

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Tuberculose miliaire chez une patiente sous adalimumab

A. DE VOEGHT (1), A.-S. SAUVAGE (2), M. GENSBURGER (3), J.-B. GIOT (2), M. MOUTSCHEN (2)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas de tuberculose (TB) miliaire chez une patiente souffrant de polyarthrite psoriasique traitée par adalimumab. L'opportunité nous est ainsi donnée d'illustrer la possibilité de présentations atypiques, en particulier chez les patients traités par agents biologiques. Nous discutons brièvement, aussi, des difficultés inhérentes au diagnostic et au traitement de la tuberculose.

MOTS-CLÉS : Tuberculose miliaire - Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale - Arthrite psoriasique

MILIARY TUBERCULOSIS IN A PATIENT UNDER ADALIMUMAB
SUMMARY : We describe a case of atypical miliary tuberculosis diagnosed by molecular testing in a patient suffering from psoriasis arthritis treated by adalimumab. Tuberculosis may have a non-classical presentation in patients under biological treatments. We briefly discuss the difficulties underlying the diagnosis and treatment of tuberculosis, especially in patients suffering from fever of unknown origin.

KEYWORDS : Miliary tuberculosis - Tumor necrosis factor inhibitor - Psoriasis arthritis

INTRODUCTION

L'introduction, fin des années 1990, des agents biologiques anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor α), a considérablement amélioré la santé des patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immune (1). La tuberculose (TB) constitue cependant une complication démontrée et redoutable de ces traitements. La prévalence exacte n'en est pas formellement établie, mais on estime le risque cinq fois supérieur à celui d'une population contrôle (2). En Belgique, préalablement à l'instauration d'un tel traitement, l'INAMI exige la réalisation d'un test à la tuberculine et d'une radiographie thoracique pour tenter d'exclure une tuberculose latente ou active (en particulier, pulmonaire).

Par ailleurs, les modifications de la réponse immunitaire induites par les anti-TNF α , augmentent les risques de présentations atypiques de la maladie (3, 4).

Nous rapportons ici un cas de TB miliaire dans un contexte de fièvre traînante chez une patiente sous adalimumab.

PRÉSENTATION DU CAS

Un diagnostic de polyarthrite psoriasique est posé en novembre 2014 chez Mme D, née en 1941.

En avril 2015, après s'être assuré d'une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) négative et de l'absence de lésion suspecte de tubercu-

lose au niveau pulmonaire, un traitement par adalimumab est instauré (Humira® 40 mg, une injection sous-cutanée en monothérapie). Les traitements antérieurs par léflunomide et méthotrexate se sont avérés inefficaces et mal tolérés sur le plan digestif.

Début juin 2015, la patiente est hospitalisée au CHU de Liège, initialement pour une mise au point de chutes et de troubles de la marche avec mise en évidence d'une polyneuropathie des membres inférieurs (axonale sensitive longueur-dépendante d'intensité moyenne distale) sans étiologie évidente. Durant l'hospitalisation apparaissent des épisodes fébriles journaliers associés à un syndrome inflammatoire biologique.

L'adalimumab est mis en attente compte tenu de la suspicion d'une infection. En raison de la persistance de fièvre, de nombreuses explorations sont réalisées. Relevons, comme éléments pertinents, un test Quantiferon® positif, et deux scanners thoraciques (les 5 et 15 juin - Figure 1) dont un, après une première cure de Piperacilline/Tazobactam, montrant des adénopathies hilaires persistantes et un infiltrat pulmonaire hyperfixant au PET-scanner.

Diverses sérologies (y compris VIH), la culture d'urine, les hémocultures, les expectorations et un premier lavage broncho-alvéolaire (LBA) reviennent négatifs en dehors de la mise en évidence, dans le LBA, de *Candida albicans* et *glabrata* considérés comme colonisants.

