

# Chimioprophylaxie antituberculeuse au cours des biothérapies et des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs

F. Bahri (Sousse; Tunisie)

60<sup>ème</sup> congrès de la SNFMI et 4<sup>ème</sup> congrès Franco-Maghrébin de Médecine Interne  
Toulouse; 9-12 décembre 2009

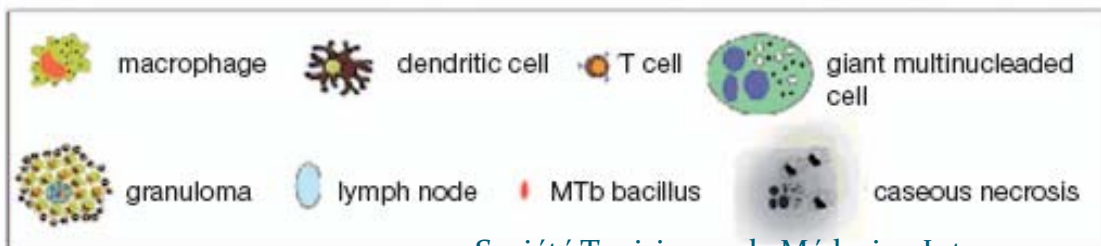
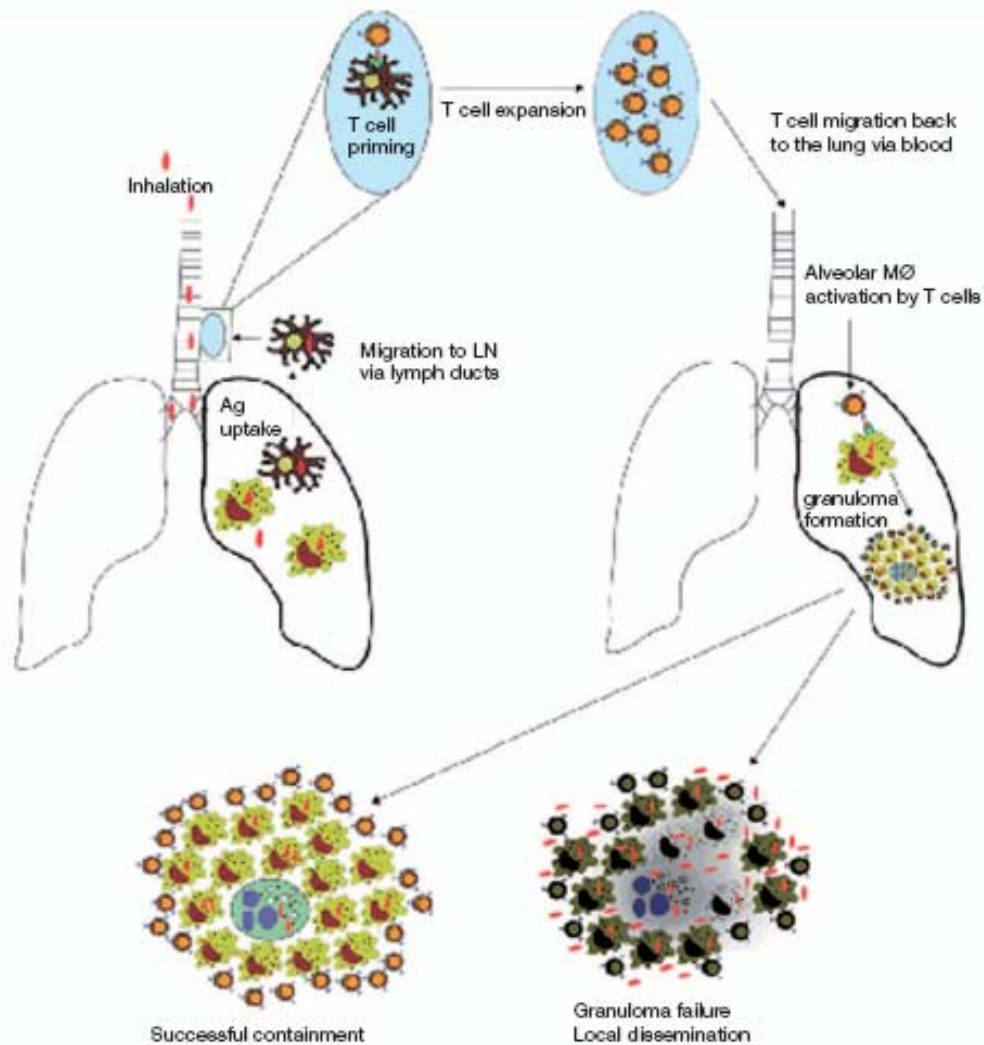
# Introduction

