

AntiTNF et Tuberculose

A.Fissah

Service de Pneumologie , CHU de Bab el oued

Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn

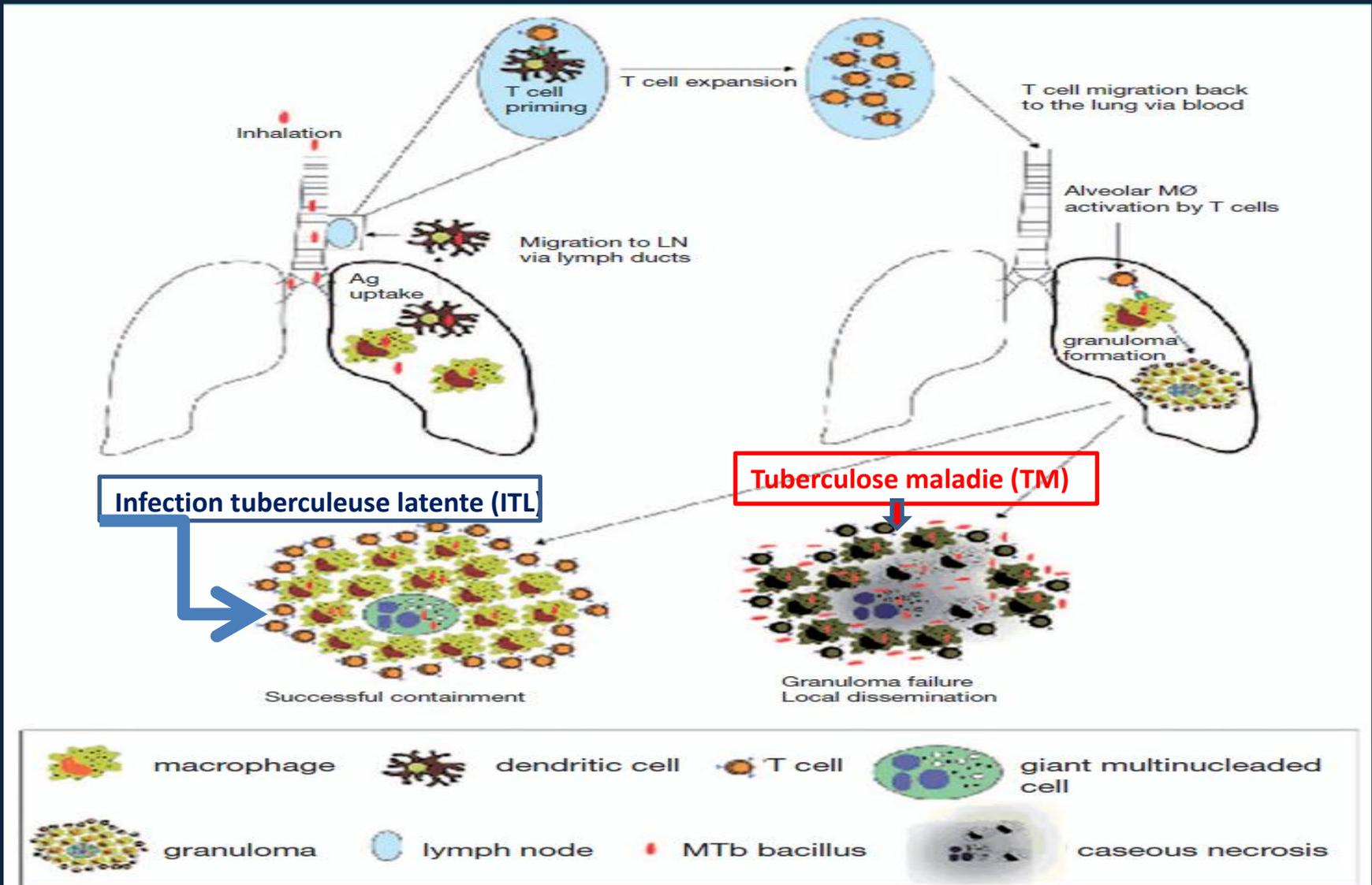
Institut Pasteur, Delly Brahim

25-26 Septembre 2013

Anti TNF et Tuberculose: Problématique

1. Comment poser le diagnostic **différentiel** entre une **maladie** tuberculeuse (TM) et une **infection** tuberculeuse latente (ITL) chez des patients immunodéprimés?
2. Quels est la **fiabilité** des **outils** diagnostiques disponibles pour la TM et ITL?
3. quelle sera la conduite **préventive** ou thérapeutique **adéquate** dans chaque éventualité?

