

Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs : évolution des stratégies de prévention

H. Lioté

Résumé

Cette mise au point a pour objectif de montrer comment, grâce à une approche épidémiologique opérationnelle, le risque de tuberculose (TB) peut être maîtrisé chez des malades sous immunosuppresseurs (IS). En effet, dans les pathologies où ces traitements sont indiqués, il est souvent difficile de faire la part entre les différents facteurs de risque : médicaments associés, maladie sous-jacente, comorbidités et endémie locale. Ceci s'est avéré particulièrement vrai dans des situations telles que les maladies systémiques sous corticothérapie au long cours ou les transplantations rénales sous IS préventifs du rejet. Dans ces situations, le risque reste mal évalué et la prévention insuffisante. Les TB sous agents anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont échappé à cette règle grâce à une stratégie de prise en charge exemplaire. En effet, les données de registres nationaux (CDC aux USA et Biobadaser en Espagne) ont permis de chiffrer l'incidence de TB dans la PR. À partir de 2001, une multiplication par quatre de l'incidence, attribuable uniquement à l'introduction des agents anti-TNF, a été rapportée par ces « observatoires épidémiologiques ». Plusieurs agences de sécurité sanitaire à travers le monde (dont l'Afssaps...) ont alors émis des recommandations de dépistage et de prévention des sujets à risque. Leur mise en œuvre a été incontestablement efficace puisqu'elle a permis de ramener l'incidence à son niveau antérieur. Ces recommandations pourraient être améliorées grâce au dépistage par les tests à l'interféron- γ et modulées en fonction du rapport bénéfice/risque de la prophylaxie sur certains terrains. Elles doivent être appliquées et éventuellement étendues aux nouveaux IS.

Mots-clés : Tuberculose • Immunosuppresseurs • Corticoïdes • Agents anti-TNF • Recommandations.

Service de Pneumologie et réanimation respiratoire, Hôpital Tenon, Paris, France.

Correspondance : H. Lioté
Service de Pneumologie et réanimation respiratoire, Hôpital Tenon,
4 rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20.

huguette.liote@tnn.aphp.fr

*Réception version princeps à la Revue : 04.03.2008.
Demande de réponse aux auteurs : 01.04.2008.
Réception de la réponse des auteurs : 24.04.2008.
Demande de réponse aux auteurs : 22.05.2008.
Réception de la réponse des auteurs : 06.07.2008.
Acceptation définitive : 03.09.2008.*

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêt.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1237-49

Tuberculosis, anti-TNF agents and other immunosuppressants: evolution of preventitive strategies

H. Lioté

Summary

The occurrence of tuberculosis (TB) in patients treated with immunosuppressive drugs (ISD) is an old problem that has been highlighted by cases occurring in patients using anti-TNF α drugs. After a brief review of anti-tuberculosis immunity to highlight the immunosuppressant targets, we show how an epidemiological approach allows the control of risk in patients with drug-induced immunosuppression. The assessment and the control of this risk are usually complicated by underlying immunosuppressant disease, co-morbidities, associated drugs and local disease prevalence. Steroid therapy in systemic diseases and ISD protocols in graft rejection prevention illustrate this problem particularly well. The management strategy adopted to combat anti-TNF related tuberculosis in rheumatoid arthritis (RA) has allowed these biases to be avoided. The incidence of TB in RA has been recorded in some national databases (USA, Spain). A four fold increase was registered after the introduction of anti-TNF agents in 2001 which could be considered as the true risk of the drug. Several national health agencies proposed guidelines to screen and prevent TB risk in these patients. Their effectiveness was confirmed by the incidence of TB returning the level prior to the introduction of these agents. Recommendations could be improved by using interferon- γ screening tests and a better benefit/risk prophylaxis. They should be observed and if possible extended to new and other ISD.

Key-Words: Tuberculosis • Immunosuppressive drugs • Steroid therapy • anti-TNF agents • Recommendations.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1237-49
huguette.liote@tnn.aphp.fr

L' émergence de la tuberculose (TB) chez les patients traités par les agents anti-TNF après leur commercialisation dans les années 2000 a remis à l'ordre du jour le risque lié aux immunosuppresseurs (IS) [1]. Ce sont des TB graves, létales dans environ 10 % des cas, qui posent deux problèmes. Le premier est celui de l'appréciation du risque inhérent aux IS qui est rendu difficile du fait de son intrication à des facteurs environnementaux et à des facteurs d'immunosuppression liés à l'hôte. Le deuxième problème est celui de la maîtrise du risque à l'heure des grands mouvements de population et de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG en France. Pour résoudre ces problèmes, la stratégie adoptée avec les agents anti-TNF- α constitue une démarche médicale exemplaire.

Dans cette mise au point, nous rappellerons brièvement les mécanismes physiopathologiques de défense antituberculeuse de l'organisme, les différents IS susceptibles d'inhiber ces mécanismes et leurs indications respectives. Les médicaments IS et leurs indications sont dans la plupart des cas indissociables, ce qui conduit à identifier des « situations cliniques ». Pour chacune de ces situations, seront envisagées successivement l'évaluation du risque, les particularités cliniques qui doivent attirer l'attention du clinicien et les éventuelles stratégies de prévention existantes. Ces deux approches complémentaires, physiopathologiques et épidémiologiques, ouvrent des perspectives sur les mesures à entreprendre pour maîtriser le risque.

Histoire naturelle de la tuberculose et mécanismes de défense de l'organisme (fig. 1) [2]

Lors d'un contage exogène avec *M. tuberculosis*, l'organisme possède un ensemble de mécanismes de défense qui peuvent être déclenchés successivement pour aboutir à la neutralisation du germe.

Dans un premier temps, l'inhalation de la mycobactérie entraîne la mise en jeu de l'immunité innée. Les macrophages activés grâce aux *toll-like receptors* (TLR) phagocytent les bacilles et recrutent par l'intermédiaire de cytokines, les cellules NK et les lymphocytes T γ δ qui, en retour, stimulent les macrophages et leur confèrent des propriétés bactéricides pour le BK. La phagocytose et la sécrétion de facteurs bactéricides permettent l'éliminer le germe dans 70 % des cas, sans mémoire immunologique.

Dans les autres cas, cette étape échoue, l'immunité adaptative cellulaire, dépendante du lymphocyte T (LT), entre en jeu. Les macrophages, siège de multiplication bacillaire, sont lysés. Les cellules dendritiques, véritables sentinelles, prennent le relais. Elles phagocytent le bacille ou les corps apoptotiques libérés. Puis, après multiplication et maturation, elles migrent dans les ganglions lymphatiques où elles procèdent à la présentation de l'antigène et à l'activation des lymphocytes (LT) CD4 et CD8 naïfs. Ces derniers alors activés vont proliférer. L'activation et la multiplication des LT sont sous-tendues par une

machinerie cellulaire complexe, faisant intervenir de nombreuses petites molécules (calcineurine, m-TOR...) qui vont constituer autant de cibles précises pour les nouveaux IS [3].

