

Evolution favorable parmi 18 patients atteints de tuberculose neuro-méningée traités par anti-TNF- α : étude observationnelle rétrospective

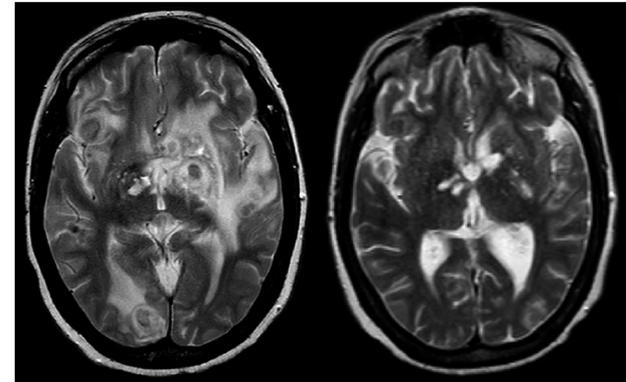
J. Benhard, G. Monsel, V. Dubée, F. Vuotto, V. Garrait, M. Talleux, R. Gueneau, N. Veziris, V. Pourcher, A. Bourgarit

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : aucune**
- **Intérêts indirects : aucun**

Introduction :

- **Tuberculose : 1^e cause de décès par un unique agent infectieux** (Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO) *hors COVID19*
- **Méningite tuberculeuse :** (*Stadelman et al. 2020*)
 - 25% mortalité
 - 30-50% séquelles
 - malgré antituberculeux et corticothérapie
- **Elévation du TNF- α dans le LCR : associé à**
 - Infarctus cérébraux précoces (*Rohlwink UK et al. 2017*)
 - Moins bon pronostic à 6 mois (*Nagesh Babu G et al. 2008*)
 - Survenue d'IRIS (*Marais S et al. 2013*)
- **Cases reports de réactions paradoxales sévères traitées par anti-TNF- α** (*Blackemore et al. 2008 ; Santin et al. 2020*)



Matériel et méthode :

- **Objectif de l'étude : décrire l'évolution clinique des patients traités en France par anti-TNF- α pour une tuberculose neuro-méningée s'aggravant sous traitement standard**
- **Inclusion :**
 - Cas de tuberculoses neuro-méningées soumis à la RCP mycobactérie pour évolution non favorable sous traitement standard
 - Ayant reçu 1 dose d'anti-TNF- α entre janvier 2017 et septembre 2021
- **Etude observationnelle rétrospective multicentrique : évaluation**
 - A partir des dossiers médicaux et d'un questionnaire, par le médecin référent
 - Clinique (Rankin) et radiologique
 - Au diagnostic de CNS TB, à la mise sous anti-TNF- α , à M1, M3, M6 et M12 de traitement
- **Accord comité d'éthique (Spilf)**

Modified Rankin Scale	
0	No symptoms
1	No significant disability. Able to carry out all usual activities, despite some symptoms.
2	Slight disability. Able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities.
3	Moderate disability. Requires some help, but able to walk unassisted.
4	Moderate severe disability. Unable to attend to own bodily needs without assistance, and unable to walk unassisted.
5	Severe disability. Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent.
6	Dead

