



# Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-TNF ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les problématiques des hépatites virales sont abordées dans une fiche spécifique « Affections hépatiques et gastro-entérologiques ».

## Quels risques de tuberculose, d'infection opportuniste ou fongique sous anti-TNF ?

### **Tuberculose**

- L'utilisation d'anti-TNF expose au risque de réactivation d'une tuberculose latente et ce risque est clairement démontré sur les données des méta-analyses comme des registres.
- Deux larges méta-analyses récentes incluant des patients traités par anti-TNF retrouvent ce sur-risque quel que soit l'agent utilisé et sans effet dose avec un OR poolé de 3,29 (IC95% 1,48-7,33) et 4,68 (IC95% 1,18-18,60)<sup>(1, 2)</sup>. La dernière revue systématique de l'EULAR rapporte un sur-risque de tuberculose des anticorps monoclonaux *versus* étanercept OR 2,5 (IC95% : 1,5-4,3)<sup>(3)</sup>.
- Les données obtenues à partir des registres font état de taux d'incidence de tuberculose très variables selon les pays probablement du fait d'une hétérogénéité de répartition géographique des cas de tuberculose latente et des modalités de dépistage. Cette incidence s'élève à 49 cas/100 000 personnes-année (PA) en Caroline du Nord pour atteindre 561 cas en Corée du Sud<sup>(4-9)</sup>. Elle est de 110 cas/100 000 PA en France<sup>(7)</sup>.
- Si des miliaires et des formes extra-pulmonaires sont rapportées, les présentations pulmonaires sont les plus fréquentes<sup>(5, 8, 10)</sup> et surviennent en médiane à 17 semaines du début de la prescription pour l'infliximab et à 79 semaines pour l'étanercept<sup>(8)</sup>.

### **Infections opportunistes**

- Le registre RATIO rapporte 45 cas d'infections opportunistes bactériennes (4 listérioses, 4 nocardioses, 4 infections à mycobactéries atypiques, 3 salmonelloses non typhi), virales (8 zozonas, 3 varicelles, 3 herpès extensifs, 4 infections à CMV) et fongiques (5 pneumocystoses, 3 aspergilloses invasives, 2 cryptococcoses disséminées). En analyse multivariée, le risque de présenter l'une de ces infections est plus élevé en cas de traitement par infliximab (OR=17,6 ; IC95% 4,3-72,9 ; p<0,0001) ou adalimumab (OR=10,0 ; IC95% 2,3-44,4 ; p=0,0023) *versus* étanercept, et en cas de corticothérapie >10 mg/j ou par bolus IV au cours de la dernière année (OR=6,3 ; IC95% 2,0-20,0 ; p=0,0017)<sup>(11)</sup>.
- Ce sur-risque s'observe également pour les autres mycobactéries non tuberculeuses ainsi que les infections granulomateuses (histoplasmosse, bartonnellose, coccidioïdomycose) mais comparativement à la tuberculose, ces cas restent limités<sup>(5, 12)</sup>.

### **Infections fongiques**

- Bien que des cas d'infections fongiques cutanées et systémiques soient décrits sous anti-TNF, leur survenue est souvent liée au terrain du patient et à la prise de traitements immunosuppresseurs associés dont les corticoïdes.
- Les cas de pneumocystose restent anecdotiques et sont largement favorisés par la corticothérapie et le terrain sous-jacent.

## **Que faire avant traitement par anti-TNF pour prévenir le risque d'infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique ?**

Les risques et les bénéfices d'un traitement par anti-TNF doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des infections actives, chroniques, ou récurrentes ou des antécédents d'infections sévères ou opportunistes.

- **Évaluer le risque global :**
  - Rechercher les facteurs favorisants : comorbidités (diabète, déficit immunitaire inné ou acquis, affections respiratoires, plaies chroniques), la présence de matériel étranger (prothèses, cathéter à demeure), l'utilisation de traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes actuels ou antérieurs.
  - S'assurer que le patient n'a pas voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou mycoses endémiques.
- **Éliminer toute contre-indication à la prescription des anti-TNF :**
  - Infections sévères actives et/ou non contrôlées.
- **Dépister une tuberculose latente ou active :**
  - Suite aux recommandations de l'ANSM émises pour le dépistage de la tuberculose sous anti-TNF, ce dépistage doit comporter <sup>(13)</sup> :
    - 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 contagion (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée,
      - Traitements antituberculeux antérieurs en sachant que les traitements antituberculeux instaurés avant 1970 étaient insuffisants.
    - Un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie.
    - Une radiographie pulmonaire complétée en cas de doute par un scanner thoracique +/- une fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire.
    - Une IDR à la tuberculine ou un test sanguin spécifique (QuantiFERON-Gold® et T-SPOT-TB®).

## Quels sont les signes d'appel pour une infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique sous traitement par anti-TNF ?

- Sous traitement par anti-TNF, différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une tuberculose :
  - Asthénie
  - Amaigrissement
  - Fièvre
  - Toux
  - Dyspnée, hémoptysie
  - Signes d'appel locaux (selon l'organe)
  - Sueurs.La symptomatologie peut cependant être polymorphe en présence d'une tuberculose extra-pulmonaire.
- En cas d'infection opportuniste ou fongique, la symptomatologie est très variable et peut être atténuée du fait du traitement : l'absence de fièvre et d'hyperleucocytose est possible et ne doit pas conduire à écarter l'hypothèse d'une telle complication.

## Quelle conduite à tenir en cas d'infection tuberculeuse, opportuniste ou fongique sous anti-TNF ?

- **Infection tuberculeuse**

**Tuberculose active :**

- Arrêt de l'anti-TNF
- Prescription d'un traitement complet de la maladie adapté à l'antibiogramme du BK et à la forme clinique
- Déclaration à la pharmacovigilance.

**Tuberculose latente :**

- Rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois (ou Rifinah® 2 cp/j) en une prise à jeun 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.
- Ce traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti-TNF. On surveillera tout particulièrement la tolérance hépatique de l'association médicamenteuse. En cas de toxicité hépatique, la rifampicine peut être incriminée, ce qui justifiera éventuellement une poursuite de l'isoniazide seul pour une durée totale de 9 mois.

- **Infection opportuniste ou fongique**

- Arrêt du traitement anti-TNF
- Mise en place d'un traitement anti-infectieux spécifique.

Toute infection tuberculeuse ou opportuniste doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

## Quand reprendre le traitement par anti-TNF ?

- La survenue d'une tuberculose, d'une infection opportuniste ou fongique systémique doit faire discuter l'arrêt définitif du traitement par anti-TNF.
- Si l'intérêt clinique de l'anti-TNF est considéré comme majeur, selon l'ANSM, la ré-introduction du traitement se fera sous étroite surveillance.
- En cas de tuberculose active, le traitement par anti-TNF peut être repris après un délai minimal de traitement antituberculeux 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) et avis spécialisé<sup>(13)</sup>.

## Références

1. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis : a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:11-34.
2. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics : a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794.
3. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print]
4. Navarra SV, Tang B, Lu L et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis.* 2014;17:291-98.
5. Winthrop KL, Baxter R, Liu L et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:37-42.
6. Askling J, Fored 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.
7. 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 factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1884-94.
8. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:717-22.
9. Kim EM, Uhm WS, Bae SC et al. Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2011;38:2218-23.
10. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012;12:225-29.
11. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:616-23.
12. Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1261-65.
13. AFSSAPS. Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. Juillet 2005.