Préambule: Rappel Phtisiogénèse*



*Hanekom . Immunological protection against tuberculosis. *S Afr Med J* 2007 ; 97 : 973-7..

Rappel Phtisiogénèse

- Conséquence du premier contact du BK avec l'organisme: **2 à 10 semaines**

☞ **Hypersensibilité (mesurable):** détection du passage de la mycobactérie dans l'organisme : IDR à la tuberculine et tests immunologiques in vitro

☞ **Immunité (imparfaite et non mesurable) :** capacité de l'organisme à **neutraliser le BK**

Réponse « innée »	Récepteurs TLR 2 et 4 ⇒ TNF α IL-12 IL-18 IL-23 IL-27, IP-10
Immunité adaptative de type « Th1 »	Lymphocytes CD4+ (IFN γ) et iNOS
Immunité adaptative de type « Th2 » et lymphocytes régulateurs	IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 TGF β TNFα high , inhibiteurs de iNOS, Lymphocytes CD4CD25R Lymphocytes régulateurs CD4 ⁺ CD25 ^{high} FOXP3 ⁺ CD45RO ⁺ CD127 ⁻
Immunité adaptative de type « Th17 »	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ⇒ polynucléaires (bactéries extracellulaires)

Définition: Maladie tuberculeuse (TM)

- Patients sous anti TNF:
 - ✓ tuberculose extra pulmonaire (TEP)+++++
 - ✓ Mortalité: $\geq 10\%$ des cas dans les pays développés
- Diagnostic: peu difficile
 - ✓ Signes cliniques: +++
 - ✓ Imagerie, endoscopies et autres examens paracliniques+
 - ✓ Examens bactériologiques++++
 - ✓ Histologie++++

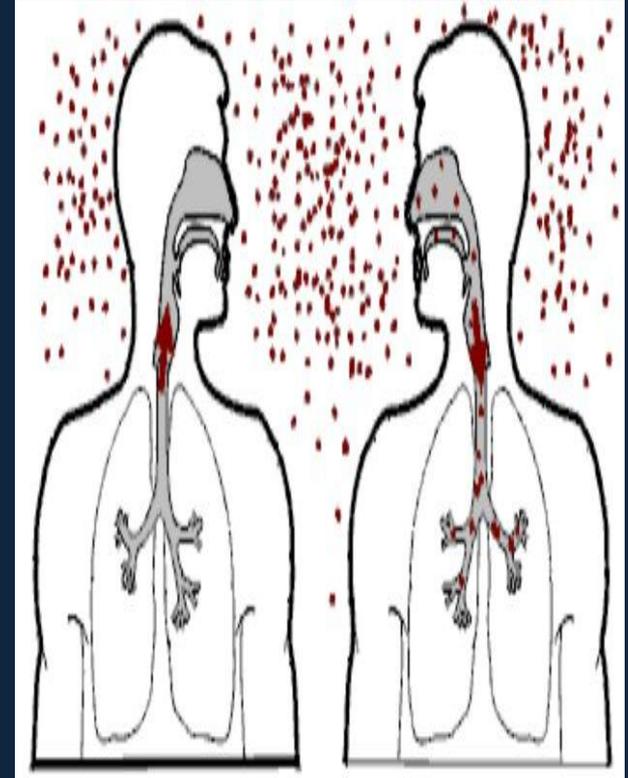
☞ Collaboration gastro entérologue/ pneumo-phtisiologue nécessaire

Définition: Infection tuberculeuse latente (ITL)

- Syndrome clinique témoignant de trois événements :
 1. il y a eu **exposition** à *M. tuberculosis*
 2. une **infection** s'est développée
 3. le bacille a été **contrôlé** par la réponse immunitaire et réduit à un état quiescent
- le diagnostic d'ITL est déterminé par:
 - ✓ **absence** de maladie clinique et radiologique
 - ✓ Mise en évidence d'une réponse **immunitaire spécifique**:
 - Positivité de l'intradermoréaction [IDR] à la tuberculine
 - ou réponse lymphocytaire spécifique in vitro (QT IT®)

Transmission de la maladie/ infection/ maladie

- 10 à 15 % des adultes immunocompétants évoluent vers la TM à partir d'une ITL.
- ≥ 80 % TM : deux années suivant le contact
- La probabilité d'être contaminé par un sujet tuberculeux dépend de **la prévalence de la tuberculose pulmonaire active dans la population considérée.**
- **Connaissances scientifiques actuelles insuffisantes** des mécanismes conduisant de **l'exposition** à l'infection puis de **l'infection** au développement clinique de la **maladie**