La troisième étape consiste à circonscrire la multiplication bactérienne. Les LT CD4 et CD8 activés affluent dans le poumon au site de l'infection. Les LT CD8 sécréteurs de facteurs bactéricides aident les macrophages à neutraliser la mycobactérie. Les LT CD4 activés ont un rôle majeur car ils participent à la formation et au maintien du granulome en coopération avec les macrophages et les fibroblastes activés. Au terme de ce processus, si la formation du granulome échoue, les BK vont se disséminer et c'est la tuberculose maladie ou « tuberculose patente ». Si au contraire, cette étape aboutit, les BK resteront confinés, à l'état quiescent, au sein du granulome, dans les macrophages et les cellules géantes, entourés de LT CD4 et de fibroblastes, et l'on parle de « tuberculose latente ». Cependant, dans 10 % des cas, à l'occasion d'une baisse des défenses immunitaires comme l'effondrement des CD4 chez les sujets VIH ou lors de l'administration d'IS, les mécanismes cellulaires peuvent devenir insuffisants pour maintenir le granulome et la dissémination a lieu. C'est la tuberculose de « réactivation ».

Ainsi, ces trois étapes de l'immunité antituberculeuse constituent les cibles potentielles des IS. La plupart des stratégies de prévention visent à éradiquer la tuberculose latente pour éviter la réactivation de la maladie lors de l'immunodépression.

- Un premier contage par le BK stimule l'immunité innée, en activant les macrophages qui recrutent les cellules NK et les lymphocytes T $\gamma\delta$. Ces derniers, en retour, stimulent les macrophages et leur confèrent des propriétés bactéricides pour le BK.
- La phagocytose et la sécrétion de facteurs bactéricides permettent l'éliminer le germe dans 70 % des cas, sans mémoire immunologique.
- En cas d'échec, le relais est pris par les cellules dendritiques qui phagocytent le bacille, se multiplient et migrent dans les

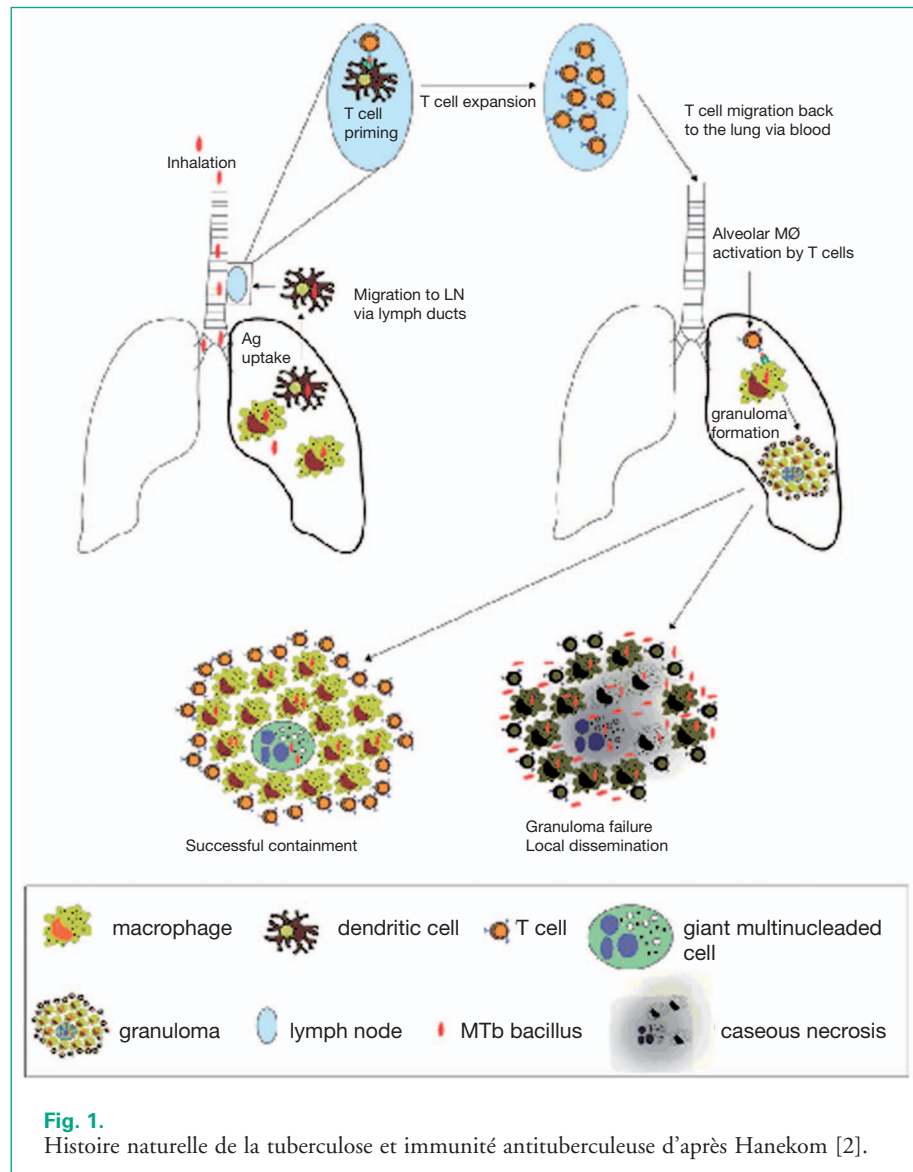


Fig. 1. Histoire naturelle de la tuberculose et immunité antituberculeuse d'après Hanekom [2].

ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes CD4 et CD8 naïfs qui sont alors activés.

- Les lymphocytes CD4 et CD8 activés affluent dans le poumon au site de l'infection s'opposant à la dissémination du BK grâce à la formation du granulome.
- En cas de déficit immunitaire, le granulome peut ne plus être maintenu et la dissémination a lieu (tuberculose de « réactivation »).

Quels immunosuppresseurs dans quelles pathologies ?

Si l'on reprend la classification des IS (tableau I) [3], toutes les molécules susceptibles d'inhiber l'immunité innée, de

Tableau I.

Médicaments immunosuppresseurs potentiellement pourvoyeurs de tuberculose (TB).

Classification Mode d'action	Médicaments	Indications	Risque théorique de TB
Lympho-ablatifs – Destruction du tissu lymphoïde – plus spécifiques du lymphocyte T (LT)	Alkylants... cyclophosphamide OKT3, Fludarabine	Chimiothérapie des cancers et hémopathies Maladies systémiques	±
Antimétabolites – inhibe la synthèse des purines, pyrimidines – Blocage de l'expansion LT activé	Mycophénolate mofétil, Azathioprine Méthotrexate, Léflunomide	Prévention du rejet (immunité LT) Maladies systémiques	+
Antiproliférants – Contrôle l'entrée en phase S du cycle cellulaire par fixation au récepteur à la rapamycine	Sirolimus Everolimus	Prévention du rejet	+
Anticalcineurine – Inhibe le premier signal d'activation du LT	Cyclosporine A, FK 506 (Tacrolimus)	Prévention du rejet	+
Corticoïdes – Inhibe toute la réaction immuno- inflammatoire	Prednisone, méthylprednisolone	Maladies systémiques Prévention du rejet de greffe Oncologie, asthme, PHS, FID...	++
Agents anti-TNFα – Inhibent la principale cytokine pro- inflammatoire	Infliximab Adalimumab Etanercept	Maladies systémiques	+++

PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité ; FID : Fibrose interstitielle diffuse.

détruire le tissu lymphoïde ou de neutraliser l'activation ou la prolifération lymphocytaire, risquent en théorie d'induire une tuberculose *de novo* ou de réactivation. Ce sont :

- les IS lympho-ablatifs (cyclophosphamide par exemple), d'autant plus qu'ils visent les LT (OKT3, fludarabine...);
- les antimétabolites et plus particulièrement les inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques (méthotrexate, léflunomide). En effet, la multiplication des LT nécessite quatre fois plus de bases pyrimidiques que de bases puriques;
- les antiproliférants comme la rapamycine (Sirolimus) qui interagissent avec le récepteur m-TOR et bloquent l'entrée en phase S du cycle cellulaire;
- les anticalcineurine [ciclosporine A (CsA), Tacrolimus (TAC)] qui inhibent le premier signal d'activation du LT lors de la présentation de l'antigène.

