



## Cas clinique

### Réactivation Tuberculeuse sous anti-TNF $\alpha$ : à propos de 7 cas

Tuberculosis reactivation during anti-TNF  $\alpha$  therapy: about 7 cases

FZ Elrhaoussi<sup>1</sup>, H Ismail\*<sup>1</sup>, M Tahiri<sup>1</sup>, F Haddad<sup>1</sup>, W Hliwa<sup>1</sup>, A Bellabah<sup>1</sup>, W Badre<sup>1</sup>

#### Résumé

Ces deux dernières décennies, les anti-TNF ont bouleversé la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Cependant, les complications infectieuses sont fréquentes chez ces patients. Le dépistage annuel de la tuberculose latente notamment par le 5permettent de diminuer ce risque. Nous rapportons les cas de sept patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin et ayant développé une tuberculose maladie sous anti-TNF $\alpha$ .

Mots-clés : Réactivation tuberculeuse, anti-TNF $\alpha$  maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

#### Abstract

Over the past two decades, anti-TNF drugs have revolutionized the management of chronic inflammatory bowel disease. However, infectious complications are common in these patients. Annual screening for latent tuberculosis using the Quantiferon test and tuberculosis chemoprophylaxis in the case of a positive test can reduce this risk. We report the cases of seven patients followed for chronic inflammatory bowel disease who developed tuberculosis disease under anti-TNF $\alpha$ .

Keywords: tuberculosis reactivation, anti-TNF $\alpha$ , inflammatory bowel diseases.

#### Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) connaissent actuellement une augmentation de l'incidence dans la plupart des pays du monde.

L'avènement des anti-TNF $\alpha$  a révolutionné la prise en charge des MICI et a modifié leur histoire naturelle. Cependant, leur utilisation peut être associée à un surrisque de tuberculose en particulier dans les pays où cette infection est endémique comme le Maroc.

Le clinicien devra reconnaître le risque de réactivation de la tuberculose chez ces patients traités par anti-TNF $\alpha$  afin de mettre en œuvre des stratégies préventives incluant le dépistage de la tuberculose latente et son traitement prophylactique.

Parmi les 107 patients suivis dans notre service pour MICI et mis sous anti-TNF $\alpha$ , nous rapportons à travers cet article sept cas cliniques de réactivation tuberculeuse survenue sous infliximab. Tous nos patients avaient un test Quantiféron négatif avant le traitement par anti-TNF $\alpha$ , sauf une patiente

avait un test Quantiféron positif et a bénéficié d'une chimioprophylaxie avant l'instauration de la biothérapie.

## Cas cliniques

### Cas 1

Patient âgé de 34 ans suivi pour maladie de Crohn classée A2L1B2, mis initialement sous azathioprine relayé après 4 mois par l'infliximab devant l'absence d'amélioration clinique. Après la 3<sup>ème</sup> injection (S6), le patient a été hospitalisé pour toux productive, altération de l'état général et crises subocclusives répétitives. Une radiographie du thorax a objectivé une image d'opacité apicale (figure1), évoquant une tuberculose pulmonaire avec conversion du test Quantiféron. Les investigations n'ont pas été poursuivies, le patient est décédé en post opératoire d'une chirurgie d'occlusion sur maladie de Crohn.

### Cas 2

Patient âgé de 37 ans, suivi pour maladie de Crohn anopérinéale, drainé chirurgicalement par sétons à plusieurs reprises avec stomie de propreté. Le patient était mis initialement sous azathioprine seule puis sous combothérapie (infliximab associé à l'azathioprine). Un an après l'instauration de l'infliximab, le patient s'est présenté pour proctalgies aiguës avec tuméfaction dure et douloureuse au niveau de la base scrotale. L'IRM pelvienne a montré des fistules anales classées grade V de la classification de Parks avec des adénopathies inguinales d'allure nécrosées (Figures 2 et 3). Une biopsie chirurgicale des adénopathies a conclu à une tuberculose ganglionnaire caséo-folliculaire évolutive. Le patient a été mis sous antibacillaires avec bonne évolution.

