

Facteurs associés aux formes  
disséminées de tuberculose sous  
anti-TNF alpha :  
étude cas-témoin nichée dans la  
cohorte RATIO.

F. Danion, F. Tubach, C. Rivoisy, X. Mariette, D. Salmon, O. Lortholary, C. Roy, A. Bourgarit et l'ensemble des investigateurs du groupe RATIO.

# Introduction

- Les traitements anti-TNF alpha augmentent le risque de tuberculose (*Keane et al, NEJM 2001*).
- Celles-ci sont le plus souvent extrapulmonaires, et plus graves que dans la population générale (*Keane et al, NEJM 2001; Tubach et al, Arthritis Rheum 2009*).
- Les formes disséminées de tuberculose sont associées au risque de développer un IRIS (*Rivoisy C et al, ECCMID 2012*).
- Le caractère disséminé, et parfois catastrophique, des tuberculoses sous anti TNF alpha est-il associé à la dissémination du pathogène liée à l'immunodépression induite ou à la réponse inflammatoire liée à la restauration immunitaire à l'arrêt des traitements immunosuppresseurs? Le traitement est alors différent.
- Objectif: déterminer les facteurs associés aux formes disséminées de tuberculose sous anti-TNF alpha.

# Matériel et Méthodes

- Registre RATIO : recueil exhaustif français de tous les cas de tuberculoses survenus sous anti-TNF entre 2004 et 2007.