La plupart de ces molécules sont utilisées dans la prévention du rejet de greffe d'organe. En effet, le mécanisme de rejet relève, tout comme la tuberculose, de l'immunité adaptative dépendante des LT CD4. Elles sont aussi de plus en plus couramment prescrites dans les maladies systémiques.

Enfin, certains de ces IS font partie des chimiothérapies des cancers et des hémopathies. Cependant, les tuberculoses sont peu documentées dans ces affections [4]. Leur incidence semble élevée chez les patients porteurs de lymphomes de haut grade et chez les greffés de moelle ou de cellules souches périphériques dans les pays à forte endémie [5] mais les études épidémiologiques restent insuffisantes. Une prophylaxie

permettrait probablement d'éviter les réactivations. Mais la seule donnée disponible est l'absence de réactivation de TB chez des sujets porteurs de lymphomes ayant des antécédents de TB traitée [6]. Cependant, la multiplicité des facteurs impliqués dans la survenue de TB dans ces cas précis nous écarte du strict sujet des IS. Ce sujet ne sera pas abordé plus longuement dans cette revue.

Le rôle des corticoïdes au long cours et des agents anti-TNF doit être tout particulièrement signalé car ils agissent sur toutes les étapes des défenses antituberculeuses et vont être théoriquement encore plus pourvoyeurs de TB que les autres IS. Leurs indications sont également dominées par les maladies systémiques (*tableau I*).

L'arrivée de nouveaux anticorps monoclonaux IS déjà commercialisés tels que les antagonistes du récepteur à l'IL1 (anakinra), CTLA-4-Ig (abatacept), ou les molécules encore en voie de développement (anti CD52, 25, 11a, IL-2...), imposent également une vigilance accrue vis-à-vis de la tuberculose.

L'analyse de la littérature des dix dernières années montre que l'identification et l'évaluation précise du risque de tuberculose avec ces IS est difficile à cause de facteurs confondants tels que le désordre immunitaire lié à la pathologie sous-jacente, les comorbidités (diabète, insuffisance rénale chronique...), la prescription de multiples IS antérieurs ou simultanés et surtout le risque endémique local.

Trois situations cliniques, bien documentées, dans des études de qualité méthodologique variable, peuvent néan-

moins être identifiées. Il s'agit de la corticothérapie dans les maladies systémiques, particulièrement le lupus érythémateux systémique (LES), des protocoles de rejet de greffe d'organes (surtout de rein) et des agents anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Pour chacune de ces situations, les données épidémiologiques permettant de définir un risque, les particularités cliniques et la stratégie de prise en charge éventuelle, seront analysées.

- **Toutes les molécules susceptibles d'inhiber l'immunité innée, de détruire le tissu lymphoïde ou de neutraliser l'activation ou la prolifération lymphocytaire, risquent d'induire une tuberculose.**
- **On incrimine tout particulièrement les corticoïdes au long cours et les anti-TNF qui cumulent ces actions.**

La corticothérapie dans les maladies systémiques

Données épidémiologiques

Les données permettant d'approcher le risque de TB sous corticothérapie prolongée sont résumées dans le *tableau II*. Ces 6 séries de LES et des maladies rhumatismales inflammatoires, publiées entre 1998 et 2006 [7-12], proviennent de zones d'endémie différentes. Elles sont présentées ici selon une incidence de TB croissante. Ainsi, l'incidence de la TB chez les malades traités est toujours supérieure à celle de la population générale dans chaque pays concerné. Elle est d'autant plus élevée que l'incidence dans la population générale est forte. Pour se départir de ce facteur, il suffit de considérer le risque relatif (RR). L'incidence est alors 6 fois plus élevée en moyenne (extrêmes : 4 à 12). Il persiste, dans cette estimation, d'autres causes intriquées : IS associés, diabète, déficit en TNF de la néphropathie lupique [8]... qui expliquent la disparité du RR. Cependant, le facteur prédominant est la dose de corticoï-

des. Kim et coll. [7] ont bien montré dans une étude cas-témoins que la dose journalière, la durée du traitement, la dose cumulée et l'administration de bolus était significativement différente chez les malades qui déclaraient une TB sous corticothérapie comparativement aux témoins non tuberculeux. De nombreuses séries [10, 13, 14] ont confirmé que le risque dépend de la dose mais les chiffres avancés (dose journalière entre 5 et 40 mg, dose cumulée entre 1 et 12 g, durée de traitement entre 1 mois et 7 ans) ne permettent pas de déterminer un seuil à partir duquel une prophylaxie est justifiée. Ce seuil est mieux connu pour les infections tout venant où il a fait l'objet d'une évaluation par méta-analyse [15].

Particularités cliniques

Dans les 10 séries de patients lupiques sous corticothérapie au long cours reprises par Erdozain et coll. [12], on trouve les trois caractéristiques des TB des immunodéprimés quelle que soit l'étiologie. Il s'agit de la latence de survenue après au minimum un mois de traitement, du taux de TB extra-pulmonaires et disséminées de l'ordre de 40 % et de formes graves telles que des miliaires et des méningites. La mortalité est de 9 % en moyenne dans ces séries, chiffre très supérieur à celle des TB du sujet immunocompétent (inférieure à 2 %) [16]. Elle est expliquée à la fois par la gravité des formes cliniques mais aussi par le retard au diagnostic dans les formes peu symptomatiques cliniquement, en particulier les formes extra-pulmonaires.

Stratégie de prévention

Il n'existe, à notre connaissance, aucune recommandation spécifique à la prévention des TB sous corticothérapie au long cours chez l'adulte. De nombreuses équipes appliquent les recommandations de prophylaxie de TB chez l'immunodéprimé élaborées par l'ATS en 1983 au moment de l'épidémie de SIDA. Ces recommandations ont été réactualisées en 1994 et 2000 [17]. Elles proposent un traitement par isoniazide (INH) 300 mg/j pendant 6 à 9 mois

Tableau II.

Incidence et le risque relatif (RR) de tuberculose associée à la corticothérapie au long cours dans les maladies systémiques : lupus (LES), polyarthrite rhumatoïde (PR) et autres rhumatismes inflammatoires (RI).