Résultats (1/3) : 18 patients inclus

Caractéristiques	Diagnostic de TB	A l'initiation de l'anti-TNF	Caractéristiques	Diagnostic de TB	A l'initiation de l'anti-TNF
Age, médiane (min-max), années	34 (11-71)	-	Anomalies radiologiques, No (%)		
Sexe masculin, No (%)	11/18 (72)	-	Rehaussement méningé	15/18 (83)	13/18 (72)
VIH, No (%)	3/18 (17)	-	Tuberculome	9/18 (50)	15/18 (83)
CD4 /mm ³ , médiane, (min-max)	183 (111-222)	215 (182-248)	Tuberculomes multiples	8/9 (89)	13/15 (87)
Charge virale (sang) /mL, médiane, (min-max)	4,34 (2,33-4,88)	NA	Abcès tuberculeux	0/18 (0)	4/18 (22)
Symptômes neurologiques, No (%)			Hydrocéphalie	8/16 (50)	8/18 (44)
Céphalées	15/18 (83)	5/18 (28)	Atteinte spinale	4/18 (22)	9/18 (50)
Syndrome méningé	8/18 (44)	2/18 (11)	Myélite	0/18 (0)	3/18 (17)
Déficit focal encéphalique	6/18 (33)	7/18 (39)	Tuberculome	3/18 (17)	4/18 (22)
Déficit focal spinal	1/18 (6)	6/18 (33)	Abcès tuberculeux	0/18 (0)	3/18 (17)
Syndrome cérébelleux	4/18 (22)	3/18 (17)	Radiculite	1/18 (6)	1/18 (6)
Paralysie de nerf crânien	4/18 (22)	3/18 (17)	Lésion ischémique	5/18 (28)	6/18 (33)
Crise comitiale	3/18 (17)	3/18 (17)	Vascularite cérébrale	2/18 (11)	6/18 (33)
Trouble cognitif	13/18 (72)	11/18 (61)	Analyses biologiques		
Coma	5/18 (28)	1/18 (6)	Lymphocytes (sang) /mm ³ , médiane (IQR)	840 (655-1000)	1440 (1130-1740)
CNS TB			Cellularité du LCR /mm ³ , médiane (IQR)	168 (94,5-486)	57 (27-180)†
TBM, No (%)	17/18 (94)	-	Taux de lymphocyte dans le LCR, % (IQR)	51,5 (43,25-80)	92 (41,5-95,75)†
TBM probable	3/17 (18)	-	Protéïnorachie g/L, médiane (IQR)	2,29 (1,49-3,39)	3,39 (1,48-20,6)†
TBM certaine	14/17 (82)	-	Sensibilité aux antituberculeux		
Score MRC, No (%)			Inconnue	5/18 (28)	-
I	3/17 (18)	-	Sensible	11/18 (61)	-
II	7/17 (41)	-	Résistance INH	2/18 (11)*	-
III	7/17 (41)	-	MDR	0/18 (0)*	-
Score de Rankin, No (%)					
0-1	2/18 (11)	2/18 (11)			
2-3	7/18 (39)	7/18 (39)			
4-5	9/18 (50)	9/18 (50)			
Médiane (IQR)	3,5 (2-5)	3,5 (3-4)			

Aggravation clinique et radiologique chez 100% des patients :

- Réaction paradoxale : 16/18 (89%), médiane de 59 jours à compter des antituberculeux
- Aggravation d'emblée : 2/18 (11%)

Résultats (2/3) : évolution sous anti-TNF- α

■ Infiximab IV

- 5 mg/kg par injection (J0 J14 J28)
- Débuté à 87,5 j (médiane) des antiBK
- 8 injections et 9 mois en médiane

■ Survie de 94% (17/18) à M12

→ 1 décès à M12 sans lien direct

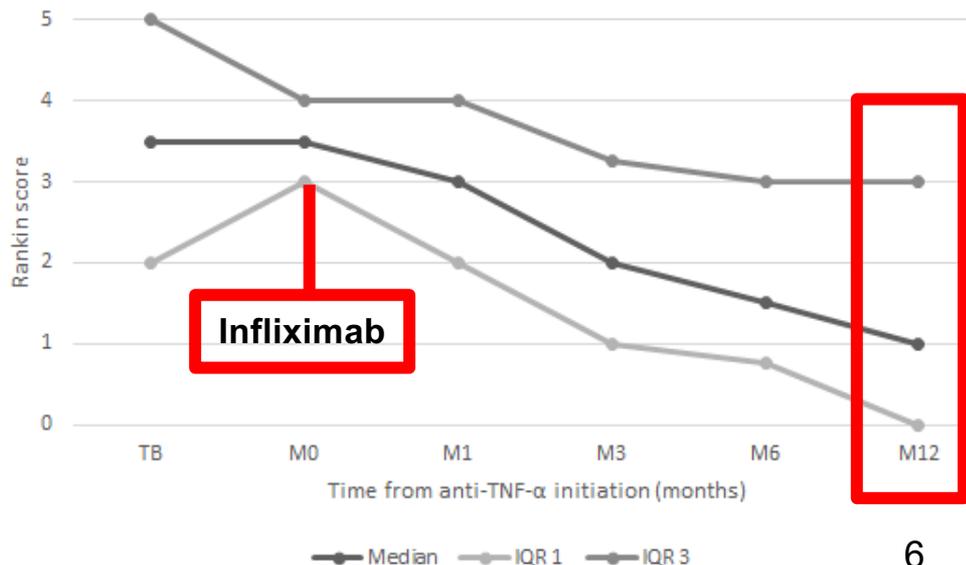
■ Absence de séquelle invalidante (Rankin 0-2) à M12 : 71% (12/17)

