



Gestion du risque tuberculeux sous immunosuppresseurs

Dr Wafa Marrakchi

Service des Maladies Infectieuses

CHU Fattouma Bourguibe de Monastir



Vignette clinique

- Homme de 30 ans
- **Maladie de Crohn** depuis 05 ans
- Récidives multiples
- Dernière poussée: sévère avec recours à l'hémi-colectomie
- Mis sous **infliximab** depuis 1 mois
- Il vient d'être hospitalisé pour une **tuberculose disséminée**
- À quel moment avons-nous failli?

Avant ?

Pendant ?

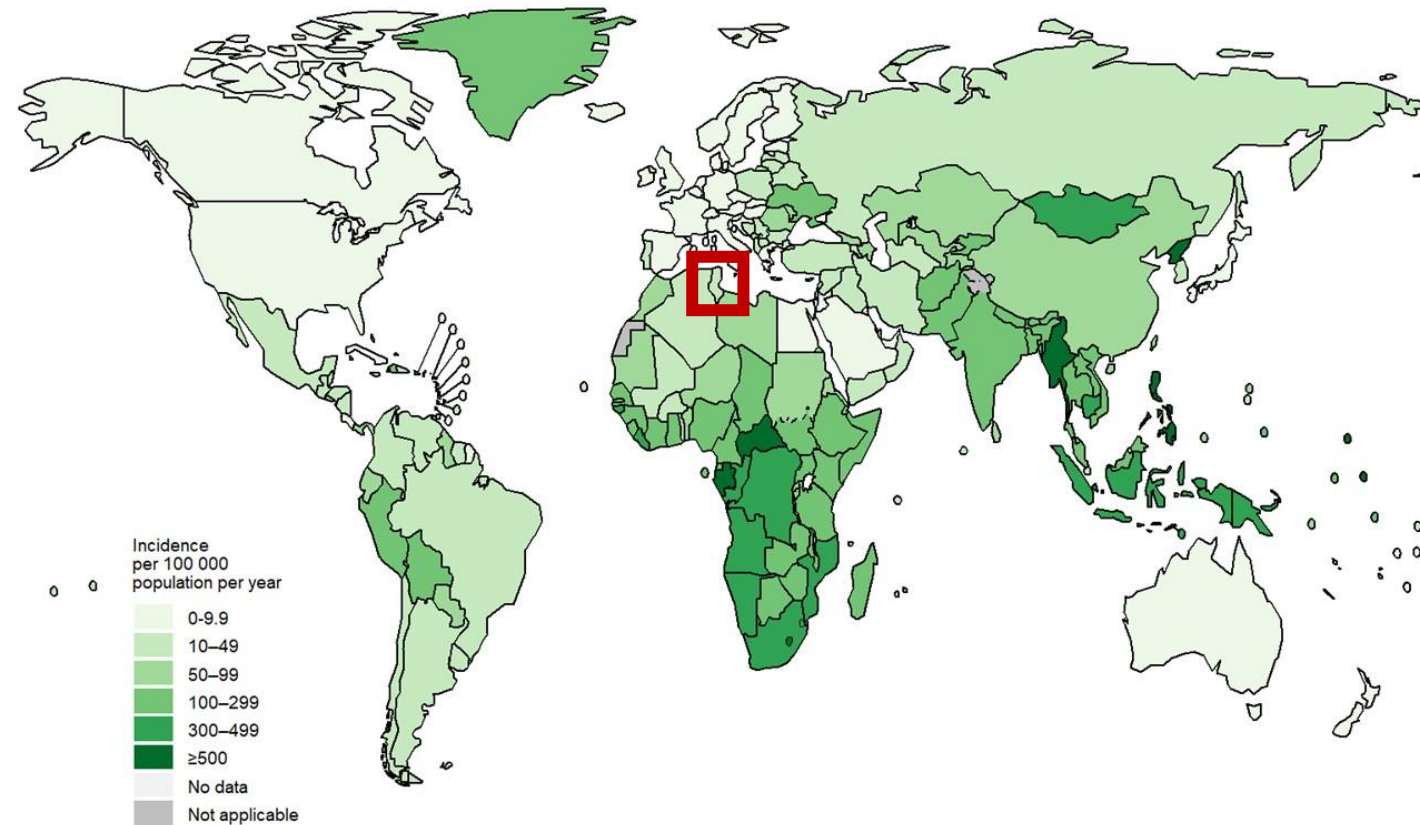
Après ?

Introduction

- Tuberculose= **l'ennemi invisible** si prescription d'immunosuppresseur
- Tuberculose sous immunosuppresseur = **l'erreur qui coute cher**
- Objectifs de cette présentation :