Le 19 juin, la patiente est admise à l'Unité des Soins Intensifs (USI) pour hypotension et insuffisance respiratoire sur pneumopathie nécessitant une ventilation invasive durant 5 jours. Un traitement anti-tuberculeux empirique par isoniazide (INH), rifampicine et pyrazinamide est instauré, associé à une antibiothérapie par l'an-

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Service d'Infectiologie et Médecine Interne, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

(3) Service des Urgences, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

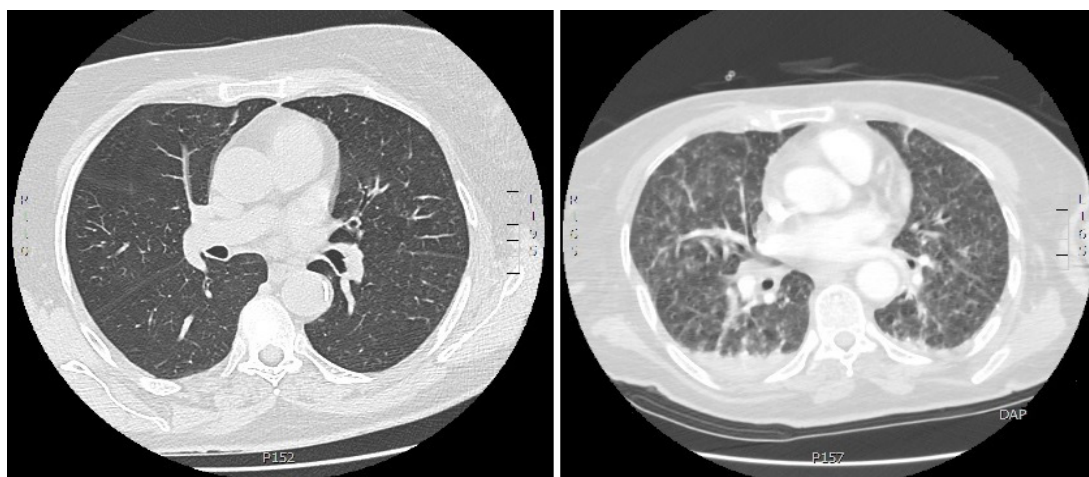


Figure 1. Scanner thoracique : à gauche, scan réalisé avant l'hospitalisation; à droite, scan réalisé durant l'hospitalisation au vu de la décompensation respiratoire

tibiotique ceftazidime. Un second LBA est réalisé révélant du *Pseudomonas aeruginosa* et du Virus Respiratoire Syncytial (VRS). Tant l'examen direct que les cultures mycobactériennes s'avèreront négatives. Considérant l'histoire de la maladie atypique pour incriminer seulement les agents identifiés dans le LBA, la trithérapie anti-tuberculeuse est poursuivie après arrêt de la ceftazidime après 12 jours. Compte tenu de l'amélioration des paramètres cliniques et biologiques, la patiente est transférée en Infectiologie après 12 jours d'USI.

Le statut respiratoire demeurant précaire, la patiente est réévaluée pour la réalisation d'une biopsie ganglionnaire trans-bronchique sous échographie (EBUS). Par contre, compte tenu d'une altération de l'enzymologie hépatique sans autre anomalie qu'une stéatose au scanner abdominal, une biopsie du foie est réalisée. L'examen histologique ne révèle pas de lésion typique de tuberculose et les cultures reviendront négatives, mais la PCR pour *Mycobacterium tuberculosis* s'avère positive. L'exploration par IRM cérébrale et ponction lombaire ne démontre aucune évidence de tuberculose du système nerveux central. Une étiologie tuberculeuse à la polyneuropathie n'est pas formellement exclue, mais est difficile à affirmer.

Suite à l'amélioration clinique et biologique, la patiente est autorisée à quitter le service, après 56 jours d'hospitalisation, pour une revalidation. Durant le suivi, la rifampicine est remplacée par de l'éthambutol pour suspicion d'hépatotoxicité liée à la rifampicine après 10 semaines de traitement et le pyrazinamide est interrompu après 5 mois suite à la survenue d'une insuffisance

rénale (implication incertaine du pyrazinamide puisque la fonction rénale est restée perturbée après l'arrêt, mais cette complication est exceptionnellement rapportée).