Incidence de tuberculose/100 000	Turquie Sayarlioglu 2004 [10]	Espagne Erdozain 2006 [12]	Corée Yun 2002 [8]	Hong-Kong Mok 2005 [11]	Espagne Vellido 2003 [9]	Corée Kim 1998 [7]
Dans la population générale	27	30	67	110	110	393*
Dans les maladies systémiques avec corticoïdes	LES 150	LES 187	LES 790	PR 230	LES 1060	RI 2000
RR	6	6	12	4	10	5

*risque ajusté à l'âge.

chez les sujets à risque. Leur efficacité chez les patients sous corticothérapie a été évaluée dans deux études. La première est une étude cas-témoins rétrospective portant sur des connectivites traitées par stéroïdes à 15 mg/j ou plus pendant plus de 3 mois (20 prophylaxies et 66 témoins). La prophylaxie par INH semble diminuer le risque de 70 à 90 % en fonction de l'observance [18]. La seconde est une comparaison de survenue de TB dans une même cohorte prospective, avant/après prophylaxie, avec un suivi de 2 ans. Elle montre une diminution du taux de TB de 11 % à 2 % [19]. Enfin, Mok et coll. [11] ont montré dans une étude cas-témoins que le traitement d'une TB patente ne modifiait pas le risque de rechute ultérieure sous corticoïdes. Il faut noter que ces études ont toutes été réalisées avec des doses de stéroïdes très variées dans chaque bras, ce qui limite l'interprétation de l'efficacité de la prophylaxie.

En conclusion, dans la situation clinique « corticothérapie des maladies systémiques », le risque semble être 6 fois supérieur à la population générale sans qu'on puisse identifier la part réelle des stéroïdes. Les recommandations utilisées sont très insuffisantes et devraient tenir compte de la dose de corticoïdes pour être évaluées rigoureusement.

- **L'incidence de la TB chez les malades traités par corticoïdes est toujours supérieure à celle de la population générale.**
- **Le risque dépend de la dose, mais le seuil à partir duquel il faut entreprendre une prophylaxie n'est pas déterminé.**
- **La chimioprophylaxie n'est pas codifiée.**

Les protocoles IS préventifs du rejet de greffe

Depuis la première greffe de rein en 1952, de nombreux protocoles IS ont été introduits successivement : corticothérapie, azathioprine (AZA), sérum antilymphocytaire, OKT3, CsA et TAC à partir des années 1990 puis mycophé-

nolate mofétil (MMF) ou Cellcept, à partir des années 2000. Cette escalade thérapeutique a été efficace comme en atteste le nombre de rejets du registre international des allogreffes rénales ; il a diminué de 80 % à 15 % entre 1960 et 2000, alors que la survie à 1 an augmentait de 40 à 96 % [20].

Données épidémiologiques

Les données concernant 6 séries récentes publiées entre 1997 et 2007 [21-26], de provenances géographiques diverses, sont présentées dans le *tableau III*. Il s'agit dans la majorité des cas de greffes rénales. Dans cette « situation clinique » également, l'incidence de TB suit l'endémie locale. Elle est 3 à 20 fois supérieure à celle de la population générale. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette grande disparité. Ainsi, le risque relatif de TB chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés, ce qui a été le cas de la majorité de ces greffés, est estimé entre 10 et 20 [27]. De plus, nombreux sont les patients qui ont été traités de façon hétérogène par OKT3 ou bolus de corticoïdes pour des menaces de rejets aigus antérieurs. Enfin, l'administration ou l'absence de prophylaxie par INH n'est pas clairement identifiée dans ces différentes publications, en particulier dans la série de Taiwan [26].

Pour approcher de plus près la responsabilité de l'un ou l'autre IS, il est intéressant de se demander si la survenue de TB a été modifiée par l'évolution au cours du temps des protocoles d'immunosuppression. Après 1990, date à partir de laquelle la CsA a été largement prescrite, Biz et coll. [23] rapportaient des TB plus précoces, plus graves et plus disséminées qu'avec les protocoles antérieurs. Ceci n'a pas été confirmé ultérieurement. Plus récemment, cinq cas de TB très précoces, survenant 2 à 4 mois après la substitution de l'AZA et/ou CsA par le MMF, ont été signalés [28, 29]. Dans une cohorte de 450 greffés suivis pendant 8 ans, Ata-sever et coll. [25] retrouvent également des TB significativement plus fréquentes et plus précoces (dans les 6 premiers mois de traitement) chez des sujets plus jeunes, avec MMF

Tableau III.

Incidence et risque relatif (RR) de tuberculose associée aux protocoles IS préventifs du rejet de greffe d'organe.

Incidence de tuberculose/100 000	Espagne Aguado 1997 [21]	Allemagne Korner 1997 [22]	Brésil Biz 2000 [23]	Corée Park 2004 [24]	Turquie Atasever 2004 [25]	Taiwan Hsu 2007 [26]
Dans la population générale	40 ?	17,5	500	79	27	70
Chez les greffés	800	130	2 400	776	280	200
RR	20	7	5	10	10	3
Organes greffés	rein, foie, cœur	cœur	rein	rein	rein	tous organes
Protocoles IS	CsA AZA CS	CsA AZA CS	CsA AZA CS	CsA AZA CS	CsA, AZA ou MMF CS	CsA, AZA ou MMF CS

CsA : cyclosporine ; AZA : azathioprine ; CS : corticoïdes ; MMF : mycophénolate mofétil ; TAC : tacrolimus.

et/ou TAC (6,5 %) qu'avec AZA et CsA (4,5 %). Mais ceci n'a pas été retrouvé dans une série russe comparative rétrospective de 47 patients dans chaque bras [30], ni chez les 756 greffés de Taiwan [31].

Particularités cliniques

Dans ces différentes séries [21-26] comportant entre 300 à 800 greffés de différents organes, les TB surviennent toujours au moins un mois après la greffe (1 an en moyenne). Elles sont disséminées, extra-pulmonaires ou miliaires dans 45 % des cas. Il faut souligner l'augmentation de la toxicité hépatique des antituberculeux associés aux IS et à la présence d'hépatopathies post-virales sous-jacentes, fréquentes chez ces anciens hémodyalisés. Ce risque, régulièrement mentionné, n'a pas été chiffré. Enfin, la mortalité est considérable, estimée en moyenne à 20 % [16, 31, 32]. La fréquence des rejets favorisée par l'inactivation des IS et des corticoïdes par la rifampicine explique en grande partie cette forte létalité des TB des greffés.

Stratégie de prévention

Le groupe « *Renal Transplantation* » européen a élaboré des recommandations spécifiques à la prise en charge de la tuberculose [16], proposant une prophylaxie par INH (300 mg/j) pendant 6 à 9 mois en prétransplantation chez les « sujets à risque » (cette notion est explicitée plus loin recommandations de l'Afssaps pour les agents anti-TNF).

L'efficacité de ces recommandations a été évaluée par deux études prospectives [33, 34]. L'une a inclus 109 insuffisants rénaux chroniques inscrits sur une liste de transplantation et l'autre 480 malades similaires. Ils ont été traités de façon randomisée par INH ou placebo pendant 1 an et suivis respectivement quatre ans et un an. Le nombre de TB déclarées après prophylaxie était significativement inférieur dans les groupes traités (9 vs 18 et 1 vs 10). Ces études suggèrent une efficacité de la prophylaxie ; cependant elles portent sur un petit nombre de TB. La tolérance de l'INH seul a été moins bien évaluée que celle du traitement de la TB patente dans cette population. En terme d'hépatotoxicité, seules deux études rétrospectives semblent conclure à l'inocuité de l'INH seul. Le risque de rejet de greffe sous traitement antituberculeux curatif est connu, il est multiplié par 20 à 30 [16]. En revanche, le risque de rejet sous INH seul n'a pas été chiffré.