### Cas 3

Patiente âgée de 50 ans, suivie pour Rectocolite hémorragique gauche, mise sous azathioprine puis sous infliximab après une poussée sévère de sa maladie. A quatre semaines du début de l'infliximab, la patiente a présenté une fièvre sans foyer clinique

évident. Un scanner thoracique a révélé un aspect de miliaire tuberculeuse. Le traitement antibacillaire a été démarré avec une évolution favorable.

### Cas 4

Patient âgé de 50 ans, suivi pour maladie de Crohn classée A3L3B1, mis sous azathioprine. Après 17 ans d'évolution, le patient a présenté une uvéite postérieure, en rapport avec sa maladie de Crohn. L'infliximab a été introduit après échec de la corticothérapie. A J5 de l'anti-TNF $\alpha$ , le patient a présenté une exophtalmie et une baisse de l'acuité visuelle. A l'IRM orbitaire (Figure 4), le diagnostic retenu était un éclatement du globe oculaire droit sur endophtalmie fistulisée et compliquée de cellulite. L'exploration per opératoire a objectivé une collection d'aspect pseudocaséiforme. La chirurgie a consisté en une éviscération du globe oculaire avec à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire un remaniement inflammatoire suppuré avec présence de granulomes. Après la survenue d'une toux en post opératoire, une radiographie du thorax (Figure 5) a retrouvé un aspect de miliaire tuberculeuse. Le patient est décédé avant l'instauration du traitement antibacillaire.

### Cas 5

Patient âgé de 20 ans, suivi pour maladie de Crohn A2L3B3, traité initialement par azathioprine puis par infliximab. Quatre mois plus tard, le patient a été hospitalisé pour une altération profonde de l'état général, une toux sèche et une dyspnée. La radiographie du thorax a objectivé une pleurésie unilatérale avec un liquide riche en protéides à la ponction et mise en évidence à l'étude anatomopathologique de la ponction biopsie pleurale d'un granulome tuberculoïde avec nécrose caséuse. Le patient a été mis sous antibacillaire pendant 6 mois, l'évolution était favorable permettant une reprise de l'infliximab.

### Cas 6

Patiente âgée de 38 ans, suivie pour maladie de Crohn classée A2L2B1p, mise sous combothérapie

(Infliximab et Azathioprine). Après sa troisième cure d'infliximab, la patiente a présenté une toux sèche. Une radiographie du thorax a révélé un élargissement médiastinal en rapport avec des masses ganglionnaires confluentes qui ont été mises en évidence au scanner thoracique. Une biopsie de ces adénopathies a révélé une adénite granulomateuse tuberculoïde nécrosante en faveur d'une tuberculose ganglionnaire. La patiente a été mise sous anti bacillaires, avec une bonne évolution.

### Cas 7

Patiente âgée de 61 ans, suivie pour maladie de Crohn classée A3L2B2p, traitée par azathioprine avec adjonction de l'infliximab. Le bilan pré anti TNF réalisé a objectivé un Quantiféron positif. La patiente a reçu trois mois de chimioprophylaxie par rifampicine et isoniazide. Quatre ans après le début du traitement par infliximab, la patiente a présenté sur plusieurs examens cyto bactériologiques des urines une leucocyturie sans germes. Une PCR (poly chainreaction) du Bacille de Koch faite dans les urines est revenue positive. La patiente a été traitée par anti-bacillaires pendant 6 mois.



Figure 1 : Radiographie du thorax face montrant une opacité apicale droite.

