



Reactivation d'une tuberculose pulmonaire sous tocilizumab au cours d'une polyarthrite rhumatoïde

Ilyas El Kassimi^{*1}, Adil Rkiouak², Salah Eddine Hammi³, Nawal Sahel⁴, Oumama Jamal⁵, Youssef Sekkach⁶

^{1, 4, 5} MD Department of Internal Medicine, Military Hospital Mohammed V, Rabat, Morocco

^{2, 3, 6} PhD Department of Internal Medicine, Military Hospital Mohammed V, Rabat, Morocco

Abstract

Interleukin-6 blocker therapies are therapeutic breakthrough in rheumatoid arthritis (RA). The occurrence of tuberculosis - common in our Moroccan endemic context - under Tocilizumab has been rarely described. We report the case of reactivation of pulmonary tuberculosis under IL-6 receptor antagonists in a patient followed for seropositive deforming rheumatoid arthritis. The risk of developing tuberculosis is high in RA either by immunological disorder or by the use of immunosuppressive agents. The occurrence of tuberculosis with Tocilizumab has been rarely described in the literature. The observation of our patient then brings to the literature a new case of reactivation of tuberculosis under inhibitor of IL-6 receptors. Thorough monitoring and tuberculosis screening is required before starting treatment with IL6 inhibitors.

Keywords: tuberculosis, rheumatoid arthritis, tocilizumab

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR), chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques, peut conduire à des destructions ostéoarticulaires sévères. La morbi-mortalité est due essentiellement à une sensibilité aux infections opportunistes souvent sévères.

Le risque de développer une tuberculose est particulièrement élevé au cours de la PR en particulier dans notre contexte d'endémie.

Les thérapies impliquant un blocage de l'interleukine-6 constitue une nouvelle stratégie thérapeutique dans la PR.

La survenue d'une infection par la tuberculose au cours du traitement par Tocilizumab a été rarement décrite. Nous rapportons le cas d'une réactivation de tuberculose pulmonaire chez un patient suivie pour PR séropositive déformante sous inhibiteurs du récepteur de l'IL-6.

Observation

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 64 ans, admis pour un syndrome fébrile avec une toux productive. Il a comme antécédents, une tuberculose pulmonaire traitée il ya 12 ans et un tabagisme chronique à raison de 25PA. Il est aussi suivi depuis 9 ans pour PR sévère dont le diagnostic a été retenu sur des critères cliniques, immunologiques et radiologiques (polyarthrite de topographie évocatrice intéressant les poignets, les MCP et les IPP avec respect des IPD, fixe, bilatérale, grossièrement symétrique et destructrice. Syndrome inflammatoire biologique, FR et ACPA sont positifs. La radio standard : Pincement des IPP, subluxation des MCP et pincement des articulations métatarsiennes).

Le patient a été mis initialement sous Méthotrexate (MTX), Salasopyrine et Plaquenil, mais vue l'aggravation de l'atteinte structurale et le retentissement fonctionnel le patient a été proposé pour une biothérapie. L'anti-TNF- α est contre indiqué chez ce malade vu l'antécédent de tuberculose. L'anti-CD20 a été alors essayé, mais arrêté deux ans après, suite à la

découverte d'une hypogammaglobulinémie avec un taux des IgA et des IgG très bas. Une nouvelle biothérapie à base d'inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 a été essayée.

Une corticothérapie de dose variante entre 7,5 et 10 mg/j a été nécessaire en association avec les DMARDS suscités.

Après la quatrième cure de Tocilizumab le malade présente une fièvre avec une toux productive qui persiste malgré un traitement antibiotique. Le patient ne présente pas de brûlures mictionnelles ni de diarrhée ou autres signes d'appel infectieux. Par ailleurs, il rapporte un syndrome sec.

L'examen clinique général trouve un patient avec un état général conservé, des conjonctives normo colorées. Fébrile à 38°C ; pouls à 89 bpm ; TA à 120/82 mmHg ; eupnéique à 20 cycles/min.

L'examen pleuro-pulmonaire trouve un syndrome d'épanchement pleural basal bilatéral, pas de râles à l'auscultation. L'examen cardiovasculaire ne trouve pas de souffle, ni de bruit surajouté à l'auscultation. L'examen ostéo-articulaire trouve des déformations articulaires évocatrices de la phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde (aspect des mains en dos de chameau, coup de vent cubital bilatéral, des pouces en Z (*figure 1*), têtes cubitales en touche de piano, hallux valgus, quintus varus et un avant pied triangulaire), absence de ténosynovites et présence de nodules rhumatoïdes en regards des faces d'extension des avant-bras.

Le reste de l'examen clinique effectué est sans particularité.

Sur le plan Biologique, présence d'un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose à 17.000 à prédominance PNN et une CRP élevée à 165.

Sur le plan morphologique : La Radiographie de thorax montre un foyer basal droit avec un comblement bilatéral des CDS pleuraux (*figure 2*). Le scanner thoracique montre des multiples nodules et condensation excavée pouvant évoquer une origine tuberculeuse (*figure 3*). Echocardiographie transthoracique est sans particularité.