- Éradication de la TB: deux problèmes majeurs
  - BK multirésistants
  - TB latente
- TB de réactivation
- VIH, immunodépression d'origine médicamenteuse
- Corticoïdes, immunosuppresseurs
- Anti-TNF

# Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse

- Transmission respiratoire
  - Individu bacillifère (gouttelettes de sécrétions respiratoires)
  - Concentration du BK dans l'air, durée d'exposition, statut immunitaire
- Mise en route des mécanismes de défense
  - Immunité innée non spécifique (macrophages): élimination du BK dans 70% des cas sans mémoire immunologique
  - Cellules dendritiques → phagocytose du BK → multiplication et migration dans les ganglions lymphatiques → présentation de l'Ag aux lymphocytes CD4 et CD8 naïfs → activation

- Afflux des lymphocytes CD4 et CD8 activés dans le poumon au site de l'infection → formation du granulome
  - Si réussite → BK quiescents dans le granulome → TB latente
  - Si échec → dissémination du BK → TB maladie
- Granulome → déficit immunitaire → granulome ne peut plus être maintenu → dissémination du BK: TB de réactivation



Hanekom W. *S Afr Med J*  
2007; 97: 973-7

# Les corticoïdes

- Propriétés anti-inflammatoires exploitées depuis les années 1950
- Propriétés immunosuppressives dans la transplantation d'organes et la chimiothérapie
- Effets délétères notamment infectieux reconnus précocement
- Mécanismes d'action affectent quantitativement et qualitativement le système immunitaire → déficit de l'immunité cellulaire

- Action sur les monocytes-macrophages
  - Redistribution des macrophages
  - Altération de l'activité chimiotactique et de phagocytose
  - Inhibition de la maturation des monocytes en macrophages et diminution de leur migration aux sites de l'inflammation
- Action sur les PNN
  - Augmentation de la libération médullaire, démargination, inhibition de la migration vers les sites de l'inflammation
  - Diminution du chimiotactisme et des capacités de phagocytose

- Action sur les PNE, Basophiles et Mastocytes
  - Diminution des taux circulants par redistribution vers le secteur lymphoïde
  - Diminution de la dégranulation des mastocytes et PNE
- Action sur les cytokines
  - Diminution de la synthèse IL<sub>1</sub>, IL<sub>2</sub>, TNF $\alpha$ .....
- Action sur les lymphocytes T
  - Diminution des taux circulants (CD<sub>4</sub>) par redistribution vers le secteur lymphoïde et apoptose des lymphocytes activés
  - Réduction de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T

Auteur/pays année	N/maladie	Suivi moyen (ans)	Fréquence TB (%)	Incidence TB/100 personnes-année	
				Patients	pop gén
Kim/Corée 1998	256/LES	ND	8,6	0,62	0,07
Balakrishnan/Inde 1998	146/LES	1	11,6	11,6	1,4-2,6
Agrawal/Inde 2000	77/divers	1	6,5	6,5	0,1
Mok/Hong-Kong 2005	652/LES	13,9	11,7	0,5	0,11
Erdozain/Espagne 2006	221/LES	1-10	1,4	0,18	0,03

Auteur/pays	Kim Corée	Mok Hong-Kong	Victorio-Navarra Philippines	Tam Hong-Kong
TB	22	91	57	57
TB extrapulmonaires	10	36	15	38
Miliaires	10	6	10	13