■ Séquelles sévères (Rankin >3) chez 3 patients : lésions médullaires compressives / HTIC

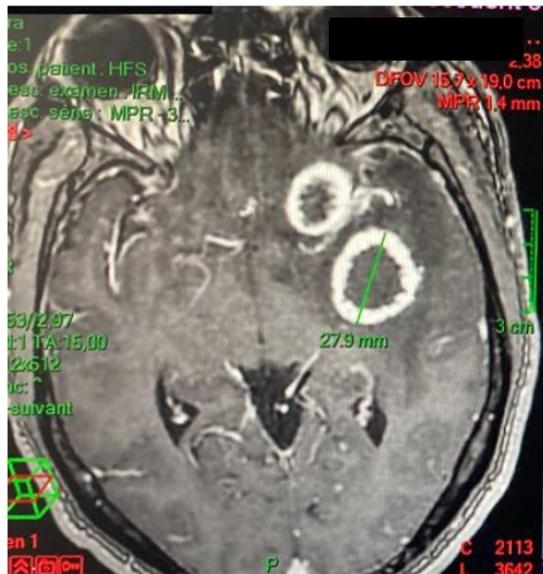
■ Corticoïdes :

- En cours chez 14/18 (78%) patients
- Majoration dose chez 5/14 (36%)
- Durée médiane 213 j

Rankin evolution after anti-TNF- α



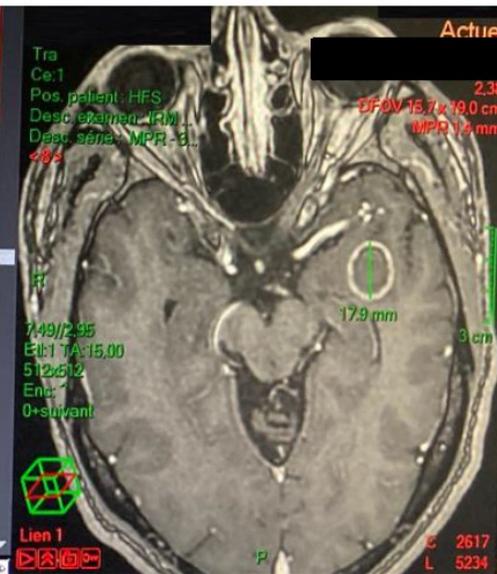
Résultats (3/3) : évolution sous anti-TNF- α



Initiation Infliximab



M3



M6

Contribution du Dr Garrat

Conclusion :

- **18 patients traités par infliximab pour CNS TB (94% TBM) d'évolution non favorable sous traitement standard** : plus large série rétrospective
 - Survie élevée de 94% à 1 an (1 décès sans lien direct)
 - Autonomie chez 71% des survivants avec amélioration du Rankin médian sous traitement
- ➔ **Suggère l'intérêt potentiel d'un traitement au cas-par-cas par infliximab pour des patients atteints de CNS TB s'aggravant sous traitement standard principalement au décours d'une réaction paradoxale**
- **Etudes prospectives nécessaires pour :**
 - Identifier plus précisément les patients susceptibles de bénéficier d'un tel traitement
 - Confirmer son efficacité et son innocuité
 - Définir le bon timing de traitement