Devant le syndrome d'épanchement pleural, une ponction

écho-guidée du liquide pleurale a été faite et a montré un liquide jaune citrin exsudatif et stérile.

Les examens microbiologiques : l'ECBU est stérile et les hémocultures sont négatives. La recherche de BK par tubage gastrique s'est avérée positive.

Le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire survenue sous Tocilizumab a été retenu. Le traitement par inhibiteur des récepteurs de l'IL-6 est arrêté et le patient est mis sous Antibacillaires pour une durée de 6 mois : quadrithérapie pour une durée de 2 mois (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) suivie d'une bithérapie pour une durée de 2 mois (rifampicine, isoniazide).



Fig 1 : Aspect des mains en dos de chameau, coup de vent cubital bilatéral, des pouces en Z



Fig 2 : Radiographie de thorax montrant un foyer basal droit avec un comblement bilatéral des CDS pleuraux.

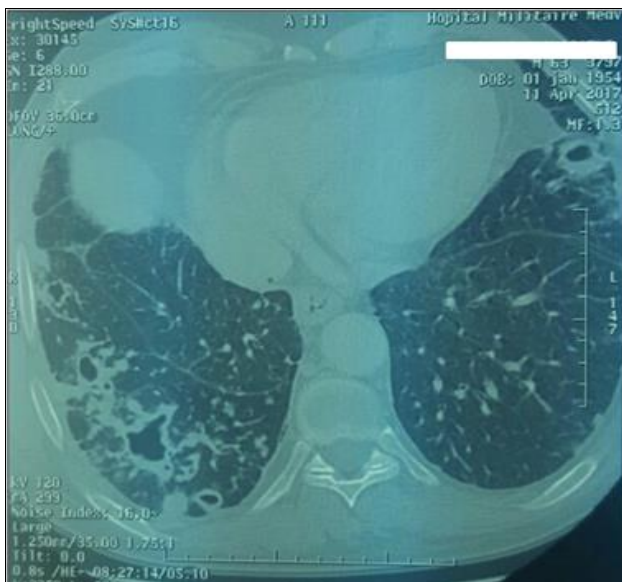


Fig 3 : TDM thoracique montrant des multiples nodules et condensation excavée pouvant évoquer une origine tuberculeuse

Discussion

Le risque de développer une tuberculose est particulièrement élevé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR)

soit, par le désordre immunologique lié à la PR soit, par l'effet immunosuppresseur des médicaments utilisés [1-2].

Notre patient a été sous corticothérapie et Méthotrexate depuis neuf ans, Ritixumab pendant deux ans et il n'a pas réactivé la tuberculose. L'introduction du Tocilizumab quatre mois avant l'apparition de la tuberculose pulmonaire incrimine sa forte responsabilité.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dont la cible est le récepteur IL-6 humain, il inhibe la signalisation via des récepteurs IL-6 humains solubles et liés à la membrane [3, 4].

Lors des études contrôlées (LITHE, OPTION, TOWARD, RADIATE), le taux d'infections sévères avec tocilizumab 8 mg/kg + DMARD (n = 1582 patients) a été de 5,2 évènements pour 100 patients-années [IC95 = 3,7-7,1], comparé à 3,8/100 patients-années [IC95=2,3-5,9] dans le groupe placebo + DMARD (n = 1170 patients) [44]. En monothérapie (étude AMBITION), le taux d'infections graves a été de 2,9/100 patients-années dans le groupe tocilizumab [IC95 = 0,8-7,3] et 1,5/100 patients-années [IC95 = 0,2-5,4] dans le groupe méthotrexate. Les infections graves rapportées ont consisté en : pneumonie, cellulite, zona, gastro entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. La tuberculose paraît rare [5]. L'analyse des cinq études majeures de phase 3 (OPTION, AMBITION, RADIATE, TOWARD et LITHE) portant sur l'observation de 12.293 patients mis sous Tocilizumab a

permis de définir neuf cas de tuberculose, malgré le screening systématique avant l'étude. Il s'agissait de tuberculose de novo dans 8 cas, et d'une probable réactivation d'une tuberculose latente survenue à la 96^{ème} semaine de traitement chez un patient espagnol ayant pourtant reçu un traitement prophylactique de tuberculose latente avant d'entrer dans l'essai [6]. L'expérience avec le traitement par tocilizumab chez les patients atteints de tuberculose latente est limitée [7].

L'observation de notre patient apporte alors à la littérature un nouveau cas de réactivation de tuberculose sous inhibiteur des récepteurs de l'IL-6.

L'IL-6 est une protéine pro-inflammatoire, elle provoque, par activation des hépatocytes, la sécrétion des protéines de l'inflammation comme le fibrinogène et la protéine C réactive. Elle est impliquée dans les défenses anti-infectieuses par activation des macrophages et des polynucléaires, l'expression des molécules d'adhésion, et la production d'anticorps. Son déficit a de graves effets sur le système immunitaire, par une diminution majeure de la réaction immunitaire en phase aiguë ainsi que celle de la production d'anticorps IgA, Le rôle de l'IL-6 dans les défenses antimycobactériennes est probablement secondaire [8, 9, 10].

l-IL6 est produit principalement par les macrophages activés et les cellules dendritiques [11].

