

A propos de 3 cas de complications rares, infectieuses et vasculaires, de biothérapie anti TNF alpha.
Réflexions sur la prise en charge.

S. MARTINON¹, A. BASCH¹, M. BERTHIER¹, J. CHARRIN¹, D. LIENS¹, P. BACHET², S. ASSAAD², C. PARISET²

1 : Service de rhumatologie. Hôpital St Joseph St Luc LYON

2 : Service de médecine interne. Hôpital St Joseph St Luc LYON

Nous allons exposer trois cas de complications rares des anti TNF alpha.

Les deux premiers sont porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde séropositive et érosive évolutive sous Méthotrèxate avec instauration d'Adalimumab après assurance des précautions d'usage (IDR < 5 mm, absence de contage tuberculeux et normalité de la RP). Le premier patient présente un an et demi plus tard une altération de l'état général avec polyadénopathies essentiellement digestives dont la biopsie est en faveur d'une tuberculose avec tableau évoqué de lymphome digestif. La seconde patiente présente quant à elle deux ans plus tard une altération de l'état général avec aspect de ganglions calcifiés à l'ASP pour laquelle un *Mycobacterium bovis* a été retrouvé dans le lavage bronchique. La reprise de l'interrogatoire retrouvait une notion de primo infection dans l'enfance chez celle-ci.

Enfin la troisième patiente âgée de 59 ans présente une spondylarthropathie HLA B27 négative à forme axiale et périphérique (sternoclaviculaires et genoux) qui a bénéficié d'un traitement par Etanercept avec une très bonne efficacité. Un an plus tard elle présente une altération de l'état général avec syndrome inflammatoire biologique très élevé faisant découvrir une vascularite des gros troncs (aorte, sous clavière et carotides) sur l'IRM et le PET Scan. La biopsie de l'artère temporale reste négative mais la corticothérapie permet une disparition des signes cliniques, biologiques, IRM et PET Scan. Le diagnostic final retenu a été celui d'une maladie de Horton plutôt que celui d'un Takayashu vieilli compte tenu de l'âge de la patiente.

Discussion :

La réactivation tuberculeuse est bien connue sous anti TNF. La localisation digestive est par contre plus rare (seulement deux cas décrits dans la littérature sous infliximab). Un ASP à la recherche d'adénopathie calcifiée peut orienter le diagnostic. L'infection à *Mycobacterium bovis* est elle-même rare (environ 1000 fois moins fréquente que *Mycobacterium tuberculosis*) et aucune réactivation après antiTNF n'a été décrite. La contamination a lieu dans des pays d'endémie et se produit par voie alimentaire (notamment le lait) à partir d'animaux contaminés et plus rarement par voie aérienne. Dans ces deux observations l'IDR a présenté ses limites en terme de sensibilité. On peut se demander qu'en est il des nouveaux tests de type Quantiferon/T-SPOT. Ces techniques utilisent le principe de détection de la production d'interféron gamma par les lymphocytes T dans du sang circulant sans réaction croisé avec le BCG contrairement à l'IDR. La méthode en Elispot (T-SPOT) manque de donnée pour être évaluée. La méthode en ELISA (Quantiferon) a été plus étudiée. Selon les données HAS 2007 sa spécificité est de 96 à 98% et sa sensibilité n'est que de 44 à 53%. Selon l'HAS¹ le Quantiferon peut remplacer l'IDR avant la mise en route des anti TNF. Cependant certaines études ne semblent pas aller dans le même sens. Certes une étude japonaise² retrouve une supériorité en terme de sensibilité et de spécificité par rapport à l'IDR mais celle-ci mesurée à 20 mm. Une étude turque³ quant à elle ne retrouve pas de supériorité vis à vis d'une IDR à 5 mm. Enfin une étude américaine⁴ nuance également la spécificité de ce nouveau test en montrant 10 patients sous anti TNF avec un Quantiferon positif

sans réactivation de tuberculose avec un recul de 4 ans pour 5 d'entre eux. Au regard de ces données et de sa faible sensibilité la place du Quantiferon/ T-SPOT reste encore à définir.

La troisième patiente est un cas tout à fait atypique de vascularite induite par les anti TNF. En effet les anti TNF sont plus un traitement discuté des vascularites des gros troncs comme la maladie de Horton. Les essais actuels montrent une efficacité dans le traitement en première intention mais également en cas de résistance au corticoïdes. De plus une revue récente⁵ de la littérature à propos des maladies auto immunes induites par les anti TNF à partir de 233 cas ne retrouve qu'un seul cas de vascularite des gros troncs⁶ ; en l'occurrence une maladie de Horton avec preuve histologique également survenue sous Etanercept. Cette revue met essentiellement en évidence des vascularites leucocytoclastiques (34%), des lupus systémiques (16%) ou des syndromes lupus-like (21%) ainsi que des pneumopathies interstitielles (8%). Les vascularites surviennent en moyenne 38 semaines après l'introduction de la biothérapie. Elles nécessitent fréquemment l'arrêt de la biothérapie et en cas de signe de gravité l'adjonction de corticoïde plus ou moins d'immunosuppresseur. Concernant les pneumopathies interstitielles, elles ont le plus mauvais taux de mortalité surtout si l'atteinte interstitielle préexistait avant la mise en route du traitement anti TNF (33% versus 1,5% pour les vascularites).

Conclusion :

Les anti TNF alpha sont certes un traitement révolutionnaire des rhumatismes inflammatoires mais leurs effets secondaires se révèlent progressivement. Même si les habitudes s'installent une vigilance doit être maintenue tant le plan individuel que collectif.

Références :

1. <http://www.splf.org/s/IMG/pdf/HAS-2007-2.pdf>
2. Takeno et al. Screening of mycobacterium tuberculosis by immunological diagnosis using ELISPOTT technique before anti TNF therapy. *Arthritis Rheum* 2007
3. Gogus et al. Comparison of tuberculin skin test and quantiferon TB Gold test in patients with rheumatoid arthritis living in a tuberculosis endemic population. *Arthritis Rheum* 2007
4. Behar et al. The use of the T SPOT. TB test to diagnose latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2007
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51.
6. Setom. Giant Cell Arteritis in a Patient Taking Etanercept and Methotrexate. *J Rheumatol*. 2004;31:1467