Ainsi, pour les protocoles immunosuppresseurs du rejet de greffe, comme pour les corticoïdes, le risque de tuberculose semble de l'ordre de 10 mais il reste imprécis. En revanche, les recommandations européennes semblent efficaces mais méritent une évaluation complémentaire.

- **Au cours des prophylaxies des rejets de greffe, l'incidence de la tuberculose est 3 à 20 fois supérieure à celle de la population générale.**

- **Il n'est pas établi qu'il existe des différences entre les divers protocoles de prophylaxie des rejets.**
- **Chez le greffé, la mortalité de la tuberculose est très élevée.**
- **La prophylaxie recommandée repose sur l'INH.**
- **Le risque de rejet de greffe sous traitement antituberculeux curatif est multiplié par 20 à 30, mais il n'est pas connu avec l'INH seul.**

Les agents anti-TNF (A-TNF)

Au contraire des deux situations cliniques précédentes, la démarche adoptée devant l'émergence de TB a été rigoureuse et a permis de construire une stratégie de prévention qui continue à s'améliorer.

Mécanismes d'action

Il existe trois A-TNF L'infliximab (Rémicade) et l'adalimumab (Humira) sont des anticorps monoclonaux, le premier chimérique humain et murin, le second humain recombinant. Ils neutralisent à la fois le TNF libre et le TNF membranaire en se fixant sur les récepteurs spécifiques (Rp55 et Rp75). L'éta-nercept (Enbrel), plus récent, est un leurre du récepteur soluble (Rp55) qui se lie uniquement au TNF libre. Cette liaison est réversible car l'affinité de l'éta-nercept pour le TNF est 4 fois inférieure à celle de l'infliximab et sa demi-vie trois fois plus courte.

Ces trois A-TNF sont de puissants anti-inflammatoires qui ont obtenu l'AMM dans la PR, la maladie de Crohn, le psoriasis et d'autres rhumatismes inflammatoires.

Le rôle physiologique du TNF explique le risque prévisible de TB avec ces agents. En effet, il est indispensable aux trois étapes de l'immunité antituberculeuse (détaillée plus haut dans la *figure 1*). Il participe à la mise en jeu de l'immunité innée en permettant la vasodilatation et l'afflux de leucocytes au site de l'infection. Il participe au déclenchement de l'immunité adaptative en activant les cellules présentatrices de l'antigène, en particulier les cellules dendritiques. Il participe à la formation et au maintien du granulome en stimulant la prolifération fibroblastique. Les A-TNF vont neutraliser chacun de ces effets et ainsi inhiber toutes les défenses contre MT [35]. On s'attendait donc à voir des TB plus fréquentes, peu symptomatiques faute de réaction inflammatoire, mais bacillifères à cause de l'absence de granulome, comme celles que l'on avait l'habitude d'observer avant la trithérapie chez les malades atteints de SIDA [36]. Ceci a été confirmé par les études épidémiologiques.

Données épidémiologiques

Aux États-Unis, dès 2001, on a constaté une inflexion vers le haut de la courbe d'incidence de TB proportionnelle

au nombre de doses d'infliximab prescrites [37]. Le *tableau IV* résume les données recueillies dans différents pays grâce aux observatoires épidémiologiques et aux registres des maladies inflammatoires mobilisés à cet effet. L'incidence de la TB chez les patients traités par A-TNF pour PR est constamment supérieure à l'incidence dans la population générale et elle dépend de l'endémie locale. Mais, comme l'incidence de la TB dans la population de PR traitée avant l'arrivée des A-TNF était connue au moins en Espagne et aux États-Unis, le risque inhérent aux A-TNF seuls a pu être précisément chiffré sans facteur confondant. Il est de l'ordre de 4 [38-41].

Particularités cliniques

Le tableau clinique a été particulièrement décrit par Keane en 2001 [42] sur les 70 premiers cas américains puis confirmé sur les 441 déclarations de cas recueillis par la FDA en 2003. On retrouve une latence d'un mois par rapport au début du traitement, une mortalité importante de 10 % et des localisations atypiques : 57 % de formes extrapulmonaires, 25 % de formes disséminées (mningées, ganglionnaires, urogénitales, péritonéales, ostéoarticulaires...). Le diagnostic a été porté dans 50 % des cas sur l'examen direct (dont une mycobactériémie positive), dans 50 % des cas sur les cultures d'échantillons biologiques ou de biopsies. La rareté du granulome sur les biopsies a été confirmée. Il est intéressant de signaler trois observations de TB ganglionnaire cervicale évoluant vers l'aggravation paradoxale, avec l'apparition d'érouelles, après la mise en route du traitement antituberculeux à l'arrêt des A-TNF [43]. Il s'agit probablement là d'un phénomène de reconstitution immunitaire déjà constaté pour certaines affections chez des

malades atteints de SIDA lors de la réapparition des CD4 sous trithérapie [44].

Différences entre infliximab (IFX) et étanercept (ETA)

Cette autre particularité a permis d'éclairer d'un jour nouveau les mécanismes d'action des A-TNF. En effet, avec l'IFX, les TB sont deux fois plus fréquentes [45, 46]. Comme le montre la *figure 2*, d'après Wallis et coll. [47], elles sont significativement plus précoces avec l'IFX qu'avec l'ETA

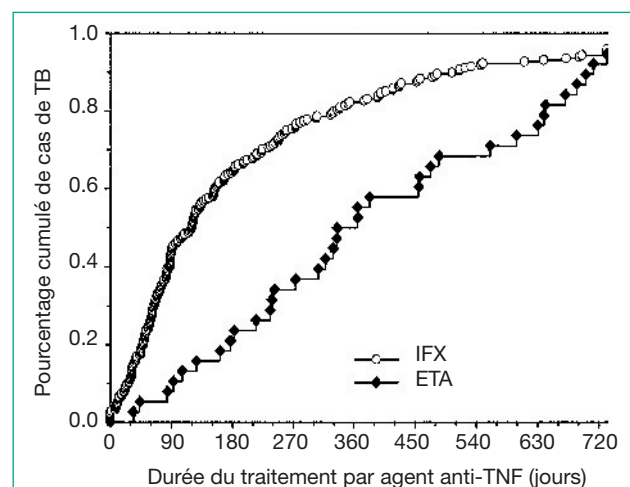


Fig. 2.

Différence d'incidence et de délai de survenue des cas de TB sous infliximab (IFX) et étanercept (ETA), d'après Wallis et coll. [46].

Tableau IV.

Incidence et risque relatif (RR) de tuberculose dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) avant et après introduction des agents anti-TNF- α . Impact des recommandations.

Incidence/100 000 et RR de tuberculose	USA Wolfe 2004 [38]	Espagne Gomez-Reino 2003 [39] Carmona 2005 [52]	Allemagne Perez 2004 [56]	Suède Askling 2005 [40]	Corée Séong 2007 [41]
Dans la population générale	6,2	25	17,5	4-14*	67
RR	1	1	1		1
Dans la PR	6,2	110	?		257
RR		4,7	?	2	4
Dans la PR sous anti-TNF α	24,5	522	130	118	2300
RR cumulé	4	20 (4,7 x 5)	9	8(2 x 4)	36 (4 x 9)
Dans la PR sous anti-TNF α avec recommandations	6,2	117	15		
RR	1	4,7	1		
Efficacité	Prouvée	Prouvée		Prouvée	

*Incidence d'hospitalisation pour tuberculose.