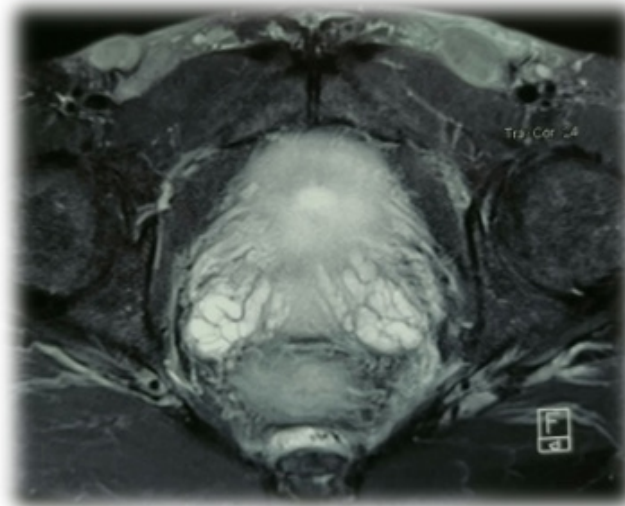


Figure 2 : IRM Pelvienne axiale en séquence T2 montrant les adénopathies inguinales nécrosées.

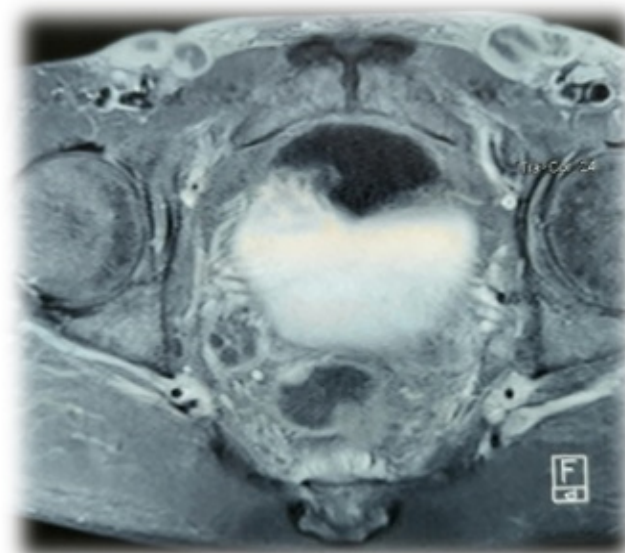


Figure 3 : Image d'andénopathies inguinales nécrosées sur cliché d'IRM Pelvienne en séquence Fat Sat après injection de Gadolinium.

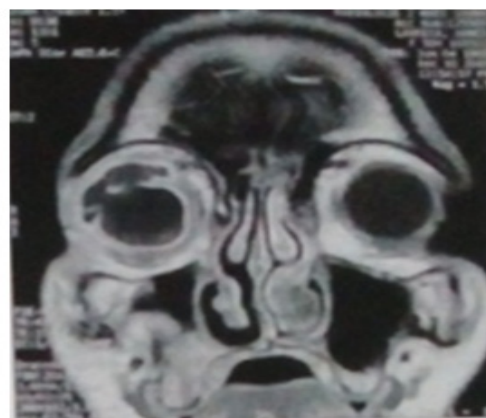


Figure 4 : IRM orbitaire en coupe coronale T1 injectée montrant une collection périorbitaire droite.





Figure 5 : Radiographie du thorax face montrant un aspect de miliaire.



Figure 6 :Radiographie du thorax montrant un aspect d'élargissement médiastinal.

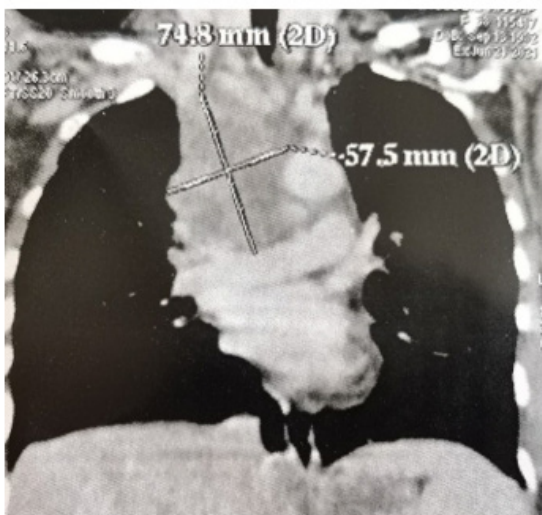


Figure 7 : Scanner thoracique objectivant un magma d'adénopathies.