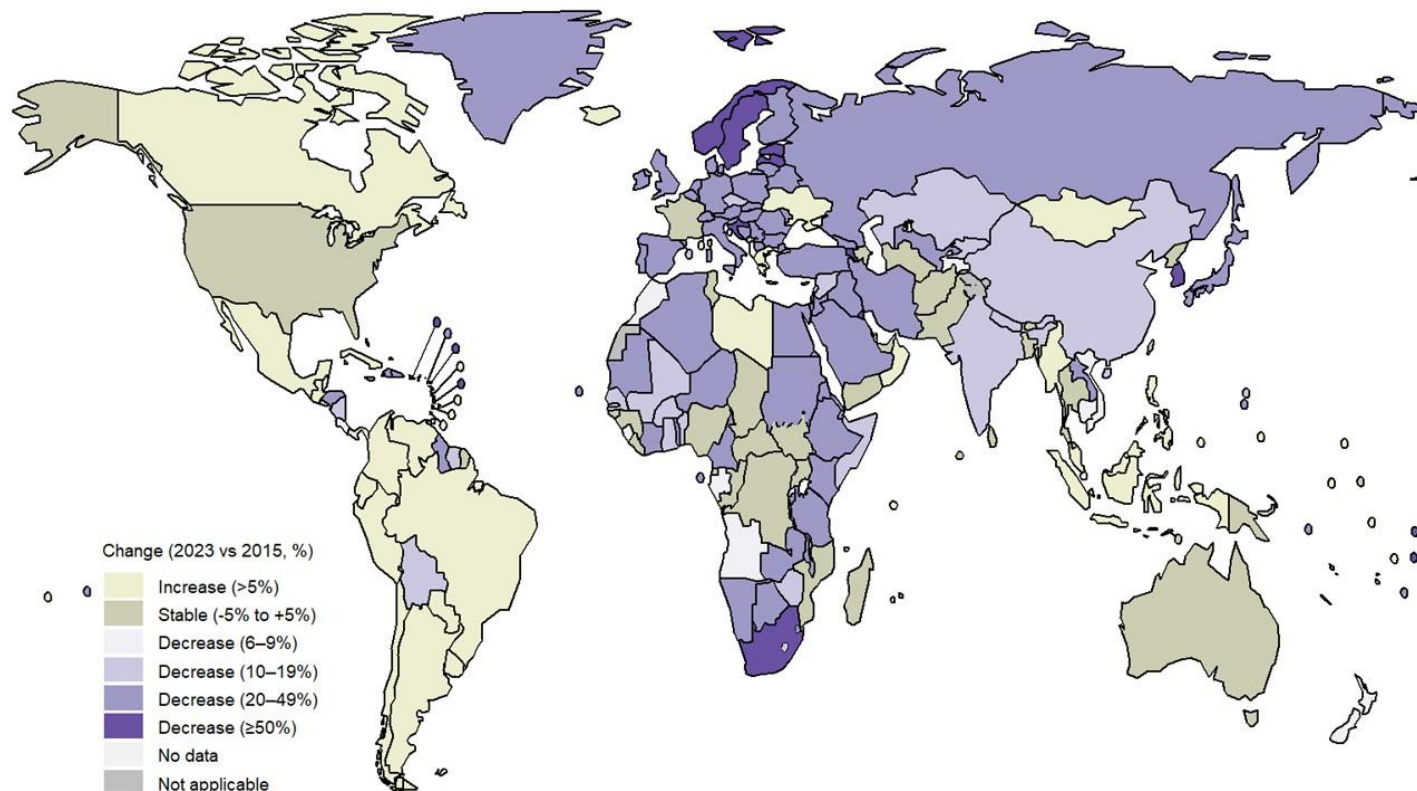


Incidence de la tuberculose en 2023



<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-4-national-tb-prevalence-surveys>

La tuberculose en Tunisie: épidémie stable



<https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-4-national-tb-prevalence-surveys>

La tuberculose et immunosuppresseurs

- Prescription large de biothérapie : efficacité par rapport aux traitements classiques
- Augmentation de la prescription de la biothérapie: de 3% à 16% de 2008 à 2023.
- Prévisions de marché à long terme: une courbe continue ascendante.



de Castro CT et al. Geographic and Temporal Patterns in Biologic Prescriptions for Inflammatory Bowel Diseases in the Public Healthcare System in Brazil: An Ecological Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2025 Feb;34(2):e70114.

- Environ 23-25% de la population mondiale est porteuse d'infection tuberculeuse latente.

Tuberculose et IS: mécanismes

TNF- α

- Formation et maintien du granulome
- Blocage: désorganise la structure qui confinent les bacilles