- Etude cas-témoin nichée dans la cohorte RATIO :
  - Cas : Tuberculose disséminée définie par l'atteinte d'au moins deux sites non contigus, ou par une forme miliaire.
  - Témoins : Tuberculose « localisée » pulmonaire.  
(les adénopathies médiastinales et la pleurésie sont des sites de contiguïté pulmonaire)
- Tests statistiques quantitatifs et qualitatifs.

# Résultats : patients

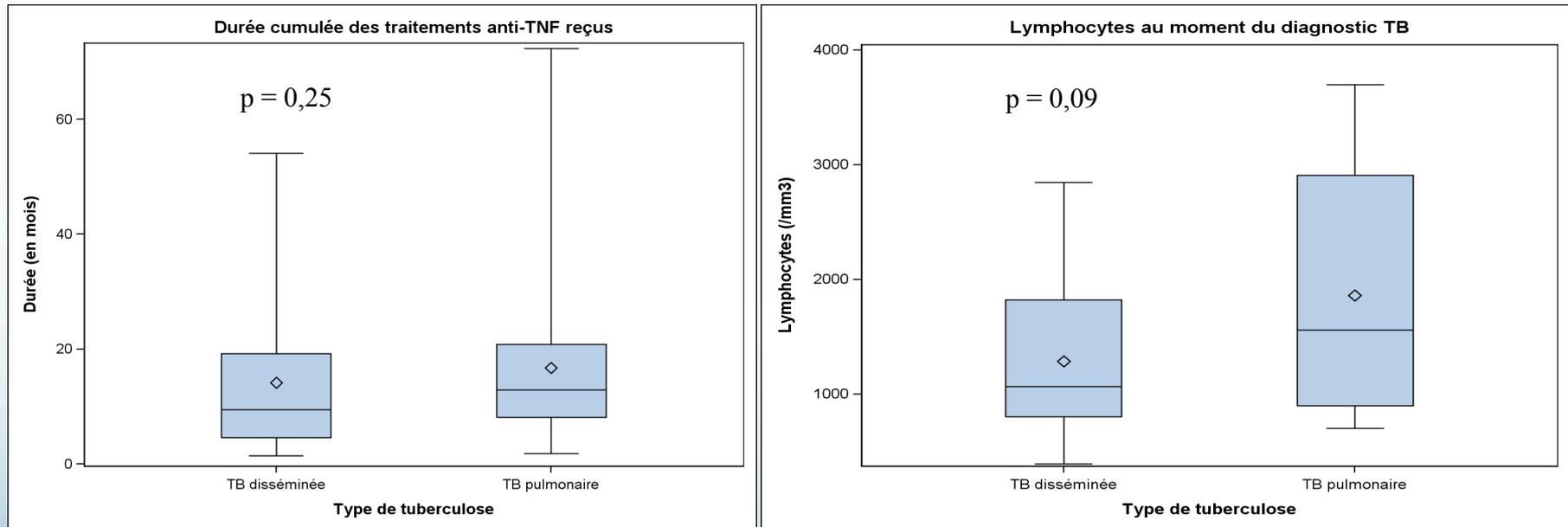
	TOTAL N=69	TB disséminée N=41	TB pulmonaire N=28	p value
Age médian au diagnostic (IQR)	61 (52-70)	61 (51-67)	60 (53-70,5)	0,9
Sexe (% F)	62,3%	65,9%	57,1%	0,46
Né hors de France	16 (27,6%)	13 (37,1%)	3 (13%)	0,045
Primo-infection tuberculeuse connue	3 (5,4%)	0 (0%)	3 (12,5%)	0,07
IDR avant anti TNF > 5 mm	15 (33%)	7 (25,9%)	8 (44,4%)	0,20
Vaccination	16 (80%)	6 (60%)	10 ( 100%)	0,09
Données manquantes	49 (71%)	31 (75,6%)	18 (64,3%)	
Pathologie inflammatoire				
PR	40 (58%)	23 (56,1%)	17 (60,7%)	0,70
SPA	16 (23,2%)	9 (22%)	7 (25%)	0,77
Crohn	9 (13%)	7 (17,1%)	2 (7,1%)	0,29
Autre	7 (10,1%)	4 (9,75%)	3 (10,7%)	
Durée médiane d'évolution (ans)	8,28 (4,42-15,78)	9,42(4,39-15,27)	6,88 (4,42-17,14)	0,61