Tableau V.

Recommandations de l'Afssaps 2005 [55] concernant le dépistage des sujets à risque, la prophylaxie des TB latentes et le traitement des TB patentés sous anti-TNF- α .

Sujets à risque de réactivation de tuberculose

- Tuberculose ancienne, cliniquement patente, ou séquelles radiologiques sans certitude de traitement correct*
- IDR (Tubertest) > 5 mm plus de 10 ans après BCG ou en l'absence de BCG ou d'antécédent de tuberculose active traitée
- Contage récent
- Sujets venant de zone de forte endémie

Prophylaxie antituberculeuse chez les sujets à risque

- Isoniazide seul 9 mois ou
- Isoniazide - Rifampycine 3 mois

à commencer au moins 3 semaines avant la première cure d'anti-TNF- α .

Traitement des tuberculoses patentées

- Trithérapie ou
- Quadrithérapie avec éthambutol en cas de rechute ou de suspicion de résistance
- Pendant 6 à 12 mois en fonction des localisations
- Reprise des anti-TNF- α 2 mois après stérilisation s'ils sont indispensables.

*traitement d'au moins 6 mois comportant 2 antituberculeux majeurs.

(55 % dans les 3 premiers mois de traitement *vs* 10 %). Elles sont plus souvent extrapulmonaires (55 % *vs* 11 %) et méningées (17 % *vs* 7 %). Ces constatations ont donné lieu à de multiples travaux expérimentaux *in vivo* ou sur des coupes histologiques pulmonaires chez la souris [48], sur du sang total humain [49] et sur des cellules mononucléées humaines isolées [50]. Trois hypothèses ont été explorées :

- l'hypothèse pharmacocinétique proposant une action plus intense et plus durable de l'IFX s'est avérée erronée ; le TNF circulant est neutralisé, quantitativement, de la même façon par les deux types d'agent ;
- l'hypothèse attribuant un effet apoptotique et cytolytique supérieur à l'IFX a été éliminée ; d'ailleurs, elle n'expliquait pas les délais de survenue différents ;
- en revanche, l'hypothèse conférant à l'IFX une action spécifique au sein du granulome a été confortée. Une diminution du taux de LT CD4 et de la production d'interféron- γ dans le granulome en présence d'IFX et non en présence d'ETA, a été démontrée sur des coupes de poumon de souris porteuses d'infection tuberculeuse chronique.

Ainsi, le schéma qui se dessine actuellement est le suivant : le TNF se lie au récepteur Rp55 soluble et il contrôle la réaction inflammatoire initiale. Il se lie aussi au récepteur Rp75 membranaire et il contrôle la formation et le maintien du granulome. L'IFX, en inhibant ces deux actions, peut être responsable de TB de réactivation précoces ou de TB *de novo*, due à un BK de rencontre exogène, dans un délai aléatoire. Au contraire, l'ETA n'inhibe que l'action du Rp55, il ne serait responsable que de TB *de novo*, de survenue aléatoire, expliquant l'apparition linéaire dans le temps de ces cas de TB.

Stratégie de prévention

Devant le risque considérablement accru de TB sous A-TNF, plusieurs agences de veille sanitaires, la FDA¹ aux

États-Unis [51], la Biobadaser² en Espagne [39, 52], l'Afssaps³ en France, la BSR/BTS⁴ au Royaume Uni [53, 54] ont formulé des recommandations de prévention ciblant essentiellement le risque de réactivation, le risque de TB exogène étant peu pris en compte. Ces recommandations visent à définir et dépister les sujets à risque, à proposer une prophylaxie des TB latentes, à traiter les TB patentées et enfin à informer les patients. Elles ont déjà fait l'objet d'une mise au point dans cette revue en 2004 [1]. Elles ont été réactualisées en 2005, sont disponibles sur le site de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr [55] et sont résumées succinctement dans le *tableau V*.

La principale modification apportée récemment a été de considérer comme « à risque », les sujets dont l'IDR était supérieure à 5 mm (et non à 10 mm comme dans la population générale). Les recommandations américaines diffèrent par la définition des sujets à risque. Elles incluent le personnel d'établissement de santé, les prisonniers et le personnel des prisons, les sujets « sans domicile fixe », les toxicomanes, les sujets au contact de migrants... Les recommandations espagnoles, elles, imposent de refaire l'IDR si la première est négative en espérant un éventuel effet « booster ». Quel que soit le pays, il est recommandé de débiter le traitement des TB latentes 3 semaines avant la mise aux A-TNF. Dans les TB patentées, le traitement doit être poursuivi au moins 2 mois avant la reprise des A-TNF s'ils sont indispensables.

L'impact des recommandations a été évalué dans trois pays (*tableau IV*) [38, 52, 56]. Dans tous les cas, l'incidence de la TB qui avait été multipliée par 4 sous A-TNF est revenue au chiffre antérieur à leur utilisation après application

¹ FDA : Food and Drug Administration.

² Biobadaser : Base de Datos de Productos Biologicos de la Sociedad Española de Reumatología.

³ Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé www.afssaps.sante.fr

⁴ BSR : British Society of Rheumatology, BTS: British Thoracic Society.

des recommandations. Leur efficacité est donc prouvée et elles doivent être appliquées.

Optimisation des recommandations

Cependant, il faut signaler quelques limites à ces recommandations. Leur rapport bénéfice/risque n'est pas optimal.

D'une part, leur efficacité est incomplète. Des TB ont été diagnostiquées chez des patients qui avaient reçu une prophylaxie : 9 cas sur 1 300 prophylaxies pour Gomez-Reino et coll. [58], 7 cas sur 45 prophylaxies pour Sichletidis et coll. [59], 67 cas pour Raval et coll. [60] qui reprennent tous les cas de TB enregistrés aux États-Unis (FDA) après mise en place des recommandations, 12 cas avaient reçu une prophylaxie. Nous ignorons le nombre total de prophylaxie, il est donc impossible d'établir une prévalence. Le délai de survenue de la TB par rapport à la prophylaxie n'est jamais précisé. Dans ces trois séries, les auteurs insistent sur le fait que les TB étaient beaucoup plus fréquentes chez les sujets n'ayant pas observé la prophylaxie correctement... De plus, l'incidence locale de TB intervient de même les habitudes de pratique du BCG, si bien que ces chiffres ne sont pas comparables d'un pays à l'autre. Ces cas représentent les limites d'efficacité d'une prophylaxie de quelques mois (selon les recommandations) qui ne protège pas de la survenue ultérieure d'une TB de rencontre « exogène » chez ces sujets immunodéprimés. Les TB apparues chez des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie car leur IDR était négative constituent une autre limite [58, 59]. En résumé, d'une part les sujets à risque ne sont pas tous dépistés et d'autre part l'IDR peut être insuffisante car faussement négative chez certains immunodéprimés.

À l'inverse, l'IDR peut être positive et non interprétable chez le sujet vacciné par le BCG, incitant à une prophylaxie. Or, cette dernière n'est pas anodine, 8 % d'anomalies biologiques hépatiques ont été constatées, les signes ont imposé l'arrêt de traitement dans un quart des cas. Un décès probablement imputable au traitement est à déplorer parmi les malades ayant reçu une prophylaxie en Espagne [52].