Le macrophage (à côté des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes T CD8+) représente une des trois principales cellules impliquées dans la protection vis à vis de M tuberculosis : Lorsque le BK est phagocyté par le macrophage il réside dans le phagosome dont il bloque l'acidification grâce à une uréase, ce qui empêche sa digestion. Dans le phagosome, ces antigènes sont présentés au CMH de classe II avec activation des cellules T CD4+ ; mais les antigènes ne passant pas dans le cytoplasme ne sont pas présentés au CMH de classe I et il n'y a pas d'activation des cellules T CD8+ [12, 13, 14].

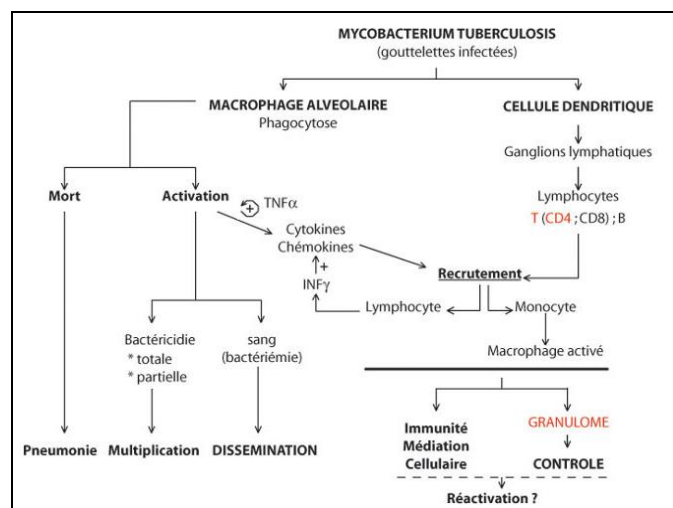


Fig 4: physiopathologie de la tuberculose pulmonaire [15]

Les précautions vis-à-vis des risques infectieux sont les mêmes que pour toute biothérapie.

Une vigilance particulière est à apporter au risque infectieux sous tocilizumab car l'inhibition de l'IL-6, peut atténuer les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associée à

l'infection (la température, la leucocytose, les taux de CRP) peuvent ne pas augmenter du fait de l'inhibition de l'IL-6 [16]. Contrairement à ce que nous avons constaté chez notre malade, où le tableau clinique de révélation de la maladie est parlant avec un syndrome inflammatoire manifeste.

La survenue d'une infection sous Tocilizumab impose l'arrêt de ce dernier, l'évaluation de la sévérité clinique et la réalisation des prélèvements microbiologiques chaque fois que possible.

La mise en route rapide d'un traitement antibiotique est de règle, en surveillant et évaluant son efficacité.

Dans notre cas la mise en évidence des BK par tubage gastrique a conduit à un traitement Antibacillaire.

Conclusion

Une surveillance rigoureuse avec implantation de nouvelle stratégie préventive pour dépistage des patients à risque de tuberculose semble être nécessaire avant la mise en route du traitement par inhibiteurs de l'IL6.

Références

- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2002; 46:2287-93. PMID: 12355475
- Liao TL, Lin CH, Shen GH, Chang CL, Lin CF, Chen DY. Risk for mycobacterial disease among patients with rheumatoid arthritis, Taiwan, 2001–2011. *Emerg Infect Dis*, 2015; 21:1387-1395. doi: 10. 3201/eid2108.141846 PMID: 26196158
- RoActemra 20 mg/ml concentrate for solution for infusion [summary of product characteristics]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Limited, 2011.
- Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, *et al.* Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol*, 2005; 5:1731-40.
- Jones G, Sebba A, Gu J, *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study *Ann Rheum Dis*, 2009.
- Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS. *et al.* Longterm Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheumatol*. 2013; 40:768-80.
- Andrea Rubbert-Roth. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2012; 51:v38-v47.
- Gabay C. Interleukin 6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2006; 8:53(Suppl2).
- AFSSAPS. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF. <http://www.agmed.sante.gouv.fr/hm/10/tnf/reco.pdf>.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York, NY: Garland Science, 2001.
- Etna MP, *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokines in TB: A two-edged sword in TB pathogenesis. *Semin Immunol*, 2014.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.011>

12. Algood HMS, Chan J, Flynn JAL. Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003; 14:467-77
13. Edwards D, *et al.* The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 134:1062-71.
14. Friedland JS, Cytokines, phagocytosis, mycobacterium, tuberculosis. *Lymphokine and cytokine research*, 1993; 12:127-33.
15. <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculosePhysiopath1.asp>
16. Nessrine Akasbi. Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Pan African Medical Journal*. 2013; 16:35. doi:10.11604/pamj.2013 ; 16.35:2571.