



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Aggravation paradoxale des tuberculoses acquises sous anti-TNF : incidence et facteurs de risque de survenue d'un IRIS[☆]



Claire Rivoisy^{a,*}, Florence Tubach^{b,c}, Carine Roy^{b,c}, Nathalie Nicolas^{c,d,1},
Xavier Mariette^e, Dominique Salmon^f, Olivier Lortholary^g, Anne Bourgarit^{h,i},
for the RATIO Group²

^a Service de maladies infectieuses, hôpital Saint-Antoine, université Pierre-et-Marie-Curie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

^b Inserm, ECEVE, UMR 1123, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75010 Paris, France

^c Département d'épidémiologie et recherche clinique, hôpital Bichat, AP-HP, 75018 Paris, France

^d Inserm, CIC 1425-EC, département d'épidémiologie et de recherche clinique, hôpital Bichat, AP-HP, 75018 Paris, France

^e Inserm U1012, université Paris-Sud, hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^f Hôpital Cochin, université Paris Descartes, AP-HP, 75014 Paris, France

^g Service des maladies infectieuses et tropicales, centre d'inféctiologie Necker-Pasteur, IHU Imagine, hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, université Paris Descartes, AP-HP, 75015 Paris, France

^h Service de médecine interne, SMBH, hôpital Jean-Verdier, université Paris-Seine Saint-Denis, AP-HP, 93140 Bondy, France

ⁱ Inserm UMR-S 945, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Accepté le 20 avril 2015

Disponible sur Internet le 21 février 2017

Mots clés :

Anti-TNF
Tuberculose
IRIS

RÉSUMÉ

Objectifs. – L'aggravation paradoxale de tuberculose (TB), un exemple de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), est un phénomène croissant que l'on observe désormais dans plusieurs contextes et récemment rapporté à l'arrêt de l'anti-tumor necrosis factor (TNF) chez les patients ayant développé une TB sous biothérapie. Afin de mieux reconnaître ce phénomène, nous avons analysé l'incidence et recherché les facteurs de risque favorisant la survenue de l'IRIS-TB chez les patients traités par anti-TNF.

Méthodes. – Étude cas-témoin portant sur des patients ayant développé une TB sous anti-TNF. Les cas d'IRIS, définis selon les critères ci-dessous, ont été appariés à deux témoins (TB sous anti-TNF sans IRIS). L'incidence de l'IRIS était calculée à partir du registre français Recherche sur les anti-TNF et Infections Opportunistes (RATIO). Les facteurs de risque de développer un IRIS étaient identifiés par régression logistique conditionnelle.

Résultats. – Quatorze patients traités par anti-TNF ont développé un IRIS-TB dans un délai médian de 45 jours [IQR 22–131] après instauration des anti-TB et de 110 jours [IQR 63–164] suivant la dernière injection d'anti-TNF. Chaque cas était apparié à deux témoins selon l'année du diagnostic de TB. Les facteurs de risque de survenue de l'IRIS étaient (*odds ratio* [IC95 %]) : une TB disséminée (11,4 [1,4–92,2], $p=0,03$), des antécédents d'exposition au *Mycobacterium tuberculosis* (12,7 [1,6–103,0], $p=0,02$) et la prise de corticoïdes au diagnostic de TB (4,6 [1,2–17,2], $p=0,02$). L'incidence de l'IRIS dans le registre RATIO était de 7 %.

Conclusion. – Après interruption de la biothérapie, l'aggravation paradoxale de la TB liée aux anti-TNF était plus fréquente chez les patients atteints d'une forme disséminée de TB. Bien que son diagnostic reste difficile, les cliniciens doivent apprendre à détecter les signes évocateurs d'IRIS sachant que la prolongation du traitement anti-TB n'est pas nécessaire, alors que paradoxalement, la réintroduction d'un immunosuppresseur peut l'être.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.04.022>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : claire.rivoisy@sat.aphp.fr (C. Rivoisy).

¹ Auteure décédée.

