peut être faussement négatif du protocole de dépistage. Cela pousse la nécessité de réviser les protocoles actuels, et utiliser des tests plus sensibles et plus spécifiques. Il a été suggéré que les nouveaux tests de dépistage basés sur l'IFN γ peuvent être utiles. Ces tests comportent un test lié à un enzyme (ELISA-Quantiféron-Tb Gold), et un dosage d'immunospot lié à un enzyme (ELISpot-TSPOT. TB), qui mesurent la concentration de l'IFN γ (ELISA) ou les cellules T qui les sécrètent (ELISpot) [10].

Une fois le diagnostic d'une IBL ou TB active est retenu, l'arrêt des anti-TNF α est justifié, et il est recommandé de déclarer à la pharmacovigilance.

La durée totale du traitement antibacillaire est en fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois. Il comporte une quadrithérapie : Rifampicine (10 mg/kg/j), Isoniazide (4 mg/kg/j), Pyrazinamide (20 mg/kg/j) et

Ethambutol (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.

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF lors d'une IBL, il est nécessaire de mettre en route une chimio prophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets présentant une tuberculose latente ou une tuberculose infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse). L'Afssaps en 2005 [7] avait proposé 3 schémas de prophylaxie:

- 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.

Quand reprendre le traitement anti-TNF après une réactivation de la tuberculose ? :

Si l'intérêt des anti-TNF est considéré majeur, le traitement anti-TNF peut être repris après un délai minimal du traitement antibacillaire supérieur ou égal à trois mois, après d'être rassurer de la normalisation complète des signes cliniques, biologiques et radiologiques, et il faut toujours évaluer le rapport bénéfice/risque avant de débiter un anti-TNF α [7].

En conclusion : Le traitement par les anti-TNF α expose à un risque élevé de réactivation d'une IBL. 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 l'IBL. Cet effet indésirable est la conséquence des effets de toute inflammation sur le système immunitaire et du rôle spécifique du TNF sur la formation et le maintien du granulome protecteur.

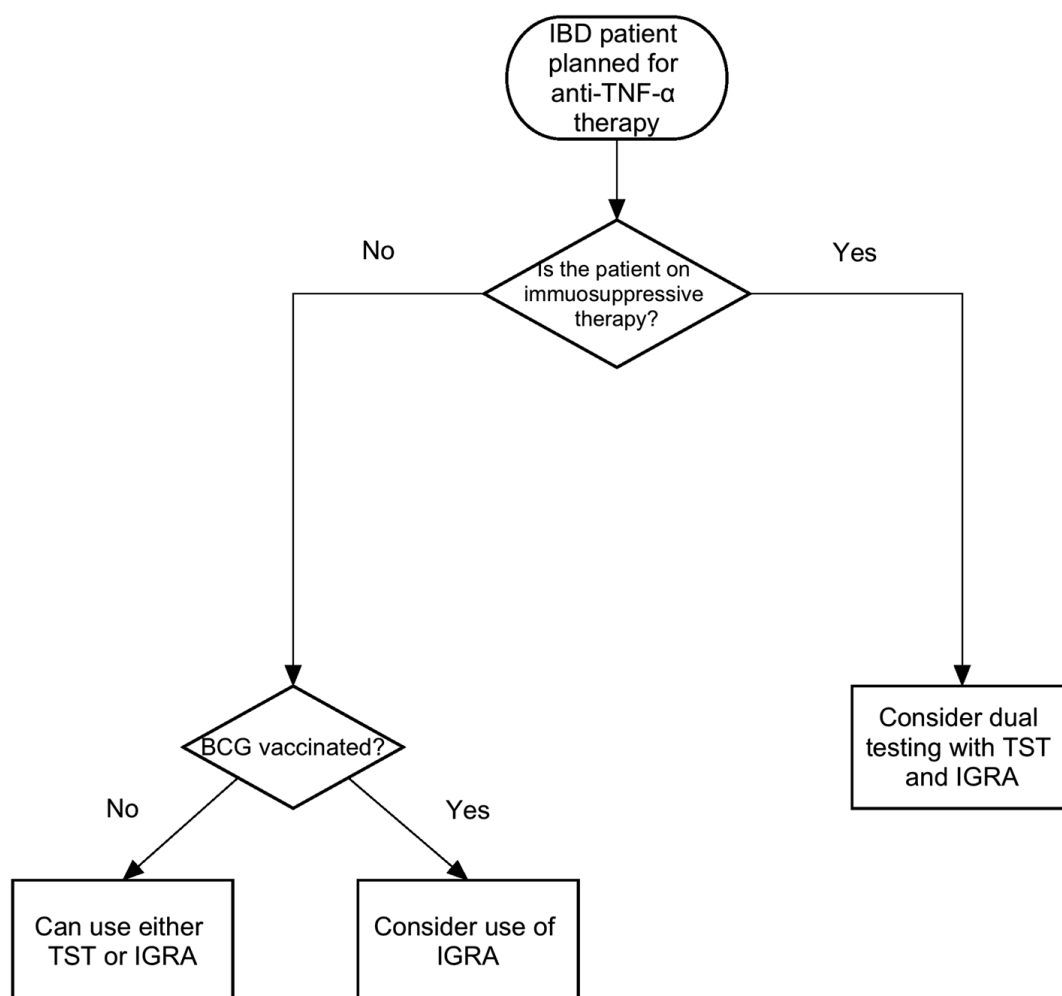


Figure : Algorithme proposé pour une IBL chez les patients MICI [11].

Référence

- [1]. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*.2008;134:929–936.
- [2]. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, et al. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*.2007; 5:1070–1075.
- [3]. Pierre MIOSSEC. Réactivation de la tuberculose au cours des traitements par inhibiteurs du TNF : compréhension et prévention. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2018, 202, nos 1-2, 321-329, séance du 20 février 2018
- [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, Barnetche 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]. Fethia Bdioui et al:Anti-TNF α et tuberculose : Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir (Tunisie). *Hegel Vol. 3 N° 2 – 2013*
- [7]. Prévention et prise en charge des tuberculeuses survenant sous anti-TNF-alpha. Recommandations nationales. Juillet 2005.
- [8]. Mazurek JH, Jereb Vernon, LoBue P, Goldberg et al: Updated guidelines for using Interferon Gamma Release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection United States, 2010 *MMWR Recomm Rep* 59 2010 125
- [9]. Interferon-gamma release assays testing versus tuberculosis skin testing for tuberculosis: A review of the clinical effectiveness and guidelines Rapid response report 2011 May 24 2011. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- [10]. Aranzazu Jauregui-Amezaga, Fanny Turon et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 7, Issue 3, April 2013, Pages 208-212, <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.012>
- [11]. Talal Al-Taweel, Matthew Strohl et al. A Study of Optimal Screening for Latent Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences* <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5178-1>.2017

N.Lahmidani ,I.Akoch . “ Tuberculose Pulmonaire Après 2 Eme Injection D'induction Par Anti TNF Chez Une Patiente Atteinte De Rectocolite Hémorragique.” *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, vol. 18, no. 7, 2019, pp 67-71.