

Recommandations nationales

Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α

Juillet 2005



Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



Recommandations nationales

Prévention et prise en
charge des tuberculoses
survenant sous anti-TNF α

Juillet 2005

Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α

Les médicaments de la classe des anti-TNF α sont des agents qui inhibent l'activité biologique du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Leur utilisation augmente le risque de réactivation d'une tuberculose latente qui doit par conséquent être dépistée et traitée avant toute initiation d'un tel traitement.

Trois produits sont actuellement commercialisés : infliximab (REMICADE[®]), etanercept (ENBREL[®]), adalimumab (HUMIRA[®])¹.

Chez l'enfant, lorsqu'un traitement par etanercept est envisagé (seul anti-TNF α ayant l'indication chez l'enfant), un avis spécialisé est requis.

Quelles sont les deux situations rencontrées ?

Tuberculose latente (ou tuberculose infection)

- Primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère).
- Sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse :
 - Sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide.
 - Sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire.
 - Sujet ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.
 - Sujet ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.

1) RCP disponibles sur le site internet de l'Afssaps: www.afssaps.sante.fr

Une vigilance particulière est nécessaire vis à vis des sujets originaires d'un pays de forte endémie tuberculeuse (Afrique, Amérique Centrale et du Sud, Ex-URSS, Asie sauf Japon) qui sont à risque très élevé de tuberculose latente.

Les sujets ayant présenté une tuberculose active mais ayant été traités au moins 6 mois avec au moins 2 mois du couple rifampicine+ pyrazinamide ne sont, a priori, plus à risque de réactivation.

Tuberculose active

Les sujets suspects de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux complet.

Dans tous les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anti-TNF α doit être différé.

Comment dépister un patient à risque ?

Avant de débiter un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active

• par un interrogatoire détaillé comprenant :

- la notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
- la notion de contagé (antécédents familiaux y compris dans l'enfance),
- la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie...),
- les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active),
- la notion de traitement anti-tuberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée).

• par la recherche de signes cliniques de tuberculose maladie : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.

• en pratiquant :

- une radiographie pulmonaire. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé.
- une intra-dermoréaction à 5 UI de tuberculine (0,1 ml) chez tous les patients. Les 5 UI de la nouvelle spécialité Tubertest® correspondent aux 10 UI de

l'ancienne spécialité. La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite.

Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte " patient " qui sera délivrée au patient avec le traitement.

Prise en charge d'une tuberculose latente

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire de mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets présentant une tuberculose latente ou tuberculose infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse).

Modalités du traitement prophylactique : 3 schémas thérapeutiques possibles

- Rifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois. L'association rifampicine + isoniazide (Rifinah®) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, permet une administration simplifiée.
- L'isoniazide seul (Rimifon®) : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.
- En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniaziderifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j + pyrazinamide (Pirilène®) : 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant 2 mois avec une surveillance stricte des transaminases. Ce schéma est à éviter en raison de sa toxicité hépatique potentielle chez les patients porteurs d'une hépatopathie, les patients alcooliques ou les patients recevant un autre traitement hépatotoxique.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF α .

Surveillance

la surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique. Si les BK crachats ou tubages sont positifs, un traitement curatif remplacera le traitement prophylactique.

Il n'y a pas lieu de traiter un patient ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée.

Prise en charge d'une tuberculose active diagnostiquée avant l'initiation ou survenant sous anti-TNF α

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à 6 mois après la dernière injection d'anti-TNF α .

En cas de suspicion de tuberculose, vous devez réaliser les examens suivants :

- recherche de BK, trois jours de suite, par crachats ou tubages, IDR à la tuberculine, radiographie pulmonaire éventuellement complétée d'un scanner thoracique
- les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et les manifestations cliniques
- attention : un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif chez les patients immuno-déprimés ou sévèrement malades.

Le traitement curatif :

Quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois [l'éthambutol étant particulièrement utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance (patient originaire d'un pays d'endémie)], poursuivis ensuite par une bithérapie : rifampicine + isoniazide.

Le traitement peut être simplifié par utilisation de Rifater® (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide) à la dose journalière d'un comprimé pour 12 kg + éthambutol pendant les deux premiers mois, puis Rifinah® : 2 cp/j pendant 4 mois.

La durée totale du traitement antituberculeux dépend de la localisation :

- tuberculose pulmonaire ou monoganglionnaire : 6 à 9 mois
- tuberculose disséminée ou pluriganglionnaire : 9 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable)
- tuberculoses osseuses ou neuroméningée : 12 mois au moins.

La surveillance du traitement

Elle est celle d'un traitement antituberculeux classique. Un contrôle de la négativité de l'expectoration est utile vers le 15^{ème} jour dans les formes initialement bacillifères.

Quand reprendre le traitement par anti-TNF α ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre l'anti-TNF α avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNF α est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai supérieur ou égal à deux mois de traitement antituberculeux, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK).

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par anti-TNF α .

Un traitement corticoïde local ou général peut-il être prescrit ?

Il n'y a pas de contre-indication à une corticothérapie intra-articulaire ou par voie générale. Elle est même indiquée dans certaines formes graves de tuberculose (méningite, péricardite, miliaire sévère). Elle peut cependant s'avérer moins efficace du fait de l'administration concomitante de rifampicine qui augmente le métabolisme des corticoïdes.

Ce document a été réalisé sur la base des recommandations du **CMIT** (Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales), de la **Société Française de Gastro-entérologie**, de la **Société Française de Rhumatologie**, de la **Société de Pneumologie de langue française** et adoptées par les membres du groupe de travail anti-infectieux de l'Afssaps, avec la participation des experts suivants : **V. Abitbol, F. Berenbaum, M. Breban, F.Bricaire, JF. Colombel, B. Dautzenberg, P. Dellamonica, D. Emilie, B. Flourie, D. Heresbach, M. Lemann, C. Leport, O. Lortholary, C. Perronne, X. Mariette, C. Michelet, C. Roux, D. Salmon, D. Vittecoq.**