Compte tenu de l'absence d'antibiogramme, de la moxifloxacine est ajoutée au traitement pour boucler un total de 6 mois de traitement.

DISCUSSION

Selon l'OMS, en 2014, la tuberculose a tué 1,9 millions de personnes et 9,6 millions de nouveaux cas ont été rapportés (5). Elle constitue la première cause mondiale de mortalité liée aux maladies infectieuses.

Le cas présenté ici nous donne l'opportunité de discuter des points suivants :

1. Le diagnostic différentiel d'une fièvre persistante est très vaste (6). L'association à des adénopathies, bien que restreignant un peu le spectre diagnostique, laisse la porte ouverte à de nombreuses étiologies (infections, hémopathies, tumeurs solides, pathologies dysimmunitaires...). La tuberculose doit être évoquée, surtout en présence d'un traitement par anticorps monoclonaux. La TB est une complication redoutable de ces agents, en particulier les anti-TNF α (2). Il est intéressant de noter que le risque semble être supérieur avec les anticorps monoclonaux anti-TNF α qu'avec le récepteur soluble du TNF α (7). Le TNF α est essentiel à l'immunité anti-tuberculeuse, notamment à la formation de granulomes (8). La présentation (clinique et histologique) de la tuberculose peut être atypique sous ces traitements, comme démontré ici.

2. Le diagnostic de tuberculose reste souvent difficile, en particulier en cas de manifestations atypiques et/ou extra-pulmonaires. Une suspicion d'atteinte pulmonaire doit faire rechercher le bacille tuberculeux sur trois expectorations ou sur d'autres prélèvements si les expectorations ne peuvent être obtenues (tubage gastrique, aspiration trachéo-bronchique, lavage broncho-alvéolaire). En cas d'atteinte extra-pulmonaire, d'autres analyses peuvent être nécessaires (urines, hémocultures, LCR, matériel de biopsie...), justifiant, si nécessaire, des procédures plus invasives. Dans le cas présent, c'est la biopsie hépatique qui a permis d'étayer le diagnostic. Les résultats de l'examen direct (ED) sont obtenus rapidement, mais un ED négatif n'exclut pas une tuberculose. *Mycobacterium tuberculosis* met plusieurs semaines à pousser et le rendement des cultures est faible sur les prélèvements extra-pulmonaires (paucibacillaires). La PCR, en particulier sur prélèvement respiratoire, peut aider à un diagnostic plus rapide (9), voire, comme ici, constituer un des seuls éléments diagnostiques positifs. Malheureusement, cela ne permet pas d'obtenir un antibiogramme complet. Seule la résistance à la rifampicine peut être déterminée en routine par biologie moléculaire (Xpert MTB/RIF) (10). L'histologie peut aider au diagnostic (lésions évocatrices, coloration, voire PCR, sur matériel positives). Une forte suspicion de tuberculose en dépit de l'absence de confirmation microbiologique peut justifier l'instauration d'un traitement antituberculeux empirique, si possible après obtention des prélèvements histologiques et microbiologiques. L'OMS définit comme diagnostic probable les situations avec clinique compatible et un examen positif (examen direct, PCR), même sans culture positive.

3. Une culture positive permet la réalisation d'un antibiogramme détaillé qui aide grandement au choix des antibiotiques. Les infections à souches multi-sensibles nécessitent une trithérapie efficace initiale de deux mois. Celle-ci doit inclure, si possible, le pyrazinamide; dans le cas contraire, le traitement doit être allongé de trois mois. Une bithérapie (classiquement INH/rifampicine) est ensuite proposée durant un minimum de 4 mois supplémentaires. Les infections à germes présentant des résistances nécessitent des traitements plus complexes et souvent plus longs : nous ne les abordons pas ici. L'absence d'antibiogramme complique aussi le choix antibiotique en cas de toxicité, ce qui n'est pas rare. Dans le cas présent, deux molécules ont dû être remplacées au cours du

suivi. Compte tenu de l'absence de documentation microbiologique, nous avons opté pour une trithérapie durant 6 mois avec de la moxifloxacine (anti-tuberculeux de seconde ligne) en fin d'antibiothérapie.