*La naissance hors de France et l'absence de primo-infection tuberculeuse sont associées à la dissémination de la tuberculose.*

# Immunodépression au moment de la tuberculose

	TB disséminée N=41	TB pulmonaire N=28	P value
Forte corticothérapie ( $\geq 10$ mg/j ou bolus) dans la dernière année avant le diagnostic de TB	15 (36,6%)	5 (17,9%)	0,09

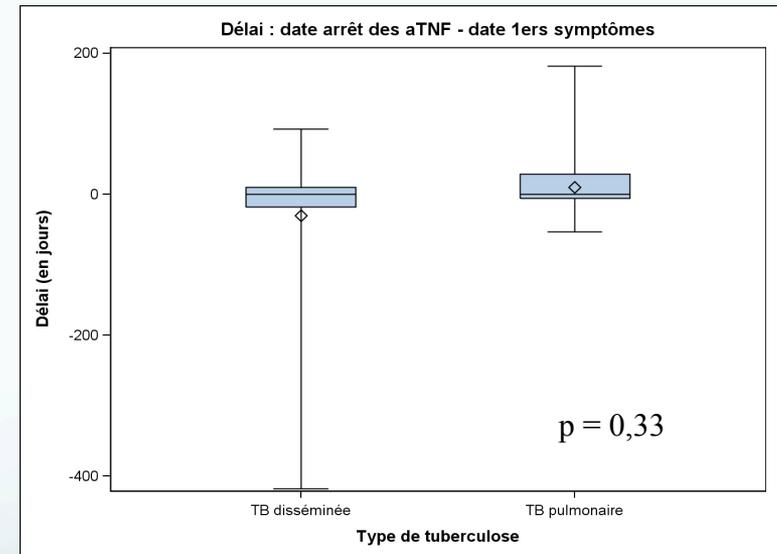
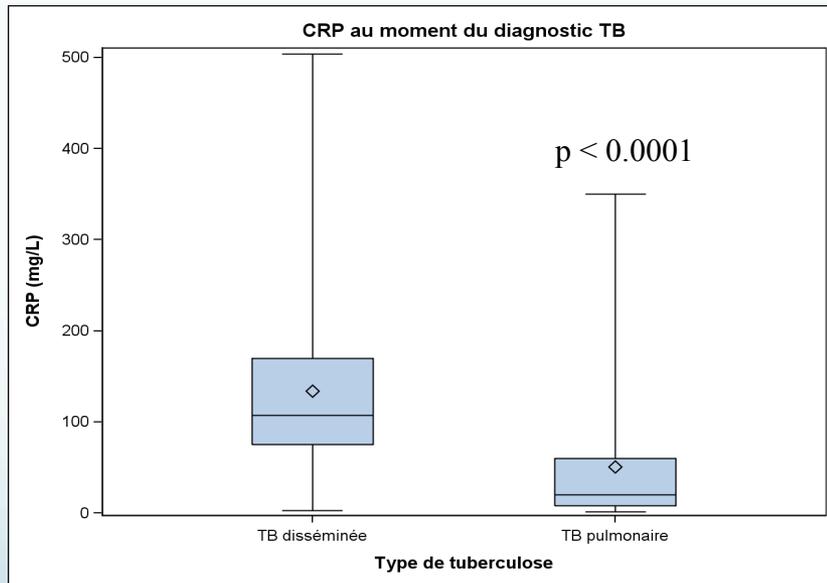
- Absence de différence de traitement anti-TNF (type, durée) entre les deux groupes.
- Absence de différence entre les deux groupes dans l'exposition aux traitements immunosuppresseurs associés aux anti TNF (azathioprine, méthotrexate, leflunomide).



*Il n'y a pas de différence significative de traitement, sauf peut-être les corticoïdes. Il existe une différence mais non significative de taux de lymphocytes entre les deux groupes. (tuberculose?)*

# Restauration immunitaire/inflammation?

	TB disséminée N=41	TB pulmonaire N=28	P value
Activité maladie au diagnostic de TB			
Nulle ou faible	15 (50%)	8 (38,1%)	0,4
Moyenne ou importante	15 (50%)	13 (61,9%)	
Données manquantes	11 (26,8%)	7 (25,0%)	
Arrêt des anti-TNF >4 mois	3 (7,31%)	0 (0,0%)	NS



Délai négatif si arrêt des anti TNF avant les 1ers symptômes de TB  
 Délai positif si 1ers symptômes de TB avant l'arrêt des anti TNF

*La CRP est significativement plus élevée dans le groupe TB disséminée, sans différence d'activité de la maladie sous jacente*