Th1 / IFN- γ

- Réponse clé contre *M.tuberculosis*
- Réponse altérée si TNF est perturbé

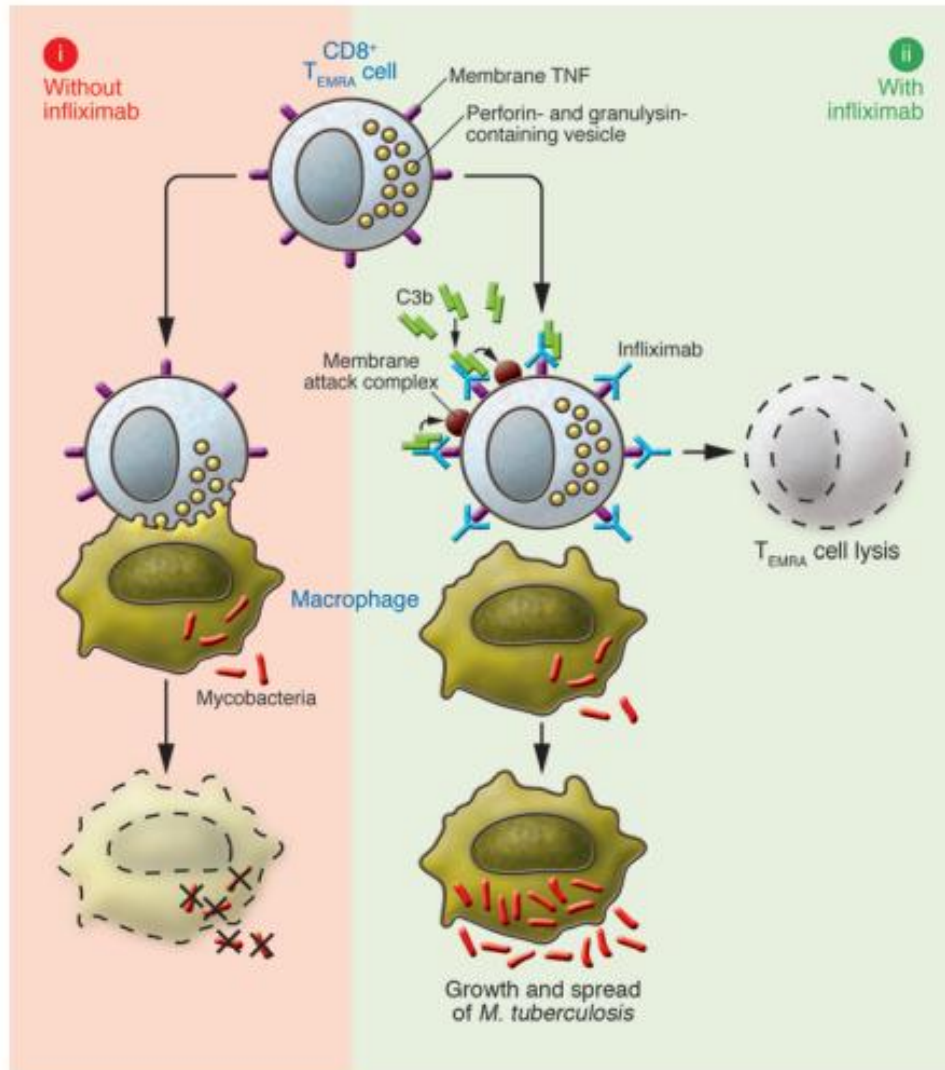
Lymphocytes T CD8+

- Sous-populations cytotoxiques anti mycobactéries
- Réponse altérée si TNF perturbé

Granulome et macrophages

- TNF et IL-12/IFN- γ régulent l'activation des macrophages et la **maturation des phagosomes**

TBC latente et IS: mécanismes



Granulome = prison
Immunosuppresseur = clé

Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1079-82. doi: 10.1172/jci39143. PMID: 19422095; PMCID: PMC2673853

Stratifier le risque de réactivation de tuberculose

Classe	Molécules	Risque de TBC	Mécanismes
Anti-TNF	Infliximab Adalimumab	Elevé	Désorganiser les granulomes Altérer la fonction des macrophages et des LT cytotoxiques
	Etanercept	Modéré à élevé (moins puissant sur les granulomes)	
JAK inhibiteurs	Tofacitinib	Modéré	Perturbation des cytokines, contrôle moindre sur les bacilles latents
Corticoïdes ≥ 15 mg	Prednisone	Modéré	Suppression globale immunité Th1, macrophages, et TNF
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	Modéré	Macrophages moins efficaces
Anti-IL-17 / IL-23	Secukinumab	Faible	Pas d'effet direct sur le granulome
Anti-CD20	Rituximab	Faible	Déplétion des lymphocytes B
Anti-IL6R	Tocilizumab	Faible à modéré	impact modéré sur réponse Th1/IFN- γ

Stratifier le risque de réactivation de tuberculose

TABLE 1 TB risk associated to the different biological drugs used for rheumatic patients.

Mechanism of Action	Biologic	Rheumatologic indications	TB risk	TB screening mandatory
TNF Inhibitors	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab Pegol	RA, PsA, SpA	High High Medium/High Medium/High Medium/High	Yes
IL-6R Inhibitors	Tocilizumab Sarilumab	RA	Medium	Yes
JAK Inhibitors	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib Filgotinib	RA, PsA, SpA RA RA, PsA, SpA RA	Medium	Yes
CTLA4-Ig	Abatacept	RA, PsA	Low	Yes
IL-12/23 Inhibitor	Ustekinumab	PsA	Low	Yes
IL-23 Inhibitors	Guselkumab Risankizumab	PsA	Low	Yes
IL-17 Inhibitors	Secukinumab Ixekizumab	PsA, SpA	Low	Yes
CD20 Inhibitor	Rituximab	RA	Low	No
PDE4 Inhibitor	Apremilast	PsA	Low	No

*Risk based on mechanism of action and TB IR before the introduction of systematic TB screening.



