



K-KLINIK-6

Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterhill

BK or not BK ?

Anamnèse

Un homme de 28 ans a une prescription de test à l'interféron avant traitement immunosuppresseur.

Lors d'une visite médicale passée, il avait une IDR à la tuberculine positive (10 mm d'induration). Aujourd'hui, son test IGRA est négatif. Son auscultation est normale.

- 1- S'agit-il d'une tuberculose ou d'une infection tuberculeuse latente ?
- 2- Quelles sont les causes de fausses négativités de l'IDR ?
- 3- Quels sont les différents stades de la tuberculose ?
- 4- Quels sont les terrains le plus à risque de passage de l'infection latente à la tuberculose maladie ?
- 5- Comment faire le dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) ?

1- S'agit-il d'une tuberculose ou d'une infection tuberculeuse latente ?

Ni l'une ni l'autre. Il a une cicatrice vaccinale de son BCG car son IDR est positive et le test IGRA est négatif. Les tests de de libération de l'interféron- γ ne sont pas influencés par le BCG, contrairement à l'IDR.

2- Quelles sont les causes de fausses négativités de l'IDR ?

- Immunodépression (VIH, corticothérapie, immunodépresseurs)
- Dénutrition
- Vieillesse
- Infections virales concomitantes (EBV, CMV, rougeole, etc...)
- Certaines formes aiguës de tuberculose

3- Quels sont les différents stades de la tuberculose ?

Les personnes exposées au bacille de la tuberculose peuvent être infectées (**primo-infection latente**). La plupart ne développent pas de signes cliniques (**infection tuberculeuse latente (ITL)**) et environ 10 % d'entre elles vont secondairement développer la maladie (**tuberculose maladie**), surtout dans les premières années suivant l'infection.

L'**infection tuberculeuse latente** ne présente pas de signes cliniques, **n'est pas contagieuse** et la radio du thorax est normale. *Mycobacterium tuberculosis* reste à l'état latent dans l'organisme. Le risque de développer une tuberculose maladie dépend de l'âge, de l'état immunitaire de la personne infectée et du délai par rapport à la contamination.

Le risque de progression d'une d'infection latente non traitée vers une tuberculose maladie dans les 2 ans qui suivent le contact est estimé entre 2 % et 14 %.

- Si l'infection se développe, avec signes cliniques et/ou radiologiques, il s'agit de la **tuberculose maladie (TM)**, qui est **contagieuse**. La forme clinique la plus fréquente (70 %) est la forme pulmonaire. D'autres formes extra-pulmonaires se rencontrent également.

4- Quels sont les terrains le plus à risque de passage de l'infection latente à la tuberculose maladie ?

- Immunodépression +++ (VIH, corticothérapie, greffe, avant mise en route d'un traitement par anti-TNF α)
- Sujets âgés
- Natifs de pays de forte endémie (Afrique, Asie, Amérique latine)
- Précarité socio-économique (SDF, migrants, toxicomanes, contacts répétés avec des sujets à risque d'infection à BK...)

5- Comment faire le dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) ?

Le **dépistage** est à réaliser chez les personnes :

- ayant eu un contact récent avec un cas de tuberculose maladie,
- de moins de 15 ans issues de zone de forte incidence,
- immunodéprimées (VIH, corticothérapie, greffe, avant mise en route d'un traitement par anti-TNF α).

2 types de tests sont possibles in vivo : l'IDR ; et in vitro : **les tests de libération de l'interféron gamma (IGRA = IFN-gamma release assay)**.

Eliquis[®]

apixaban

Il existe un plan de minimisation des risques (RMP) pour ce produit. Veuillez le consulter/télécharger sur le site de l'AFMPS : https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma



Bristol-Myers Squibb



Conseils Pratiques

Qui considérer comme sujet contact ?

Toute personne ayant partagé la même pièce ou ayant séjourné, à l'air libre, dans un même espace défini par la distance d'une conversation, et ceci quelle que soit la durée de ce contact avec la personne malade, a un risque d'être contaminée.

Le risque d'infection dépend de la contagiosité du cas index et du type de contact (degré de proximité, de confinement et de durée).

Comment interpréter les tests IGRA ?

Le principe de ce test se base sur la production d'IFN- γ des lymphocytes T s'ils ont déjà été en contact avec des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*. Ces tests sont positifs lors d'une infection tuberculeuse, qu'elle soit latente ou active. Un test IGRA positif n'est pas corrélé à la précocité ou l'ancienneté d'une ITL.