Situation épidémiologique mondiale de la tuberculose**

Algérie

*Incidence TBC

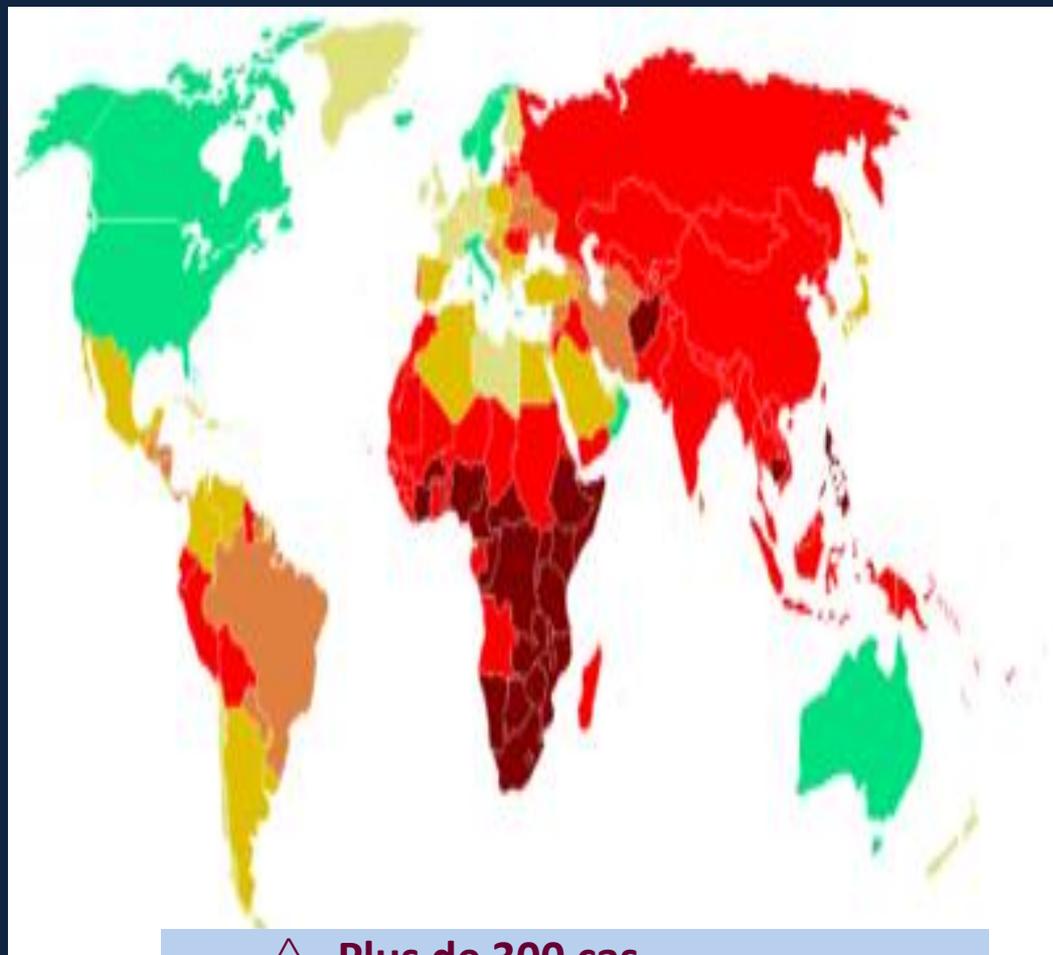
~

26 cas /100000
habitants

*22518 cas de TBC
dont 8299 cas de TP
M+ en 2010

*Manuel de la lutte antituberculeuse à
l'usage des personnels médicaux,
MSPRH; édition 2011, 257 pages.