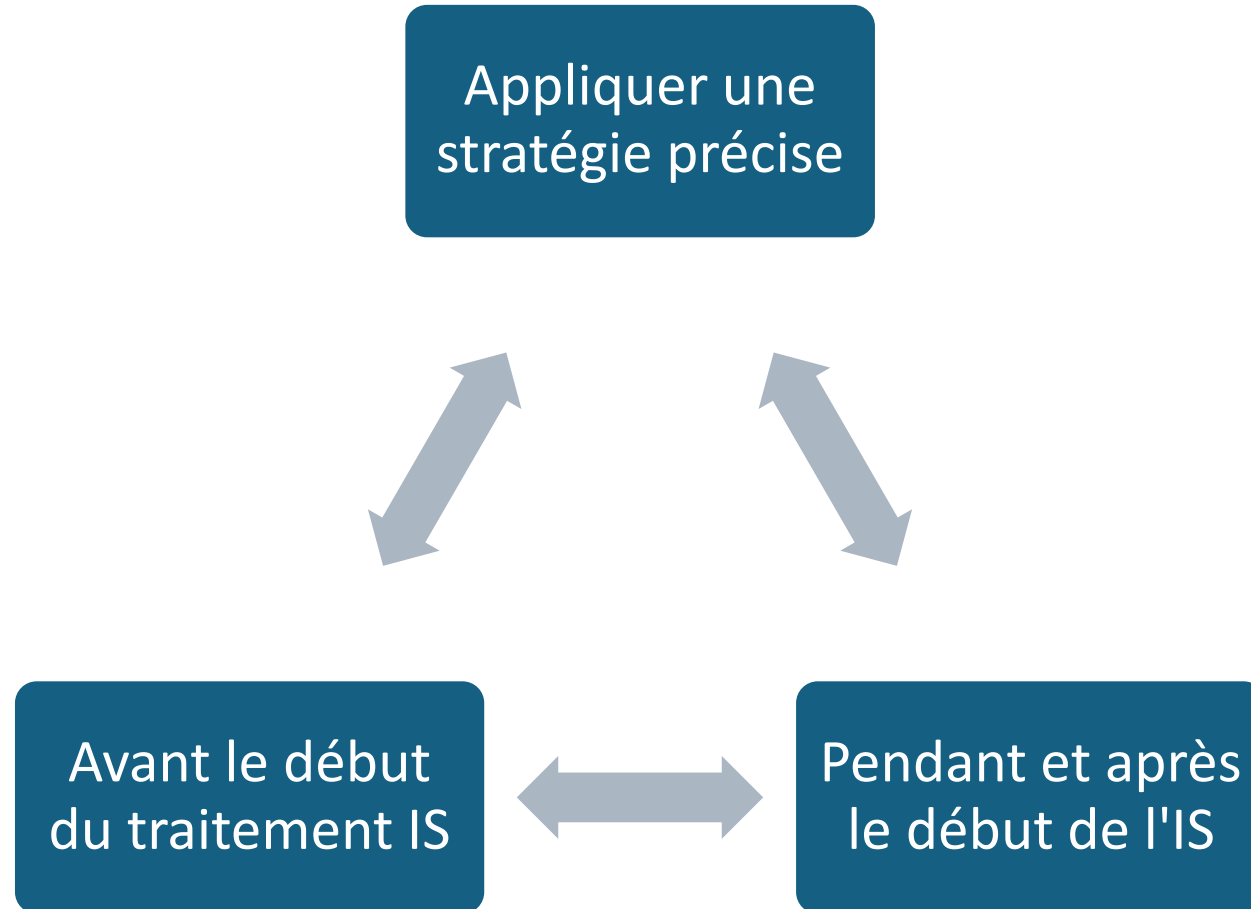
OPEN ACCESS

EDITED BY
Subash Babu,
International Centers for Excellence in
Research (ICER), India

REVIEWED BY
Dimitrios Vassilopoulos,
National and Kapodistrian University of
Athens, Greece
Marco Fornaro,
University of Bari Aldo Moro, Italy
Tarek Ali Shah

Management of
screening and
in patients with
autoimmune and
biotechnologic
immunosuppression

Gestion du risque tuberculeux sous IS



Avant de débuter le traitement IS

Chez tout patient éligible pour recevoir une biothérapie, notamment une molécule anti-TNF- α

1^{ère} étape

- Éliminer une tuberculose active (signes atypiques)

2^{ème} étape

- Chercher une infection tuberculeuse latente (diagnostic difficile suite à l'immunodépression)

Avant de débuter le traitement IS

Interrogatoire

- Antécédents familiaux de TBC
- Antécédents personnels de TBC
- Vaccination: BCG
- Contage récent
- Symptômes évoquant la TBC (fièvre++)

Examen physique complet

Radiologie

- Guidée par l'examen clinique
- TDM à la moindre suspicion
- Radiographie thoracique systématique

les petits nodules calcifiés pulmonaires: sans
risque de réactivation d'une infection TBC
latente