- ❖ Incidence de TB chez les malades traités par corticoïdes **toujours supérieure à celle de la population générale.**
- ❖ D'autant plus importante que **l'incidence dans la population générale est forte.**
- ❖ Risque relatif de TB estimé entre **4 et 12.**
- ❖ Cliniquement:
  - Latence de survenue: au min **un mois**
  - Fréquence des **formes extrapulmonaires et disséminées**
  - Fréquence des **formes graves avec mortalité importante.**
- ❖ Corticothérapie:
  - Importance de la **dose cumulée**: chaque gramme augmente le risque de 23% (Falagas. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 477-86)
  - Importance de la **dose journalière** ( $\geq 15$  mg/j): dose choisie par l'ATS en 2000 comme facteur de risque de TB maladie

# Les immunosuppresseurs

Classe	Médicaments	Indications
Lympho-ablatifs	<b>Cyclophosphamide</b> OKT <sub>3</sub> , Fludarabine	Chimiothérapie Maladies systémiques
Antimétabolites	<b>Méthotrexate,</b> <b>Azathioprine</b> <b>Mycophénolate mofétil</b> Léflunomide	Maladies systémiques Prévention du rejet
Antiproliférants	Sirolimus Everolimus	Prévention du rejet
Anticalcineurine	<b>Cyclosporine A</b> Tacrolimus	Prévention du rejet Maladies systémiques

- Action de destruction du tissu lymphoïde et action de neutralisation de l'activation et de la prolifération lymphocytaire —————> risque théorique de TB « de novo » ou de réactivation
- Risque de TB peu documenté lors de traitements immunosuppresseurs pour les maladies systémiques ou les néoplasies
- Risque bien analysé chez les transplantés d'organes (incidence de la TB, 3 à 20 fois celle de la population fonction de l'endémie locale)
- Risque plus important avec cyclosporine et mycophénolate mofétil?

- Latence de survenue: au moins 1 mois (une année en moyenne)
- Formes extrapulmonaires, disséminées ou miliaires dans 45% des cas
- Mortalité ++

Aguado. *Transplantation* 1997; 63: 1278-86

Atasever. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 797-802

Hsu. *Am J Med Sci* 2007; 334: 106-10

# La biothérapie

- Utilisation d'une molécule, de cellules, voire de tissus, à des fins thérapeutiques
- Produits protéiques fabriqués selon une technique d'ADN recombinant: Ac monoclonaux, protéines de fusion
- Progrès considérables
- Utilisation dans des domaines cliniques très variés

TABLEAU I

## Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique sur le marché (FDA) (décembre 2008)