**WHO: 2011

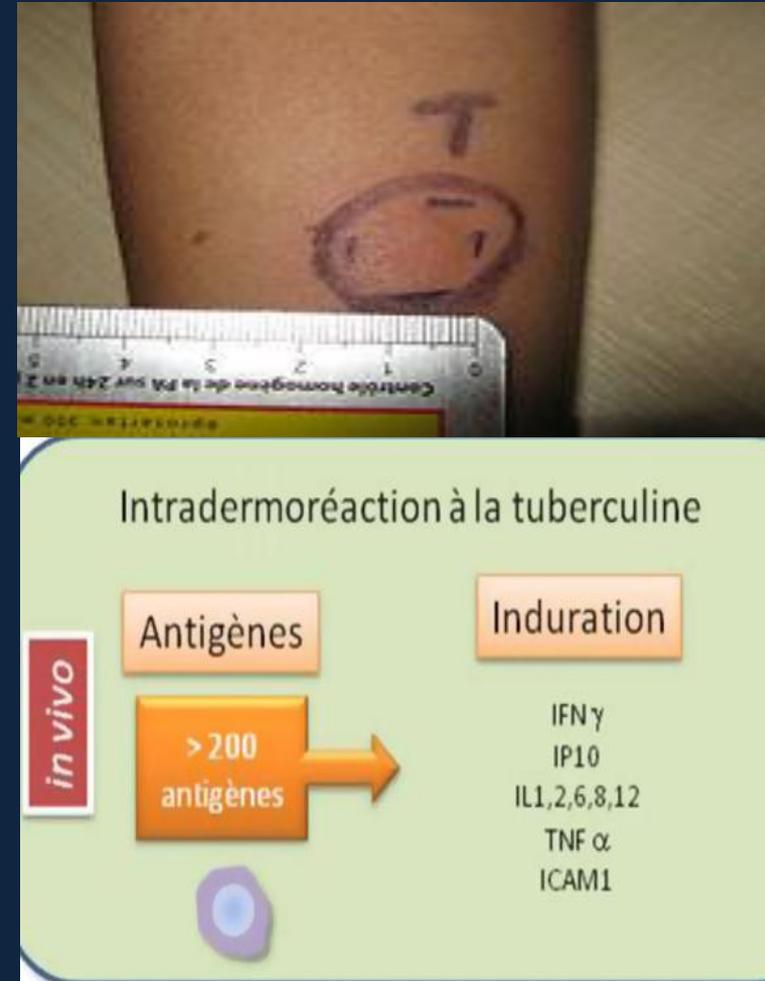


- ◇ Plus de 300 cas
- ◆ 100 à 300 cas
- ◆ 50 à 99 cas
- ◆ 25 à 49 cas
- ◆ 10 à 24 cas
- ◆ 0 à 9 cas



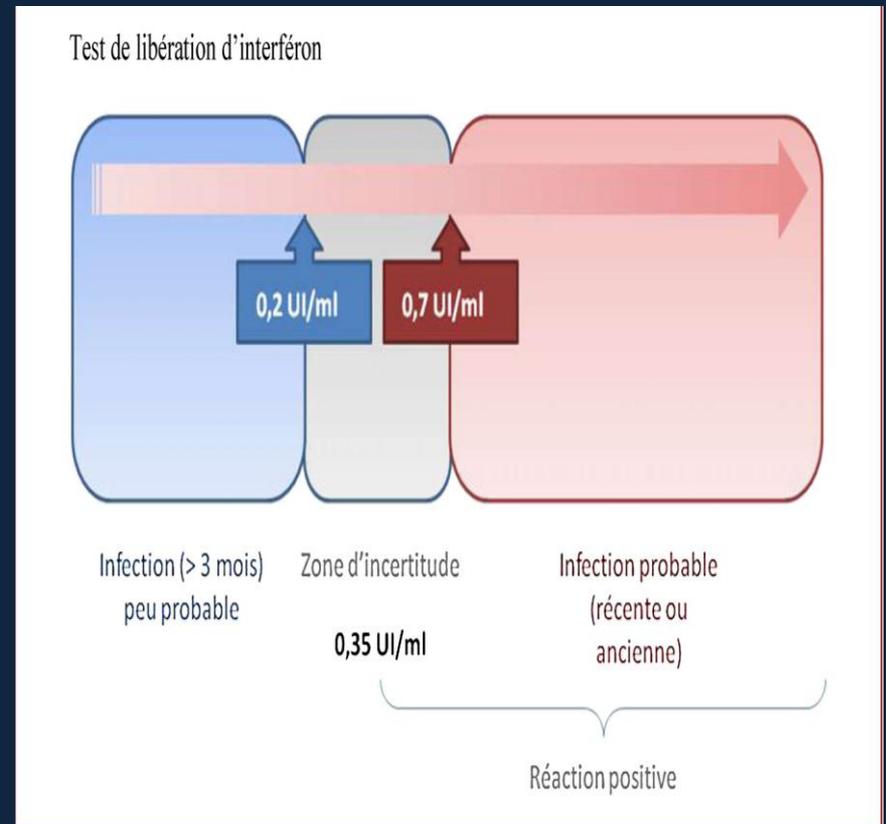
Moyens diagnostic d'une ITL chez un candidat au Traitement par Anti TNF: IDR à la tuberculine