² RATIO Group : Bagheri H ; Blandin B ; Breban M ; Bretagne S ; Castot A ; Chichmanian R-M ; Chosidow O ; Dautzenberg B ; Dellamonica P ; Dufeu-Demazes N ; Emilie D ; Gillet C ; Hugot J-P ; Kreft-Jais C ; Lemann M ; Lepout C ; Lortholary O ; Mariette X ; Michelet C ; Montastruc J-L ; Nicolas N ; Prieur A-M ; Ravaud P ; Roux C ; Salmon D ; Tubach F ; Vittecoq D.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.12.002>

1169-8330/© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est une entité clinique traduisant une réponse immunitaire exacerbée dans un contexte de reconstitution immune, même partielle, après une immunosuppression réversible. Bien connu chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) après la mise en route d'un traitement antirétroviral (ARV) [1], ce syndrome a été identifié plus récemment dans d'autres situations telles que la transplantation d'un organe et les affections hématologiques malignes [2].

La biothérapie ciblée, dont font partie les inhibiteurs du *tumor necrosis factor* (TNF), est couramment utilisée pour contrôler l'activité des maladies inflammatoires chroniques [3]. Puisque le TNF et autres cytokines pro-inflammatoires ainsi que celles sécrétées par les lymphocytes Th1 jouent un rôle essentiel dans l'orchestration de l'inflammation et l'activation de la réponse de l'hôte aux infections, ces traitements sont connus pour favoriser l'apparition d'effets secondaires infectieux graves comme la réactivation tuberculeuse (TB) [4]. L'arrêt du traitement anti-TNF, comme recommandé au diagnostic de TB, peut s'accompagner d'une reconstitution immune qui se traduit par la récupération des réponses immunitaires anti-mycobactériennes [5]. L'IRIS-TB dans un contexte de traitement anti-TNF a fait l'objet de descriptions isolées [5,6]. Ce phénomène doit être mieux détecté puisqu'il bénéficie de traitements sensiblement différents de ceux destinés à la prise en charge des récurrences d'infection.

Notre but étant de décrire la présentation clinique et les facteurs de risque de survenue de l'IRIS-TB sous anti-TNF, nous avons mené une étude cas-témoins regroupant des patients ayant développé un IRIS-TB à l'arrêt des anti-TNF et recrutés en France [5]. Nous avons également précisé l'incidence de l'IRIS à partir des données d'un observatoire prospectif national conduit sur 3 ans et piloté par le groupe Recherche sur les anti-TNF et Infections Opportunistes (RATIO) qui colligeait de manière exhaustive tous les cas de TB survenues sous anti-TNF en France [7].

2. Méthodes

2.1. Patients

Les cas d'IRIS, dont le diagnostic était fondé sur les critères cliniques proposés en 2008 par le consortium International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI) pour l'étude de l'IRIS associée au VIH [8] ont été identifiés rétrospectivement. Après avoir confirmé le diagnostic de TB survenue dans un contexte de traitement anti-TNF, l'IRIS était diagnostiqué lorsqu'il y avait aggravation des signes cliniques, biologiques ou radiologiques existants d'une TB ou apparition de nouvelles manifestations en rapport avec une TB, en l'absence de résistance ou de faible réponse au traitement, de toxicité des traitements ou d'infection intercurrente dans les 6 mois qui suivaient la mise en route du traitement anti-TB et l'interruption des anti-TNF. On disposait de deux sources d'inclusion pour les patients :

- le registre RATIO [7], 56 des 69 cas validés de TB sous anti-TNF [7], c'est-à-dire les patients avec un suivi d'au moins 6 mois après l'arrêt des anti-TNF étaient identifiés pour inclusion ;
- le comité de validation a inclus d'autres cas d'IRIS recueillis de manière rétrospective par l'intermédiaire de trois sociétés savantes (la Société nationale française de médecine interne, la Société de pathologie infectieuse de langue française et le Club rhumatismes et inflammation).