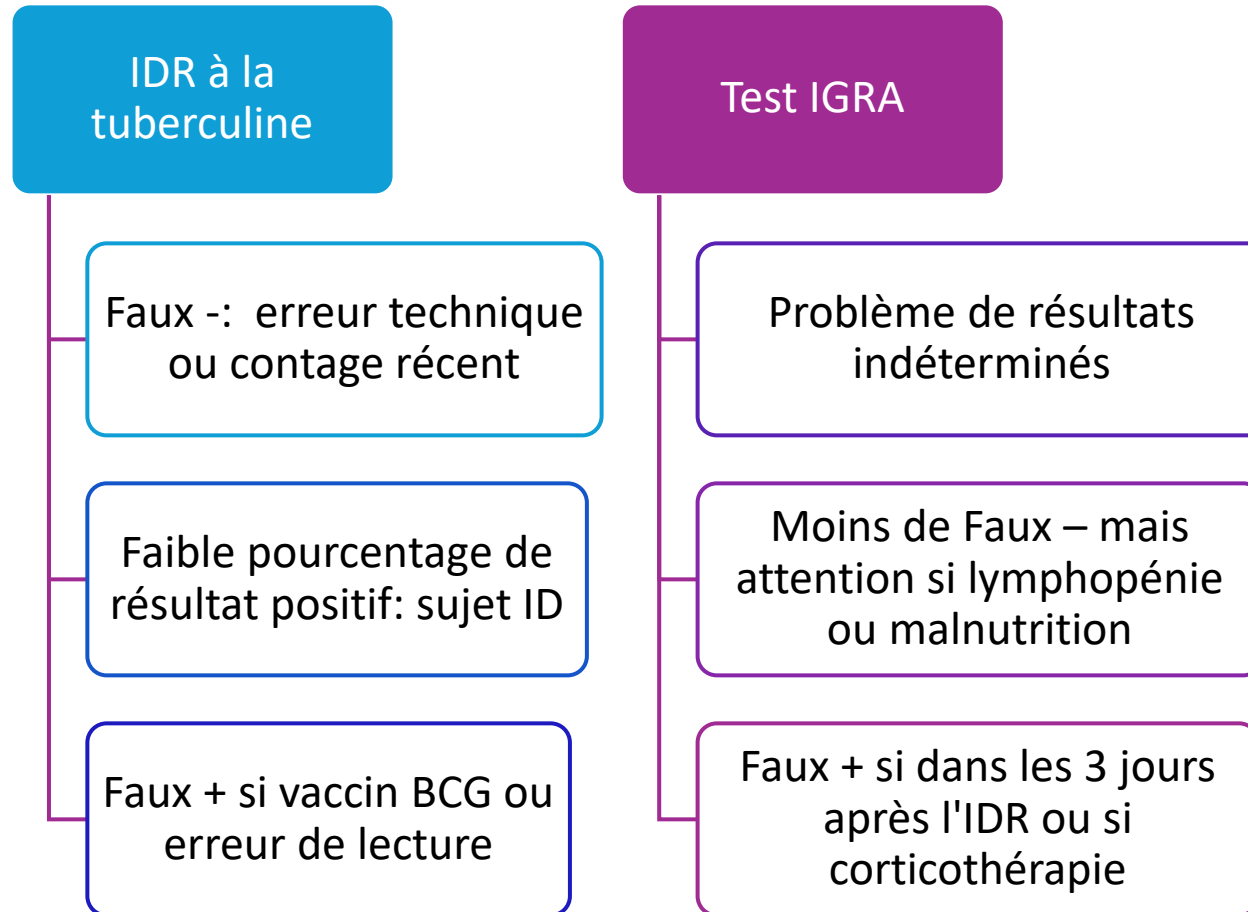
Avant de débuter le traitement IS

IDR à la tuberculine ou test IGRA?

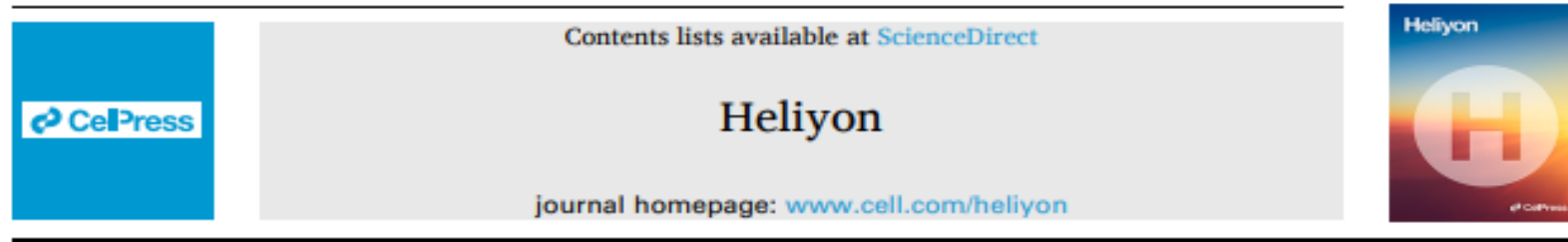


Avant de débuter le traitement IS

IDR à la tuberculine ou test IGRA?



IGRA: faux négatifs



Host factors associated with false negative results in an interferon- γ release assay in adults with active tuberculosis

Quanxian Liu^{a,b}, Xukun Yang^a, Jiayu Wen^a, Daoyan Tang^a, Min Qi^a, Jianqing He^{a,*}

^a Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, China

^b Department of Tuberculosis, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, 563003, China

This analysis suggests that age, anti-tuberculosis therapy >1 month, coinfection with HIV, co-occurring connective tissue disease, and decreased hemoglobin may lead to false negative IGRA. Our results help to rationalize IGRA findings in adults with these characteristics and avoid missed diagnosis of MTB infection.

Age > 80 ans

Traitement
anti-
TBC > 1 month

VIH

anémie

Connectivite
active

IGRA: faux négatifs

**SCIENTIFIC
REPORTS**
nature research

OPEN Factors associated with false negative interferon- γ release assay results in patients with tuberculosis: A systematic review with meta-analysis

Meta-analysis, 2020

age avancé

Taux bas de lymphocytes CD4 (hors VIH)

IGRA: faux négatifs



ORIGINAL ARTICLE

Host factors associated to false negative and indeterminate results in an interferon- γ release assay in patients with active tuberculosis