- Se **positive** entre deux et 12 semaines après la contamination
- Hypersensibilité retardée est sous la dépendance des **lymphocytes CD4+**
- Immunodépression = **anergie** tuberculinique possible
- Degré de **réactivité** étroitement corrélée au risque de TM ultérieure
- Ne **distinguent** pas une TM d'une ITL



Moyens diagnostic d'une ITL chez un candidat au Traitement par Anti TNF: Quantiféron TB in tube (QT TB -IT®)

- Résultat*: **qualitative** : positif, négatif ou indéterminé
- Les lymphocytes CD45RA-CCR7-
- Spécificité: (**populations à très faible risque d'infection** > à 95 %,
- Sensibilité: (**en absence d'immunodépression**) = 90%
- Ne distinguent pas une TM d'une ITL



*Costa JTSR. Int Arch Occup Environ Health 2010

**Herrera V. Clin Infect Dis. 2011

IDR / test QT TB-IT®

Test	IDR à la tuberculine	Test Quantiferon IT®
type	Test in VIVO	Test in Vitro
Résultat	quantitatifs (seuil selon le contexte épidémiologique)	Qualitatifs (normes labo)
spécificité	BK+ artefact BCG et autres mycobactéries	BK++ artefact qq mycobactéries
Sensibilité	Moyenne	Bonne si positif
Influence de l'état immunitaire	oui	oui
Evaluation de l'immuno dépression	Non	Oui (dénombrement lymphocytes)

Moyens diagnostic d'une ITL chez un candidat au Traitement par Anti TNF: insuffisances

↳ Impossibilité:

- d'affirmer ou écarter le diagnostic de **réinfection**
- Préciser si infection **récente** ou **ancienne**
- en cas d'ITL: vérifier **l'efficacité** du traitement antibiotique
- En cas de test positif, **départager** les ITL des TM

↳ Dépendance:

- du **délai** séparant le test du contact contaminant:
 - délai trop court: faux-négatifs
 - Délai long : réinfections
- des **immunodépressions** ou autres conditions **favorisant** la tuberculose

Conduite à tenir chez les candidats sous traitement ou à traiter par des antiTNF

Tuberculose maladie

☞ TM avant traitement anti TNF:

1. traitement **d'attaque** standard TP ou TEP de 6 à 8 semaines
2. puis traitement **concomitant** antiTNF et antituberculeux 4 mois

☞ TM en cours de traitement AntiTNF:

1. arrêt **immédiat** antiTNF
2. traitement antituberculeux 2mois (**6-8semaines**)
3. **reprendre antitnf** si nécessaire +TRT antituberculeux

Infection tuberculeuse latente

☞ Bilan préthérapeutique avant tout traitement par antiTNF: anamnèse examen clinique , radio thoracique standard, IDR, Test quantiferon

☞ Si ITL: (**Directives du MSPRH**)
Chimioprophylaxie de 6 mois à **l'isoniazide**

Directives internationales:

INH: 9 mois?,,,

RH: 3 mois?,,,,

Etude anti TNF / Tuberculose (Alger)

✓ Etude prospective cas à traiter par antiTNF

✓ chimioprophylaxie INH

6mois+ surveillance 2 ans

Début étude: juin 2011

✓ Bilan tuberculeux pré thérapeutique à la biothérapie

✓ Arbre décisionnel selon:

- Clinique

- IDR

- Imagerie (RX thoracique standard ± autres explorations)

- Test Quantiferon (QTB) réalisé à l'IPA (Hamma)

Origine des patients	Homme	Femme	Total
Gastroentérologie	46	28	74
Rhumatologie	27	24	51
Dermatologie	10	05	15
Total	83	57	140

Conclusion: A retenir

- Toutes les **recommandations** actuelles pour le diagnostic et la Chimio prophylaxie résultent de données scientifiques issues de pays à **faible prévalence tuberculeuse**
- QT TB -IT[®] positif \neq maladie tuberculeuse

- Les patients IDR négative et/ ou QT IT[®] négatif présente plus de risque de **tuberculose grave**
 surveillance+++
- Pas de **délais** trop **long** entre Chimio prophylaxie et TRT antiTNF (risque de tuberculose de **réinfection**)

Merci pour
votre
attention!