Ils sont spécifiques du BK (*M. tuberculosis*, *M. bovis*), sauf quelques rares mycobactéries atypiques (*M. marinum*, *M. kansasii*).

Ils ne croisent pas avec le BCG, contrairement à l'IDR.

Il faut attendre 8 semaines après un contact infectieux pour réaliser le test.

Les cas de faux positifs sont observés :

- Lors d'une infection à certaines mycobactéries atypiques
- Lors de la réalisation d'une IDR antérieure (dans le mois précédent)

Les cas de faux négatifs sont observés :

- si le test est réalisé trop précocement suite à un contact (< 6 à 8 semaines) ;
- si l'infection tuberculeuse est ancienne et liée à la disparition ou la diminution de la réponse cellulaire T effectrice.

Quand évoquer le diagnostic de tuberculose maladie ?

Chez l'adulte : devant la persistance de plus de trois semaines de signes pulmonaires (toux, dyspnée, expectorations, hémoptysies, etc...) et / ou de signes généraux (sueurs nocturnes, fièvre, AEG, amaigrissement, etc...) et / ou de signes

extrapulmonaires (adénopathie, douleur, etc...) sans étiologies, avec un échec de traitement antibiotique général. La forme respiratoire (pulmonaire, pleurale, ORL, laryngée) est retrouvée dans la grande majorité des cas, mais des formes extra-pulmonaires sont possibles. On retrouve, par ordre de fréquence, les localisations ganglionnaire, osseuse (spondylodiscite avec douleurs du rachis), méningo-encéphalique, rénale, génitale et surrénalienne.

Chez l'enfant, la tuberculose maladie peut-être **asymptomatique**, et, lorsqu'il y a des symptômes, ils sont souvent aspécifiques (toux, fièvre, anorexie, asthénie, mauvaise croissance pondérale, sueurs nocturnes, troubles digestifs, adénopathies, tachypnée voire dyspnée).

C'est donc la **persistance des symptômes, malgré les traitements antibiotiques**, qui doit alerter, surtout dans un contexte à risque. La recherche d'un « **contaminateur** » (cas source) dans l'entourage proche de l'enfant est, dans ce cas, un élément important. À l'inverse, des formes graves et fortement symptomatiques sont plus fréquentes chez le jeune enfant (méningite et miliaire).

Comment faire le dépistage actif de la tuberculose maladie ?

Le diagnostic de **certitude** est **microbiologique**.

En cas de toux productive, il faut récupérer les sécrétions bronchiques (3 jours de suite). En l'absence d'expectoration, l'étude des sécrétions récupérées par tubage gastrique le matin à jeun (3 jours de suite) permettra le diagnostic microbiologique avec mise en évidence de bacille acido-alcool-résistant (BAAR).

La culture sur milieu solide de Lowenstein-Jensen nécessite 3 à 4 semaines de culture. Les milieux liquides sont plus rapides.

Les antibiogrammes permettent l'étude de la sensibilité in vitro aux antituberculeux.

La PCR permet de détecter les gènes de résistances, notamment le gène *rpoB* pour la rifampicine. Elle peut être faite directement sur les prélèvements avec un gain de 3 à 4 semaines en cas de positivité.

En cas de formes extrapulmonaires, l'étude microbiologique se fait sur les différents liquides de ponction selon les points d'appel. L'examen direct, la PCR et la culture sont beaucoup moins performants dans ces situations. L'anapath trouve ici toute sa place (particulièrement au niveau de la plèvre).