## Discussion

Au Maroc, pays d'endémie de la tuberculose, la crainte du praticien reste la réactivation tuberculeuse chez les patients candidats à un traitement par anti-TNF $\alpha$  (1).

La première publication ayant rapporté un cas de tuberculose disséminée sous anti-TNF $\alpha$  est l'étude ATTRACT (2) publiée en 1999. Rapidement, au niveau mondial plusieurs centaines de cas ont été décrits. Kean et al (3) ont rapporté 70 cas de tuberculoses survenues parmi 147000 patients mis sous anti-TNF $\alpha$  pour polyarthrite rhumatoïde ou maladie de Crohn, 64 parmi eux étaient issus de pays de faible endémicité tuberculeuse. Plus récemment, Bonovas et al. (4) et Ford et al. (5) ont conclu à travers des méta-analyses basées sur respectivement 49 et 22 essais contrôlés randomisés contre placebo que le traitement par anti-TNF $\alpha$  chez les patients suivis pour MICI est associé à un surrisque de tuberculose avec un Odds Ratio respectivement de 2,04 et 2,52.

Dans cet article nous rapportons sept cas de réactivation tuberculeuse sous infliximab sur une période de 10 ans (2011-2021) survenue parmi les 107 patients traités pour MICI au cours de cette même période, soit une prévalence de 6,5%.

La réactivation d'une tuberculose latente survient en moyenne 3 mois après l'initiation d'un traitement anti-TNF $\alpha$  (3). L'intervalle de survenue de la tuberculose chez nos malades est de 3 mois, avec des extrêmes allant de J5 à 4 ans du début du traitement par infliximab.

Une fréquence élevée des localisations atypiques est notée avec 56% des formes extra-pulmonaires et 24% des formes disséminées (3). Les localisations extra-pulmonaires et multi viscérales (5/7 cas) étaient les plus fréquentes (tuberculose miliaire, ganglionnaire, oculaire et uro-génitale).

Toutes les sociétés savantes y compris notre programme national de lutte antituberculeuse (1) recommandent le dépistage systématique de la tuberculose latente (6, 7, 8, 9). Ce dépistage doit être fait au moment du diagnostic de la MICI car les

traitements utilisés dans ces maladies (corticoïdes, IS) peuvent être responsables de faux négatifs des tests cutanés tuberculiques et des tests de relargage de l'interféron- $\gamma$  (IGRA) (6) et doit comporter : un interrogatoire notamment à la recherche de notion de vaccination antituberculeuse, de contagé tuberculeux, d'antécédents personnels de tuberculose non ou mal traitée; un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie, une radiographie du thorax et un test cutané tuberculique (IDRt) ou un test IGRA. Au vu du manque de sensibilité des tests diagnostiques, les dernières recommandations ECCO (6) considèrent les patients ayant les critères suivants comme porteur d'une tuberculose latente :

- Une IDRt ou un test IGRA positif en l'absence de preuve clinique et radiologique d'une tuberculose active.
- Un antécédent de tuberculose mal traitée avec une IDRt, un test IGRA ou les deux tests négatifs.
- Des images radiologiques évocatrices de tuberculose ancienne non traitée (calcification  $\geq 5$  mm, épaissement pleural ou opacités linéaires).
- Un contact proche avec un patient ayant une tuberculose pulmonaire.

Les patients suivis pour MICI sont immunodéprimés du fait de l'inflammation, la dénutrition et les traitements immunosuppresseurs, ceci constitue un terrain propice de réactivation tuberculeuse malgré un dépistage de tuberculose latente pré-anti-TNF négatif. Ce dernier devrait être répété annuellement chez les malades traités par anti-TNF $\alpha$  (6).