Pour optimiser les recommandations, plusieurs pistes ont été explorées. Les Britanniques grâce à une coopération entre la BSR⁴ et la BTS⁴ [53, 54] ont proposé d'améliorer la prophylaxie en tenant compte du rapport bénéfice/risque quand l'IDR est ininterprétable. Le risque relatif d'hépatite en fonction des anti-tuberculeux et du terrain ainsi que le risque relatif de TB en fonction de l'âge, de l'ethnie, du pays de naissance, de la date d'arrivée en Grande Bretagne et de l'endémie locale ont été calculés ; ils sont mis à la disposition des cliniciens. Une prophylaxie est recommandée si le risque de TB est supérieur au risque iatrogène ; l'abstention est de mise dans le cas contraire. Cette stratégie n'a pas été évaluée à notre connaissance.

La substitution de l'IDR par les tests à l'interféron γ (INF- γ) constitue une autre piste. Leur sensibilité supérieure à l'IDR avec ses limites (absence de « *gold standard* » et difficultés de définition d'un seuil) est connue, de même leur spé-

cificité de 98 % vis-à-vis de MT, ce qui règle le problème des IDR positives après vaccination par le BCG [60]. Mais qu'en est-il de sa sensibilité chez les sujets immunodéprimés dont il est question ici ? La première étude prospective publiée en 2005 [61], comparant le résultat du Quantiféron et de l'IDR chez 65 patients suspects de TB et sous IS, a été décevante. En effet, elle a montré que le résultat restait « indéterminé » chez plus du tiers des malades car ils présentaient une réponse faible ou nulle lors de la stimulation de contrôle par un mitogène aspécifique. Ceci laissait supposer que l'immunodépression négativait le test, au moins pour les seuils considérés. Depuis, trois équipes ont publié des résultats beaucoup plus encourageants [27, 62, 63] avec le T-SPOT.TB test. Ils ont montré une supériorité du test à l'INF- γ de plus de 50 % par rapport à l'IDR, chez quelques centaines de sujets en contact avec *M. tuberculosis* et immunodéprimés pour des raisons diverses (patients d'une unité d'hématologie, greffés rénaux, hémodialysés). Plus récemment encore, en 2008, deux études semblent conforter ces résultats. La première montre que chez des patients infectés par le VIH, à un stade avancé, la positivité de l'Elispot était indépendante du nombre de CD4 mais fortement et inversement associée à l'existence d'une tuberculose antérieure traitée [64]. La seconde étude porte sur des rhumatismes inflammatoires (dont 43 PR) et démontre une supériorité du test à l'INF- γ qui pourrait éventuellement permettre d'ajuster la prévention en limitant les prophylaxies par défaut et par excès [65]. En pratique, l'utilisation de ces tests a été approuvée par la FDA dans toutes les indications de l'IDR [66] et a obtenu l'agrément européen. En France, bien qu'autorisés par la HAS⁵, les indications d'AMM⁶ ne sont pas définies et ils ne sont pas encore inscrits à la nomenclature.

- **Le TNF intervient dans les trois étapes de l'immunité antituberculeuse**
- **Les anti-TNF augmentent l'incidence de la tuberculose**
- **Le risque inhérent aux A-TNF seuls a pu être précisément chiffré à 4 et la prophylaxie est efficace**
- **La mortalité est de 10 % et les localisations sont souvent atypiques**
- **Les tuberculoses sont deux fois plus fréquentes avec l'infliximab qu'avec l'éta nercept, et plus souvent extrapulmonaires et méningées**
- **La prévention cible essentiellement le risque de réactivation, et peu le risque de TB exogène**
- **Le test à l'INF- γ est plus fiable que l'IDR**
- **Le traitement des tuberculoses latentes doit être entrepris 3 semaines avant la mise sous A-TNF (2 mois dans les tuberculoses patentées)**
- **Les recommandations proposées sont efficaces et doivent être strictement respectées**

⁵ HAS : Haute Autorité de Santé.

⁶ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

Perspectives

Finalement, comment réduire le risque de TB chez les malades sous IS ? Les différents points permettant d'améliorer la stratégie de prévention ont été évoqués tout au long de cette mise au point. Schématiquement, ils consistent à :

- améliorer le dépistage en évaluant les tests à l'INF- γ dans ces situations. Des algorithmes de prophylaxie utilisant ces tests sont à l'étude ;
- moduler la prophylaxie en fonction du rapport efficacité/tolérance, par exemple en adoptant une attitude différente avec l'IFX et l'ETA, en déterminant une dose seuil pour la corticothérapie, en tenant compte du risque de rejet sous traitement antituberculeux... ;
- prendre en compte le risque endémique, dont dépend la fréquence de la TB *de novo*, en informant des patients et en assurant le dépistage de l'entourage ;
- mettre en place des observatoires épidémiologiques, à l'instar de ce qui a été réalisé pour les A-TNF, pour identifier les risques et le cas échéant étendre les recommandations à d'autres IS.

Conclusion

La stratégie exemplaire adoptée pour les A-TNF constitue une leçon pour l'avenir. Les messages qu'il convient de retenir pour la pratique sont les suivants. Les TB sont plus fréquentes chez les patients traités par IS. L'augmentation du risque est certaine avec les CS et les IS préventifs du rejet de greffe. Mais il n'a été quantifié de façon rigoureuse, indépendamment du risque lié à la maladie sous jacente et aux traitements associés, qu'avec les A-TNF dans le PR. Dans cette situation clinique, le risque est quatre fois supérieur à celui encouru par les patients avant traitement. Les TB sous IS sont plus graves, leur caractère inhabituel risque de retarder le diagnostic et impose une grande vigilance clinique. Par conséquent, une stratégie de prévention est non seulement justifiée mais indispensable. Des recommandations précises, ayant fait la preuve de leur efficacité, ont été élaborées pour les A-TNF. Elles doivent être rigoureusement appliquées et éventuellement étendues à l'avenir à d'autres immunosuppresseurs.

À RETENIR

- L'immunité naturelle innée permet d'éliminer le germe dans 70 % des cas.
- L'immunité acquise aboutit à la formation des granulomes où le bacille reste quiescent.
- Une baisse des défenses immunitaires fait apparaître la tuberculose maladie.

- La tuberculose de l'immunodéprimé est grave, grevée d'une forte mortalité.
- Tous les immunosuppresseurs peuvent entraîner une réactivation.
- Dans les corticothérapies, le facteur déterminant est la dose.
- Les recommandations sur la prophylaxie pour les traitements A-TNF doivent être strictement appliquées, elles sont les seules à avoir donné lieu à une étude d'impact qui démontre leur efficacité.