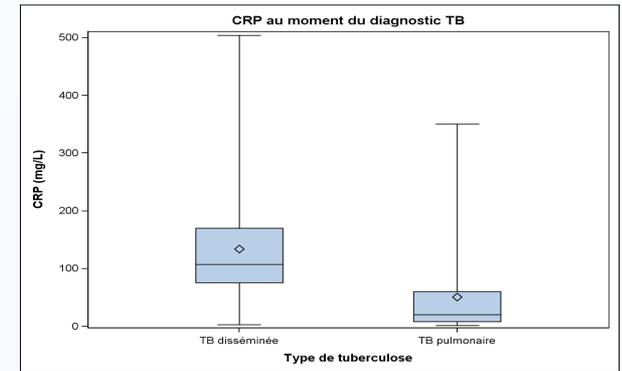
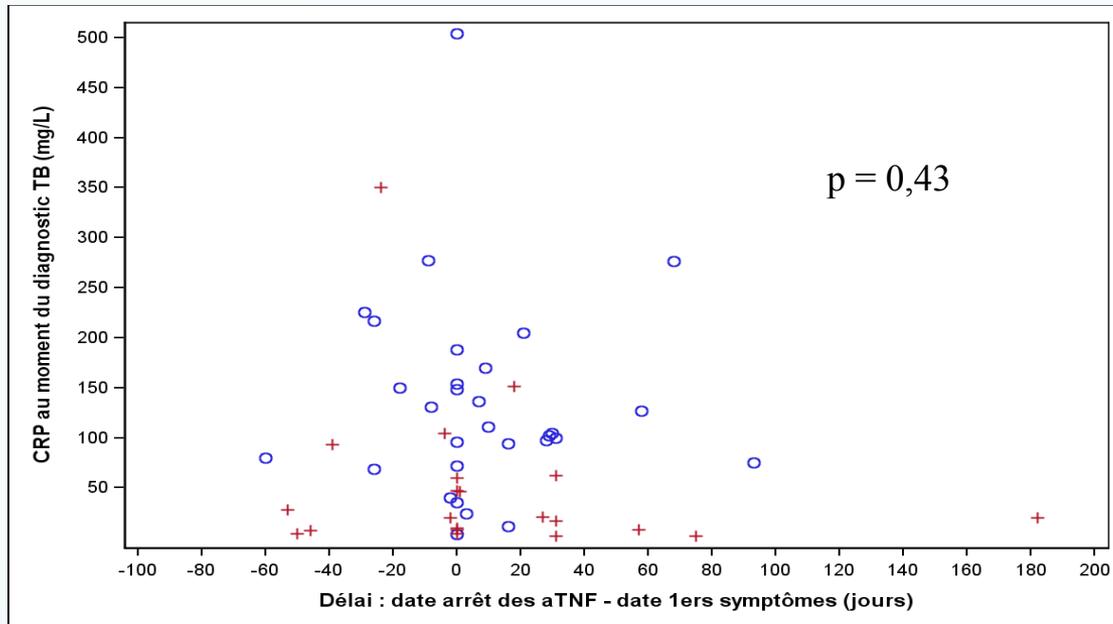
*Seuls trois patients, tous dans le groupe TB disséminée, avaient arrêté les anti-TNF plus de 4 mois (7;13;14 mois) avant l'apparition des 1ers symptômes de tuberculose.*

# Evolution

SUIVI	TB disséminée N=41	TB pulmonaire N=28	P value
Durée du traitement antituberculeux (mois)	9 (6-12)	9 (6-12)	0,80
Corticothérapie à la mise sous traitement anti TB	9 (25,7%)	4 (17,4%)	0,46
Syndrome d'aggravation paradoxale	3 (7,3%)	1 (3,6%)	0,64
Reprise d'un traitement anti TNF après les diagnostic de TB	4 (11,8%)	4 (18,2%)	0,70

*La durée du traitement anti tuberculeux n'est pas différent entre les deux groupes.*

# CRP: « inflammation » ou dissémination?



Absence de corrélation entre la CRP et la durée d'arrêt des anti TNF.

CRP selon la présence de BAAR au direct	Patients BAAR + N=21	Patients BAAR- N=48	P value
Médiane (IQR)	103 (56-149)	62 (11-136)	0,07

*La CRP est associée de façon non significative au caractère bacillifère et donc probablement à la dissémination du pathogène; pas d'association avec la restauration immunitaire.*

# Conclusion

- Les facteurs associés à la dissémination de la tuberculose survenant sous anti TNF sont :
  - liés à l'histoire mycobactérienne : pays de naissance hors de France, absence de primo-infection, absence de réponse immune anti-BK.
  - Immunodépression sous jacente?
    - Lymphopénie et corticothérapie (p=0.09).
    - Maladie peu active.
    - Pas de différence de durée ni type d'immunosuppression.
  - Absence d'argument pour la responsabilité de l'inflammation (IRIS) mais les 3 patients avec arrêt prolongé des anti-TNF ont fait une forme disséminée.
- Les formes disséminées sont plus inflammatoires, en lien vraisemblablement avec le caractère bacillifère.

La dissémination de la tuberculose semblerait davantage liée au pathogène et à l'immunodépression qu'à une restauration immunitaire excessive.