Le diagnostic d'une tuberculose latente chez un malade MICI en poussée active impose l'instauration d'une chimioprophylaxie et le traitement par anti-TNF $\alpha$  devrait être différé de 3 à 4 semaines en l'absence d'urgence (6, 10).

Au Maroc, le programme national de lutte contre la tuberculose recommande pour tout patient candidat aux anti-TNF $\alpha$ , de traiter la tuberculose latente par de l'isoniazide seule pendant 9 mois (1).

Dans ces dernières recommandations publiées en 2021 (6), l'ECCO propose 3 schémas thérapeutiques :

- Isoniazide seule pendant 6 à 9 mois
- L'association Rifampentine et Isoniazide pendant 3 mois,
- Rifampicine seule pendant 4 mois

Si une réactivation tuberculeuse survient sous anti-TNF $\alpha$ , ce dernier doit être suspendu et le traitement anti-bacillaire doit être démarré selon les recommandations nationales de chaque pays. La reprise de l'anti-TNF $\alpha$  est autorisée 1 à 2 mois après l'instauration du traitement anti-bacillaire sauf extrême urgence (10).

Dans notre série, le traitement anti-TNF $\alpha$  était suspendu et une poly-chimiothérapie anti-bacillaire était démarrée selon le régime préconisé dans le protocole national de lutte anti tuberculeux. L'évolution vers la guérison était notée dans 5 cas et deux malades sont décédés par tuberculose multifocale non contrôlée dans 1 cas et dans les suites post opératoires d'une chirurgie pour occlusion sur maladie de Crohn dans l'autre cas.

## Conclusion

L'avènement des biothérapies a révolutionné la prise en charge des MICI en réduisant le recours à la chirurgie et les séjours hospitaliers. Cependant, le traitement par les anti-TNF $\alpha$  expose à un risque élevé de réactivation d'une tuberculose latente d'où l'intérêt d'appliquer rigoureusement les recommandations concernant le dépistage et la prévention de cette réactivation avant tout traitement. En outre la vigilance et la surveillance doivent être maintenues pendant toute la durée de prescription des anti-TNF $\alpha$ .

---

## \*Correspondance

Hiba Ismail

[drismailhiba@gmail.com](mailto:drismailhiba@gmail.com)

**Disponible en ligne** : 25 Avril 2022

1 : Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Ibno Rochd de Casablanca.

© Journal of african clinical cases and reviews 2022

**Conflit d'intérêt : Aucun**

## Références

- [1] Programme National de Lutte Antituberculeuse au MAROC. Prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies; Ministère de la Santé, 2020.
- [2] Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. (Infliximab : chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354:1932-9.
- [3] Keane J, Gershon S, Wise R P et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 15 October 11, 2001.
- [4] Bonovas S, Fiorino G, Allocca M et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016.
- [5] Ford A C and Peyrin-Biroulet L : Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American College of Gastroenterology*, 2013.
- [6] Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021, 879–913.
- [7] Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ . Juillet 2005.
- [8] Hashash J, Abou Fadel C, Hosni M, Hassoun L, Kanafani Z, Regueiro M. Approach to Latent Tuberculosis Infection Screening Before Biologic Therapy in IBD Patients : PPD or IGRA ? *Inflamm Bowel Dis*, 2020.
- [9] Tomio J, Yamana H, Matsui H et al. Tuberculosis screening

prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a longitudinal study using a large-scale health insurance claims database. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2017.

- [10] Banerjee R, Affendi Raja Ali R, Wei S C et al. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries. *Gut and Liver*, Vol. 14, No. 6, November 2020, pp. 685-698.

## Pour citer cet article :

FZ Elrhaoussi, H Ismail, M Tahiri, F Haddad, W Hliwa, A Bellabah et al. Réactivation Tuberculeuse sous anti-TNF  $\alpha$  : à propos de 7 cas. *Jaccr Africa* 2022; 6(2): 187-192