Nom	Type	Date	Isotype	Cible	Indication
<b>Muromonab</b> (Orthoclone OKT3 <sup>®</sup> )	Souris	1986	IgG2a	CD3	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
<b>Abciximab</b> (Reopro <sup>®</sup> )	Chimérique	1994	Fab	GPIIb/IIIa	Prévention des thrombus post-chirurgicaux
<b>Capromab pendetide</b>	Souris	1996	Fab	Prostate Ag	Imagerie (cancer prostate)
<b>Daclizumab</b> (Zenapax <sup>®</sup> )	Humanisé	1997	IgG1	CD25	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
<b>Rituximab</b> (Mabthera <sup>®</sup> )	Chimérique	1997	IgG1	CD20	LNH <sup>+</sup> , Arthrite rhumatoïde
<b>Basiliximab</b> (Simulect <sup>®</sup> )	Chimérique	1998	IgG1	CD25	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
<b>Palivizumab</b> (Synagis <sup>®</sup> )	Humanisé	1998	IgG1	RSV <sup>**</sup>	Infection à RSV
<b>Trastuzumab</b> (Herceptin <sup>®</sup> )	Humanisé	1998	IgG1	HER2/neu	Cancer du sein métastatique
<b>Infliximab</b> (Remicade <sup>®</sup> )	Chimérique	1998	IgG1	TNF $\alpha$	Arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn
<b>Gemtuzumab-ozogamicin</b> (Mylotarg <sup>®</sup> )	Humanisé	2000	IgG4	CD33	Leucémie myéloïde aiguë
<b>Alemtuzumab</b> (Mabcampath <sup>®</sup> )	Humanisé	2001	IgG1	CD52	Leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B)
<b>Adalimumab</b> (Humira <sup>®</sup> )	Humain	2002	IgG1	TNF $\alpha$	Arthrite rhumatoïde
<b><sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxétan</b> (Zevalin <sup>®</sup> )	Souris	2002	IgG1	CD20	LNH <sup>+</sup>
<b>Omalizumab</b> (Xolair <sup>®</sup> )	Humanisé	2003	IgG1	IgE(Fc)	Asthme allergique
<b>Efalizumab</b> (Raptiva <sup>®</sup> )	Humanisé	2003	IgG1	CD11a	Psoriasis
<b><sup>131</sup>I-Tositumomab</b>	Souris	2003	IgG2a	CD20	LNH <sup>+</sup>
<b>Cétuximab</b> (Erbix <sup>®</sup> )	Chimérique	2004	IgG1	EGF-R	Cancer colorectal Méta.
<b>Bevacizumab</b> (Avastin <sup>®</sup> )	Humanisé	2004	IgG1	VEGF	Cancer colorectal
<b>Natalizumab</b> (Tysabri <sup>®</sup> )	Humanisé	2004	IgG4	$\alpha$ 4	Sclérose en plaques
<b>Zanolimumab</b> <sup>***</sup>	Humain	2005	IgG1	CD4	Lymphome cutané T
<b>Ofatumumab</b> <sup>***</sup>	Humain	2005	IgG1	CD20	LNH <sup>+</sup> , LLC-B
<b>Ranibizumab</b> (Lucentis <sup>®</sup> )	Humanisé	2006	Fab'	VEGF	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
<b>Panitumumab</b> (Panitumumab <sup>®</sup> , Vectibix <sup>®</sup> )	Humain	2006	IgG2	EGF-R	Cancer colorectal
<b>Eculizumab</b> (Soliris <sup>®</sup> )	Humanisé	2007	IgG1	C5	HPN <sup>****</sup>

- Anti-TNF
  - Infliximab (Remicade<sup>®</sup>)
  - Adalimumab (Humira<sup>®</sup>)
  - Étanercept (Embrel<sup>®</sup>)
- TNF et défense contre le BK
  - Participation à la mise en jeu de l'immunité innée (vasodilatation, afflux de leucocytes au site de l'infection)
  - Participation au déclenchement de l'immunité adaptative en activant les cellules présentatrices de l'antigène
  - Participation à la formation et au maintien du granulome en stimulant la prolifération fibroblastique

- Observatoires épidémiologiques et registres des maladies inflammatoires: augmentation de l'incidence de la TB sous anti-TNF
- Risque sous anti-TNF seuls, sans facteurs confondants, estimé à 4 (PR traitée)
- Risque le plus élevé avec l'infliximab et le plus réduit avec l'étanercept
- Fréquence importante des formes extrapulmonaires (56%), des formes disséminées (24%) et mortalité importante (10%)

# Stratégies de prévention

- **Au cours de la corticothérapie**
  - Pas de recommandations consensuelles
  - ATS: prophylaxie de la TB chez l'immunodéprimé (1983, 1994, 2000)

**Isoniazide (INH) 300 mg/j pendant 6 à 9 mois chez les patients à risque**

## ● Patients à risque:

- Patients provenant d'une zone de forte endémicité tuberculeuse et/ou
- Ayant eu une TB maladie traitée de façon inadéquate par le passé et/ou
- Ayant des séquelles radiologiques de TB maladie n'ayant jamais été traitée et/ou
- Ayant d'autres facteurs de risque de TB: diabète, tabagisme, dénutrition ou maladie respiratoire chronique

**IDR  $\geq$  5 mm  $\longrightarrow$  TB latente**

- **Au cours du traitement par immunosuppresseurs**
  - Recommandations chez les transplantés d'organes
  - Le groupe « renal transplantation » européen:

**INH 300 mg/j pendant 6 à 9 mois en prétransplantation chez les sujets à risque**

- La notion de sujet à risque est la même que pour les malades traités par anti-TNF

*Nephrol Dial Transplant* 2002; 1: 39-43

- **Au cours du traitement par anti-TNF**
  - FDA (USA), Biobadaser (Espagne), Afssaps (France), BSR/BTS (GB): recommandations de prévention de la TB de réactivation.
  - Selon l'Afssaps, les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse sont:
    - Sujets ayant fait une **TB dans le passé**, mais ayant été 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 sujet ayant développé une TB pulmonaire.
    - Sujets ayant une **IDR > 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 ayant des **séquelles tuberculeuses** importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.

- Rifampicine 10mg/Kg/j + INH 4mg/Kg/j en une prise pendant 3 mois. L'association rifampicine + INH (Rifinah<sup>®</sup>) 2 cp/j en une prise permet une administration simplifiée.
- INH seul 5mg/Kg/j pendant 9 mois en cas de toxicité hépatique ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.
- Rifampicine 10mg/Kg/j + pyrazinamide 20mg/Kg/j en une prise pendant 2 mois en cas de contre-indication à l'INH ou de souches résistantes à l'INH

Quelque soit le schéma adopté, la prévention doit être mise en route au moins trois semaines avant la première injection d'anti-TNF

# Efficacité des stratégies de prévention

- **Au cours de la corticothérapie**
  - Pas de stratégie consensuelle, donc pas d'évaluation rigoureuse
  - Recommandations de l'ATS → diminution significative du risque de TB
  - Problème de dose des corticoïdes à préciser.
    - Choix de l'ATS pour 15mg/j: anergie tuberculinique
    - Jick: doses < 15mg/j → augmentation de trois fois du risque de TB

Hernandez-Cruz. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 81-7

Gaitonde. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 251-3

Jick. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26

- **Au cours du traitement par immunosuppresseurs**
  - Efficacité évaluée par 2 études randomisées chez des IRC en prétransplantation (INH vs placebo pendant une année): diminution significative du nombre de TB déclarées
  - Risque de rejet de greffe non chiffré
  - Toxicité hépatique non négligeable surtout en transplantation hépatique
  - Pas de consensus en cas de receveur avec IDR négative et donneur avec IDR positive

Vikrant. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 99-108

Naqvi. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2057-8

Aguado. *Transplantation* 1997; 63: 1278-86

- **Au cours du traitement par anti-TNF**
  - Évaluation dans trois pays (USA, Espagne, Allemagne)
  - PR sous anti-TNF
  - Incidence de la TB multipliée par 4 sous anti-TNF est revenue aux chiffres antérieurs après application des recommandations.
  - Efficacité non absolue des recommandations: observance, TB de rencontre?
  - Innocuité (toxicité hépatique parfois grave) —————> BSR/BTS: notion du risque/bénéfice

Wolfe. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 372-9

Carmona. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72

Perez. *ACR* 2005; abstract 1877

# Problème de l'IDR

- Technique d'injection, lecture du résultat
- Anergie chez les malades immunodéprimés —→ faux négatifs
- Vaccination par le BCG
- Tests à l'interféron  $\gamma$ : QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold; T-SPOT<sup>®</sup> TB
  - Plus grande spécificité du BK
  - Pas d'interférence avec le BCG
  - Pas de « gold standard » et seuils difficiles à déterminer
- Certains proposent d'associer IDR et test à l'interféron  $\gamma$

Lalvani. *Autoimmunity Reviews* 2008; 8: 147-152

# Conclusion

- L'efficacité des mesures préventives de la TB chez les transplantés d'organes et chez les malades traités par anti-TNF, doit nous inciter à généraliser ces mesures chez les malades traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.
- La toxicité hépatique des protocoles de prévention nous oblige à optimaliser les moyens diagnostiques de la TB latente afin de faire le bon choix des malades qui bénéficieront de ces mesures.