J.A. Santos^{a,b,*}, R. Duarte^{c,d}, C. Nunes^a

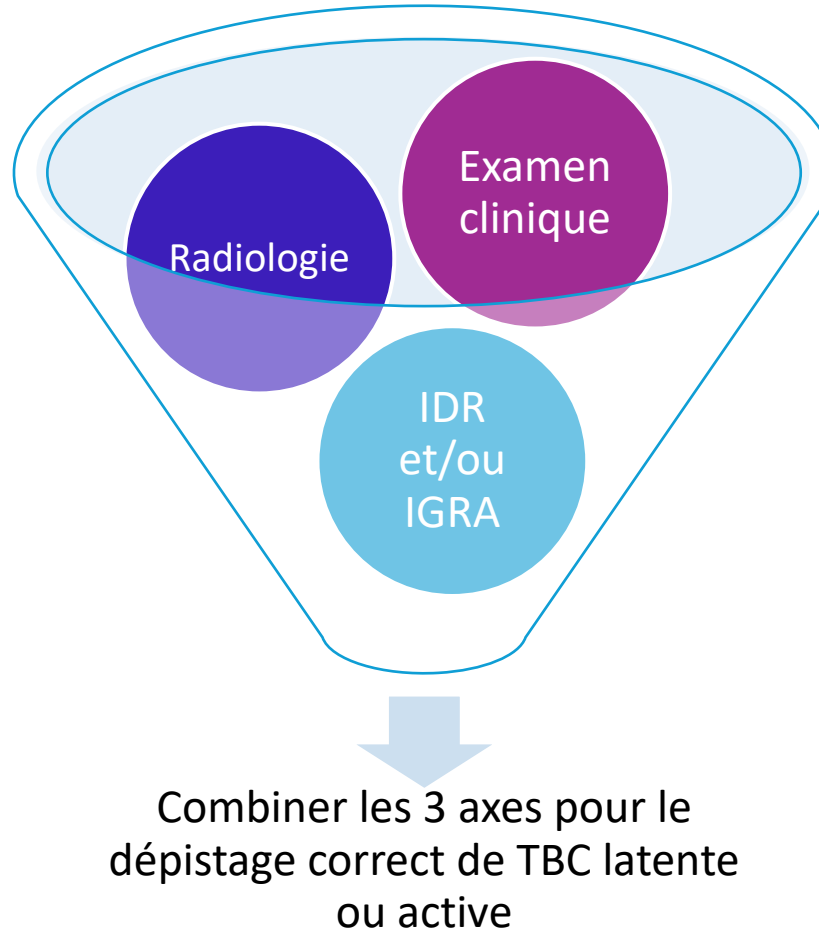
Age \geq 65 ans

Alcoolisme

pathologie
inflammatoire

Tuberculose
pulmonaire

Avant de débuter le traitement IS



Avant de débuter le traitement IS

REVIEW

<http://dx.doi.org/10.4046/trd.2014.76.6.261>
ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184(Online) • Tuberc Respir Dis 2014;76:261-268

Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy

Tae Sun Shim, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

TRD
Tuberculosis and
Respiratory Diseases

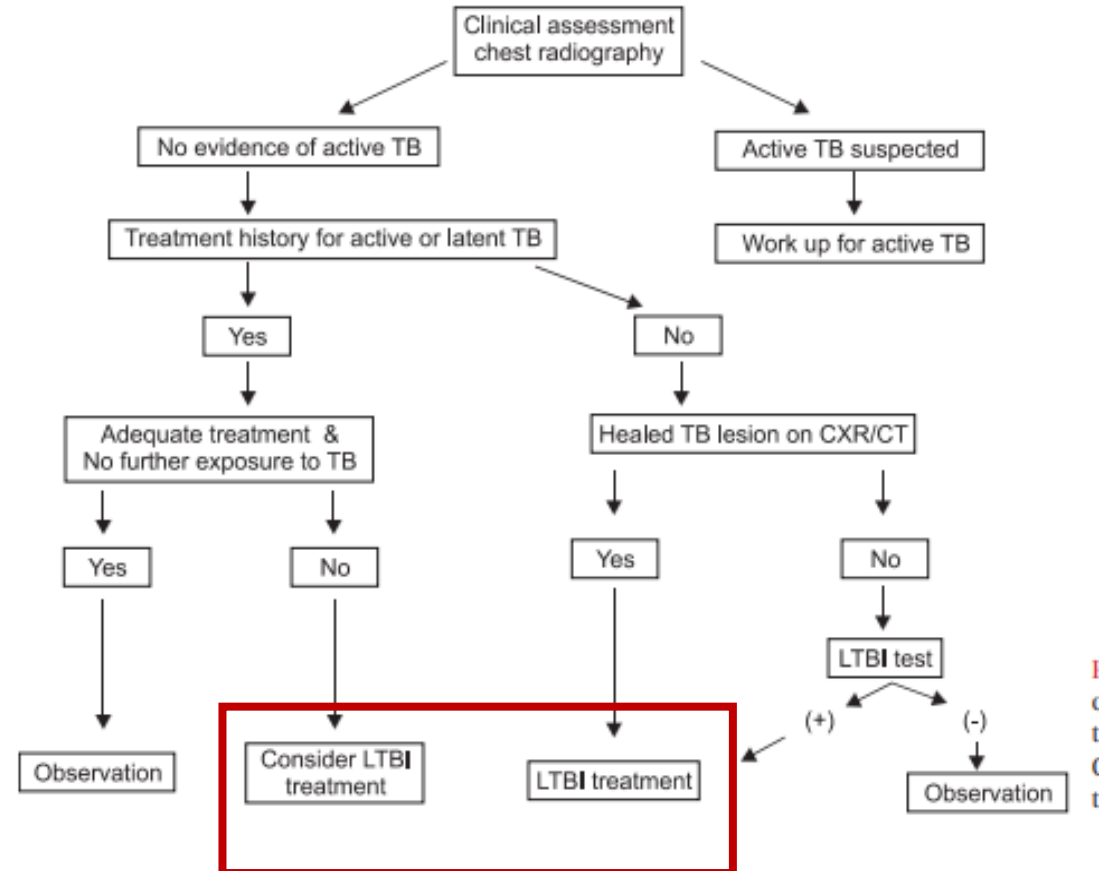
Traiter la TBC latente si:

- ATCDs de traitement antituberculeux inadéquat
- Signes radiologiques pulmonaires
- Test IGRA ou IDR+

Screening of Active and Latent TB before Anti-TNF Therapy

To confirm active TB and LTBI prior to the initiation of TNF antagonists, clinical manifestations (history taking and physi-

regardless of the results of lesions, suggestive of sp in the upper lobes on a small calcified pulmona treatment, as these lesio autopsy¹². Despite the p



Avant de débuter le traitement IS

REVIEW

<http://dx.doi.org/10.4046/trd.2014.76.6.261>
ISSN: 1738-3536(Print)/2005-6184(Online) • Tuberc Respir Dis 2014;76:261-268

Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy

Tae Sun Shim, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

- Combiner les 2 tests si le premier test est négatif
- Un seul test positif indique le traitement de TBC latente

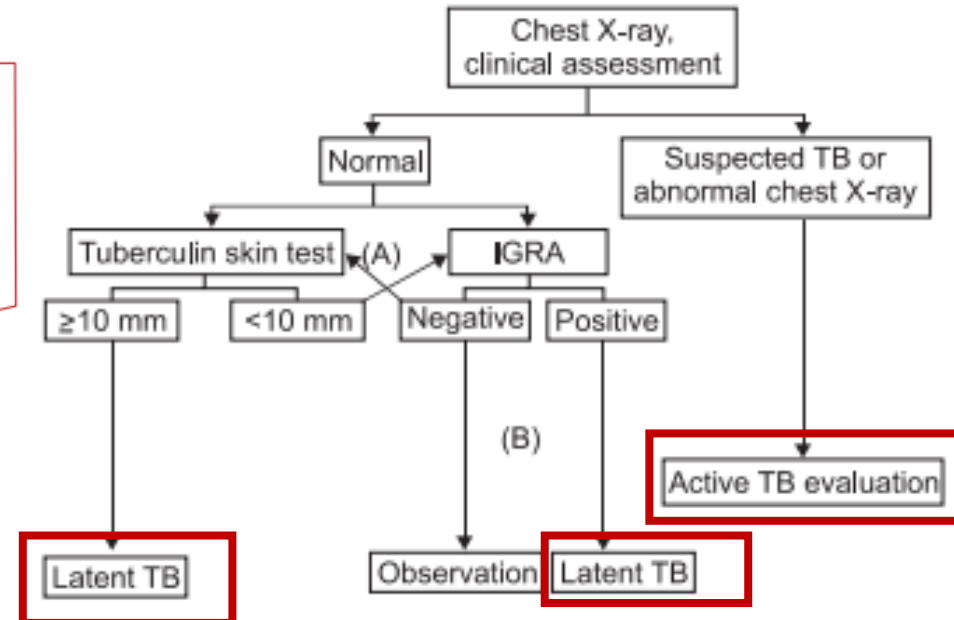
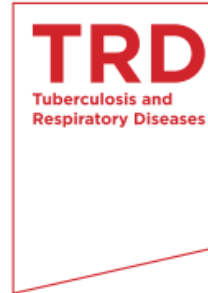


Figure 2. Diagnosis of LTBI in immunocompromised adults. The appropriate method, either a combination of TST/IGRA (A) or IGRA alone (B), should be chosen based on circumstances of individual patient. The negative LTBI test is not recommended with TST alone, and a positive TST is diagnosed as LTBI. IGRA: interferon-gamma releasing assay; TB: tuberculosis; IGRA: interferon-gamma releasing assay; LTBI: latent tuberculosis infection; TST: tuberculin skin test.

IGRA négatif en présence de symptômes, est-ce rassurant?



- **Épuisement fonctionnel des lymphocytes T (immune exhaustion)**
- La TBC disséminée = **charge antigénique élevée et prolongée**
- stimulation chronique des LT spécifiques TB
- **exhaustion T :**
 - ↓ production d'IFN- γ
 - ↑ PD-1, CTLA-4, LAG-3
- **IGRA négatif par incapacité fonctionnelle, pas par absence d'infection**
- **C'est un faux négatif immunologique**

Avant de débuter le traitement IS

À la moindre suspicion de TBC active ou TBC latente

- L'évaluation du risque inclut la clinique, la radiologie et les tests
- Commencer le traitement adéquat

Si résultats indéterminés ou négatifs

- Refaire l'enquête 8 semaines après la stabilisation de la pathologie de fond
- Passer de QuantiFERON à T-SPOT et vice versa

Avant de débuter le traitement IS

Démarrer l'immunosuppresseur et
Surveillance

Traitement curatif



Traitement prophylactique

Démarrer l'IS et surveiller

- **Tuberculose active sous immunosuppresseur:**
- Délai d'apparition: précoce si anti-TNF (1-6 mois), plus tardif pour les autres IS.
- Fréquence élevée de:
 - Tuberculose extra-pulmonaire
 - Tuberculose disséminée
 - Miliaire tuberculeuse

Démarrer l'IS et surveiller



- **Surveillance clinique= pierre angulaire**
- À chaque consultation
- Symptômes d'alerte:
 - Fièvre prolongée, inexpliquée
 - Sueurs nocturnes, amaigrissement
 - Toux persistante > 2-3 semaines
 - Asthénie inexpliquée
 - Apparition d'adénopathie
- **Microbiologie si suspicion clinique**