Références

- 1 Lioté H : Complication respiratoires des nouveaux traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1107-15.
- 2 Hanekom W, Abel B, Scriba T : Immunological protection against tuberculosis. *S Afr Med J* 2007 ; 97 : 973-7.
- 3 Halloran P : Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2715-29.
- 4 Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P : Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974 ; 33 : 850-8.
- 5 Yuen KY, Woo PCY : Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients. *Hematol Oncol* 2002 ; 20 : 51-62.
- 6 Nair R, Prabhaskar K, Sengar M, Bakshi A, Gujral S, Gupta S, Parikh P : The effect of short-term intensive chemotherapy on reactivation of tuberculosis. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1243-5.
- 7 Kim HA, Yoo CD, Beak HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Choe KW, Song YW : Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16 : 9-13.
- 8 Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, Kim TY, Yoo DH : The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 : 127-32.
- 9 Vadillo F, Hernandez-Garcia C, Pato E : Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Clin Esp* 2003 ; 203 : 178-82.
- 10 Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, Ocal L, Aral O, Konice M : Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus* 2004 ; 13 : 274-8.
- 11 Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS : Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 609-15.
- 12 Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Eguibide MV, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C : High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2006 ; 15 : 232-5.
- 13 Kobashi Y, Matsushima T : Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy. *Internal Medicine* 2002 ; 41 : 1103-10.
- 14 Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC : Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* 2002 ; 31 : 296-300.

- 15 Stuck AE, Minder CE, Frey FJ : Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11 : 954-63.
- 16 European best practice guidelines for renal transplantation (Expert group) : Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections: Tuberculosis. *Nephrol Dial transplant* 2002 ; 1 : 39-43.
- 17 Gilliland WR, Tsokos GC : Prophylactic use of antibiotics and immunisations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 191-2.
- 18 Hernández-Cruz B, Ponce-de-León-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León-Garduño A, Díaz-Jouanen E : Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 : 81-7.
- 19 Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi VR : Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 251-3.
- 20 Hertig A, Rondeau E : Immunomodulation dans la greffe rénale : ce qui a changé en 20 ans. *Réanimation* 2006 ; 15 : 253-8.
- 21 Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Ruff G, Moreno A, Gurguí M, Hayek M, Lumberras C, Cantarell C : Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, Gesitra. *Transplantation* 1997 ; 63 : 1278-86.
- 22 Korner M, Hirata N, Tenderich G, Minami K, Mannebach H, Klee-siek K, Körfer R : Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest* 1997 ; 111 : 365-9.
- 23 Biz E, Pereira C, Moura L, Sesso R, Vaz ML, Silva Filho AP, Pestana JO : The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Rev Inst Med trop Sao Paulo* 2000 ; 42 : 225-30.
- 24 Park YS, Choi JY, Cho CH, Kang JK, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR, Song SY : Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. *Yonsei Medical Journal* 2004 ; 45 : 865-72.
- 25 Atasver A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, Guzelant A, Sayiner A : Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 797-802.
- 26 Hsu MS, Wang JL, KO WJ, Lee PH, Chou NK, Wang SS, Chu SH, Chang SC : Clinical features and outcome of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Med Sci* 2007 ; 334 : 106-10.
- 27 Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M : Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients : A head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, Tuberculin Skin Test, and an Expert Physician Panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 68-73.
- 28 Mercadal L, Foltz V, Isnard-Bagnis C, Ourahma S, Deray G : Tuberculosis after conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in a long-term renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 4241-3.
- 29 Tsai MK, Lee CY, Hu RH, Lee PH : Conversion to combined therapy with sirolimus and mycophenolate mofetil improved renal function in stable renal transplant recipients. *J Formos Med Assoc* 2007 ; 106 : 372-9.
- 30 Prokopenko E, Scherbakova E, Vatazin A, Pasov S, Budnikova N, Agafonova S : Does mycophenolate mofetil increase the incidence of infections in renal transplant recipients? *Drugs Exp Clin Res* 2005 ; 31 : 199-205.
- 31 Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH : Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006 ; 8 : 148-56.
- 32 Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, Kutlay S, Dede F, Canbakan B, Erbay B : Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 1344-5.
- 33 Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, Guleria S, Mehta SN : Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis* 2005 ; 7 : 99-108.
- 34 Naqvi R, Akhtar S, Noor H, Saeed T, Bhatti S, Sheikh R, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A : Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplantation proceedings* 2006 ; 38 : 2057-8.
- 35 Gardam MA, Keystone EC : Anti-TNF agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 148-55.
- 36 Havlir DV, Barnes PF : Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999 340 : 367-73.
- 37 Bieber J, Kavanaugh A : Tuberculosis and opportunistic infections: relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 : S126-33.
- 38 Wolfe F, Michaud K, Anderson J : Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004, 50 : 372-9.
- 39 Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Biobadaser Group : Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2122-7.
- 40 Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Romanus V, Klareskog L, Feltelius N : Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1986-92.
- 41 Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Lee JT, Bae SC : Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 706-11.
- 42 Keane J, Gershon S, Wise RP : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrotising factor neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098-104.
- 43 Garcia-Vidal C, Rodriguez-Fernandez S, Martinez-Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballera M, Garau J : Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006 ; 40 : 756-9.
- 44 Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, Lagrange Ph, Sereni D, Autran B : Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2007 ; 21 : 882-4.
- 45 Keane J : TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005 ; 44 : 714-20.
- 46 Ehlers S : Why does TNF-targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol* 2005 ; 32 : S35-9.
- 47 Wallis RS : Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon γ . *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007 ; 12 : 16-21.
- 48 Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, Flynn JL : Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis* 2007 ; 195 : 1643-50.
- 49 Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS : Tumor-necrosis-factor blockers : differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 486-92.
- 50 Reiling N, Schneider D, Ehlers S : Mycobacterium tuberculosis-induced cell death of primary human monocytes and macrophages is not significantly modulated by tumor necrosis factor-targeted biologicals. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007 ; 12 : 26-33.
- 51 Furst DE, Cush J, Kaufmann F, Siegel J, Kurth R : Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheuma-

- toid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 62-3.
- 52** Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M : Biobadaser Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1766-72.
- 53** BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005 ; 60 : 800-5.
- 54** Ledingham J, Deighton C ; British Society for Rheumatology : Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005 ; 44 : 157-63.
- 55** www.afssaps.santé.fr
- 56** Perez J, Kupper H, Radin A, Spencer-Green G : (Abbot Laboratories, Germany). Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy. *ACR* 2005 ; abstract number 1877.
- 57** Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M ; Biobadaser Group : Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 : 756-61.
- 58** Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M : Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : 699-702.
- 59** Sichletidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D : Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 ; 10 : 1127-32.
- 60** Herrmann JL, Bergeron A : Screening for tuberculosis before TNF- α antagonist initiation : Are current methods good enough? *Joint Bone Spine* 2007 ; 75 : 194-7.
- 61** Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, Bergamini BM, D'Amico R, Marchegiano P, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L : Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Crit Care Med* 2005 ; 172 : 631-5.
- 62** Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, Morra E, Cirillo DM : Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 31-4.
- 63** Sester U, Junker H, Hodapp T, Schütz A, Thiele B, Meyerhans A, Köhler H, Sester M : Improved efficiency in detecting cellular immunity towards M. tuberculosis in patients receiving immunosuppressive drug therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3258-68.
- 64** Lawn SD, Bangani N, Vogt M, Bekker LG, Badri M, Ntobongwana M, Dockrell HM, Wilkinson RJ, Wood R : Utility of interferon-gamma ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis* 2007 ; 7 : 99.
- 65** Dinser R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M, Köhler H, Müller-Ladner U, Sester M : Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology* 2008 ; 47 : 212-8.
- 66** CDC. Guidelines for using the Quantiferon-TB gold test for detecting *M. tuberculosis* infection, United States. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. *MMWR* 2005 ; 54 (RR15) : 49-55.