4. Le diagnostic de tuberculose latente peut, lui aussi, rester difficile. En Belgique, l'INAMI impose la réalisation d'une IDR à la tuberculine et d'une imagerie pulmonaire avant l'instauration d'une thérapeutique biologique. De nombreux pays (dont la France) ont adopté les tests basés sur la mesure de l'interféron gamma (IGRA) à la place, ou en plus, de l'IDR. En Belgique, le QuantiFERON® et le T-SPOT.TB sont disponibles. Cependant, aucun de ces tests ne permet de distinguer une TB latente d'une TB active. Les sensibilités et spécificités des IGRA par rapport à l'IDR dépendent de facteurs épidémiologiques (population étudiée et prévalence) (11-13). La nouvelle version du QuantiFERON® (GOLD plus) semble bénéficier d'une meilleure sensibilité. Celle-ci reste imparfaite, en particulier en cas d'immunodépression même si le témoin positif des IGRA aide à l'interprétation (14). Les deux tests (IDR et IGRA) sont souvent réalisés avant instauration d'un traitement biologique. Ceci limite en principe, à la fois les faux négatifs et les faux positifs (liés à l'IDR) mais cette attitude ne fait pas clairement consensus. Dans le cas présent, en accord avec les conditions de remboursement, seule l'IDR a été réalisée et s'est avérée négative. Ceci témoigne soit d'un faux négatif, soit d'une infection contractée par la patiente dans l'intervalle entre le test et l'admission à l'hôpital. La mise en évidence d'une tuberculose latente impose un traitement préalable à l'instauration du biologique, souvent une monothérapie de 9 mois par INH.

CONCLUSION

En résumé, les traitements par anti-TNF α , malgré leur bénéfice indiscutable sur la qualité de vie des patients, présentent une série d'effets secondaires dont la survenue d'infections comme la tuberculose. De par l'inhibition de l'activité du TNF α , le décours de ces infections peut être atypique. Devant toute fièvre traînante chez ce type de patient, la recherche de tuberculose devra être initiée et on s'acharnera à exclure autant que possible cette pathologie qui pose régulièrement un défi diagnostique et thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. von Frenckell C, Henno A, de la Brassinne et al.— Le traitement biologique des maladies inflammatoires à médiation immunitaire. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 55-62.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.— Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1098-1104.
3. Stas P, D'Hoore A, Van Assche G et al.— Miliary tuberculosis following infliximab therapy for Crohn's disease: A case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*, 2006, **69**, 217-20.
4. Endean AL, Barry SM, Young-Min SA.— Possible miliary tuberculosis during adalimumab therapy with negative gamma IFN release assays. *Rheumatology*, 2009, **48**, 319-320.
5. World Health Organisation (WHO).— Global tuberculosis report 2015. Geneva.
6. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH.— Fever of unknown origin : an evidence-based review. *Am J Med Sci*, 2012, **344**, 307-16.
7. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al.— Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**, 1884-1894.
8. Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, et al.— TNF-alpha in tuberculosis: a cytokine with a split personality. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, **8**, 53-62.
9. Honoré-Bouakline S, Vincensini JP, Giacuzzo V, et al.— Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR: impact of sample preparation and DNA extraction. *J Clin Microbiol*, 2003, **41**, 2323-9.
10. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al.— Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1005-15.
11. Menzies D, Pai M, Comstock G, et al.— New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Int Med*, 2007, **146**, 340-54.
12. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr.— Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2004, **4**, 761-776
13. Bao L, Li T, Diao N, et al.— Fluctuating behavior and influential factors in the performance of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in the diagnosis of tuberculosis. *PLoS One*, 2015, **10**, e0103763.
14. Tuberculosis : clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control (NICE clinical guideline 33). 23 March 2011.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J.B. Giot, Service d'Infectiologie, CHU Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : jbgiot@chu.ulg.ac.be