Règle d'or

Toute fièvre inexpliquée sous anti-TNF= TBC jusqu'à preuve du contraire

Faux -

Pas d'IGRA/IDR sous IS

Radiothorax

au début

À 3-6 mois du début du traitement

Puis annuelle

Démarrer l'IS et surveiller

- **contage confirmé sous immunosuppresseur:**
- Contact étroit avec une personne ayant une TBC confirmée
- Les tests se positivent dans un délai de 2 à 10 semaines après le contage
- Commencer sans délai le traitement prophylactique



Traitement de la TBC latente

Molécules	Dose	Durée
INH	5mg/kg/j, max 300 mg/j	9 mois: schéma standard
		6 mois
Rifampicine	10 mg/kg/j max 600 mg/j	4 mois
HR		3 mois
INH + Rifapentine	900 mg/ semaine + 900mg/semaine	3 mois
	300 mg/ semaine + 600mg/semaine	1 mois
Lévofloxacine	<45 kg, 750 mg/j ≥45 kg, 1g/j	6 mois (peu d'études)

Tuberculose active

- Mêmes schémas thérapeutiques
- Mêmes durées
- Même surveillance d'efficacité
- Même surveillance des effets indésirables

Quand débiter le traitement IS?

Délai optimal

- Compléter le traitement antituberculeux ou prophylactique
- Démarrer l'IS après la fin du traitement antituberculeux

Si l'IS est urgent

- 3-4 semaines après le début du traitement de la TBC latente
- ≥ 4 semaines si anti-TNF
- ≥ 2 mois après le début du traitement antituberculeux
- Corticothérapie: possibilité de démarrer simultanément avec les antituberculeux si urgence extreme

TBC déclarée sous traitement IS

- Mesures immédiates: **arrêt de l'immunosuppresseur**
- Mise sous traitement antituberculeux standard
- **Reprise de l'immunosuppression** ? Jamais avant :
 - ≥ 2 mois de traitement antituberculeux
 - Amélioration clinique nette
 - Stabilisation ou régression des lésions radiologiques
 - Si possible: négativation des examens microbiologiques
 - Privilégier les molécules à **faible risque TBC**

TBC déclarée sous traitement IS

- La reprise **trop précoce** expose à une dissémination sévère
- Le risque TBC sous anti-TNF est **le plus élevé dans les 6 premiers mois**
- Certains centres attendent **3–6 mois** de traitement antituberculeux avant la reprise
- **Éviter la récurrence**
 - Surveillance clinique prolongée
 - Réévaluation du risque avant la reprise
 - Éducation du patient
- **Décision de reprise= avis multidisciplinaire**

TBC déclarée sous traitement IS

- Revue de la littérature
- 2024
- Absence de rechute si réintroduction d'anti-TNF ou JAK inhibiteurs

- étude prospective
- 2014
- Absence de rechute si réintroduction d'anti-TNF




Systematic review

(Re-)introduction of TNF antagonists and JAK inhibitors in patients with previous tuberculosis: a systematic review

Thomas Theo Brehm^{1,2,3,*}, Maja Reimann^{2,3,4}, Niklas Köhler^{1,2,3}, Christoph Lange^{2,3,4,5,6}

JOURNAL ARTICLE

Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors  [Get access >](#)

You Jae Kim, Yong-Gil Kim, Tae Sun Shim, Bon San Koo, Seokchan Hong, Chang-Keun Lee, Bin Yoo

Rheumatology, Volume 53, Issue 8, August 2014, Pages 1477–1481,

Rechute de tuberculose sous IS?

Surveillance

- Réactivation de TBC sous IS possible

Traiter une TBC latente

- Réactivation de TBC rare sous IS mais possible

Rechute de TBC sous IS

- Exceptionnelle mais possible
- Réaction paradoxale ou rechute?

Rechute de tuberculose sous IS?

- Risque de rechute :
 - Présent mais faible si la surveillance est rapprochée.
 - Plus élevé si immunosuppression combinée ou exposition continue à la TBC
- Sous anti-TNF: la réaction paradoxale est rare.
- Paradoxalement, c'est souvent **l'arrêt d'anti-TNF qui déclenche une réaction paradoxale**

Rechute de tuberculose sous IS?

Quand reprendre l'IS ?

- Après **achèvement complet du traitement antituberculeux** avec confirmation de l'absence d'activité tuberculeuse (clinique, culture, radiologie).
- Si la maladie sous-jacente cause une morbidité importante sans traitement efficace, la reprise est **possible** après discussion multidisciplinaire.

IS et Mycobactéries non tuberculeuses

- Réactivation rare mais possible, surtout sous anti-TNF et corticothérapie
- Formes plutôt chroniques: pulmonaires, cutanées et disséminées
- Dépistage pré-initiation non recommandé
- Dépistage uniquement si symptômes
- Surveillance sous IS: clinique et radiologique, microbiologique si suspicion

Take home messages

Avant immunosuppresseur :

- Identifier le niveau de risque
- Dépister correctement
- Traiter si TBC latente
- Démarrer la biothérapie au bon moment



Perspectives

- **Besoin d'une meilleure quantification du risque** : certaines molécules récentes ont encore peu de données sur la réactivation TB.
- **Importance des registres spécifiques** :
 - registre international ou national de tuberculose survenant chez les patients sous immunosuppresseurs (biothérapie)
 - Pour mieux comprendre l'incidence réelle, les facteurs de risque
 - Adapter les recommandations de prévention molécules par molécules.