Chaque cas était apparié à deux témoins selon l'année de diagnostic de la TB (± 1 an), ce qui permettait d'inclure plusieurs agents anti-TNF commercialisés à des périodes différentes. Les témoins étaient des patients présentant la même maladie que le cas (TB sous anti-TNF) et issus du même service hospitalier que le cas mais n'ayant pas développé d'IRIS dans les 6 mois suivant l'arrêt de la biothérapie.

2.2. Analyses statistiques

Les variables nominales sont exprimées sous la forme n (%) et les variables continues en médianes [IQR]. L'incidence de l'IRIS pour les cas de TB sous anti-TNF et son intervalle de confiance (IC) de 95 % étaient estimés pour les 56 cas de TB du registre RATIO (nombre de cas IRIS-TB du RATIO divisé par le nombre de patients TB du RATIO). Les facteurs de risque de l'IRIS dans l'étude cas-témoins étaient identifiés par régression logistique conditionnelle. Les facteurs potentiels prédictifs prédéfinis de l'IRIS étaient : l'âge, la naissance dans une zone d'endémie tuberculeuse, la durée d'évolution de la maladie inflammatoire sous-jacente, le dépiçage et traitement d'une infection TB latente, une TB disséminée, un traitement anti-TNF et la prise de corticoïdes au diagnostic de TB. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). $p < 0,05$ était le seuil de signification statistique.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des cas d'IRIS-TB associés aux anti-TNF

Quatorze cas (Tableau 1) d'IRIS-TB associé aux anti-TNF ont été inclus : quatre issus du registre RATIO et 10 de sociétés savantes. Neuf femmes et cinq hommes, d'âge médian 52 [intervalle interquartile (IQR) 41–65] ans, six (43 %) originaires de pays de forte endémie tuberculeuse (Maghreb [$n = 4$], Asie [$n = 2$]) [9]. Les affections inflammatoires sous-jacentes pour lesquelles l'anti-TNF avait été prescrit comprenaient la spondylarthrite ankylosante ($n = 5$), la polyarthrite rhumatoïde ($n = 4$), le psoriasis ($n = 1$), la maladie de Behçet ($n = 2$), l'arthrite psoriasique ($n = 1$) et l'artérite à cellules géantes ($n = 1$), dont la durée médiane d'évolution était de 9,2 [IQR 4,6–20,1] années. Le dernier agent anti-TNF administré avant la survenue de la TB était le récepteur soluble (etanercept) chez un (7 %) patient et des anticorps monoclonaux pour les autres : infliximab ($n = 7$), adalimumab ($n = 5$) ou certolizumab ($n = 1$). Six (43 %) patients ont été sous traitement par corticoïdes durant l'année qui précédait le diagnostic de TB, à raison d'une dose médiane de 20 mg/jour. La TB a été diagnostiquée dans un délai médian de 37 [IQR 8–140] semaines après la mise en route de l'anti-TNF et présentait une forme disséminée chez 12/14 patients selon la 10^e révision de la Classification Internationale des Maladies (A15-A19) ; les deux derniers sujets ont développé une TB localisée pulmonaire ou une TB à localisation digestive et osseuse. Au diagnostic de TB, le traitement anti-TNF était interrompu chez tous les patients ; l'activité de la maladie inflammatoire sous-jacente restait nulle ou modérée selon la classification suivante : nulle (pas de douleur), modérée (douleur ou déformation sans modification de traitement) ou importante (changement de traitement en raison de la douleur) chez 12 patients et nécessitait l'apport d'une corticothérapie ou l'intensification des doses chez 8 patients : trois souffrant d'une TB potentiellement mortelle (miliaire hypoxémie, lymphohistiocytose hémophagocytaire, hypercalcémie) et cinq pour prévenir la réactivation de l'affection inflammatoire sous-jacente. Seuls deux patients ont reçu du méthotrexate.

Le temps médian de survenue de l'IRIS était de 45 [IQR 22–131] jours après le démarrage du traitement anti-TB et de 110 [IQR

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5669968>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5669968>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)