NOUVEAU



Boostez le traitement contre la goutte



UN CONTRÔLE COMPLET DE LA GOUTTE

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Zurampic 200 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lésinurad. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 52,92 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés bleus, ovales, 5,7 x 12,9 mm. Les comprimés portent l'inscription « LES200 » sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Zurampic, en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, est indiqué chez les adultes pour le traitement complémentaire de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique sérique avec une dose appropriée d'un inhibiteur de la xanthine oxydase administré seul. **Posologie et mode d'administration Posologie** La dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour, le matin. Il s'agit aussi de la posologie maximale. Les comprimés de Zurampic doivent être pris en même temps que la dose matinale d'un inhibiteur de la xanthine oxydase, à savoir l'allopurinol ou le fébuxostat. La dose minimale recommandée d'allopurinol est de 300 mg, ou de 200 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30-59 ml/min). Si le traitement par l'inhibiteur de la xanthine oxydase est interrompu, l'administration de Zurampic doit également être interrompue. Les patients doivent être informés que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque d'événements rénaux. Les patients doivent être informés de rester bien hydratés (par exemple 2 litres de liquide par jour). Le taux cible d'acide urique sérique est inférieur à 6 mg/dl (360 µmol/l). Chez les patients avec des tophus ou des symptômes persistants, le taux cible est inférieur à 5 mg/dl (300 Regularmol/l). Le dosage du taux cible d'acide urique sérique peut être effectué dès 4 semaines après le début du traitement par Zurampic. Une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est recommandée pendant au moins 5 mois au début du traitement. **Populations particulières** **Sujet âgé (≥ 65 ans)** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge; toutefois, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée (voir les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale). L'expérience chez les patients très âgés (≥75 ans) est limitée. **Insuffisance rénale** Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse. Compte-tenu de son mécanisme d'action, le lésinurad pourrait ne pas être efficace chez ces patients. Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients transplantés rénaux. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 30-89 ml/min). Zurampic doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une ClCr de 30 à moins de 45 ml/min. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Zurampic n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère; par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Zurampic chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Zurampic doit être pris le matin, avec de la nourriture et de l'eau. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients avec un syndrome de lyse tumorale ou un syndrome de Lesch-Nyhan. Insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), insuffisance rénale terminale, patients transplantés rénaux ou patients sous dialyse. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La tolérance de Zurampic 200 mg a été évaluée dans des études cliniques d'associations thérapeutiques de phase III (y compris des études d'extension). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec Zurampic 200 mg sont la grippe, le reflux gastro-œsophagien, les céphalées et l'augmentation de la créatininémie. Les effets indésirables graves, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale et néphrolithiase, sont survenus rarement (moins d'un cas pour 100 patients) (voir Tableau 1). Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus lors de la poursuite du traitement par Zurampic. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt de Zurampic était l'augmentation de la créatininémie (0,8 %). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Le tableau 1 liste les effets indésirables identifiés dans les études cliniques conduites chez des patients recevant Zurampic 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'allopurinol ou le fébuxostat. **Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Classe de systèmes d'organes. Infections et infestations. Fréquent :** Grippe. **Affections du système immunitaire. Rare :** Hypersensibilité*. **Troubles du métabolisme et de la nutrition. Peu fréquent :** Déshydratation. **Affections du système nerveux. Fréquent :** Céphalées. **Affections gastro-intestinales. Fréquent :** Reflux gastro-œsophagien. **Affections du rein et des voies urinaires. Peu fréquent :** Insuffisance rénale**, Atteinte de la fonction rénale, Néphrolithiase. **Investigations.** Augmentation de la créatininémie. * Photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire. ** Inclut les termes préférés : insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale aiguë. Description d'effets indésirables sélectionnés **Événements rénaux** Zurampic entraîne une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique, qui peut conduire à des augmentations transitoires de la créatininémie, des effets indésirables rénaux et des calculs rénaux. Même si

d'autres doses ont été étudiées, la dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans trois études de 12 mois contrôlées versus placebo de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase versus un inhibiteur de la xanthine oxydase seul (placebo), des élévations de la créatininémie, entre 1,5 et 2 fois la valeur initiale, se sont produites chez 3,9 % des patients sous Zurampic 200 mg, 10,0 % des patients sous Zurampic 400 mg et 2,3 % des patients sous placebo; des élévations de la créatininémie au moins 2 fois supérieures à la valeur initiale se sont produites chez 1,8 % des patients sous Zurampic 200 mg, 6,7 % des patients sous Zurampic 400 mg et 0 % des patients sous placebo. Ces élévations de la créatininémie se sont généralement résolues, la majorité sans interruption du traitement. Des effets indésirables rénaux ont été rapportés chez les patients traités par Zurampic 200 mg (5,7 %) et par Zurampic 400 mg (11,8 %) versus placebo (4,5 %), entraînant l'arrêt du traitement chez respectivement 1,2 %, 3,3 % et 1 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent au niveau rénal a été l'augmentation de la créatinine sérique (4,3 % avec Zurampic 200 mg et 7,8 % avec Zurampic 400 mg en comparaison à 2,3 % avec le placebo). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'incidence d'effets indésirables rénaux a été similaire dans tous les groupes de traitement : Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) et placebo (13,3 %). Des effets indésirables rénaux graves, par exemple, insuffisance rénale aiguë et dysfonction rénale, ont été rapportés chez des patients sous lésinurad 400 mg (1 %) et sous placebo (0,4 %) et chez aucun patient sous lésinurad 200 mg. Si l'on inclut les études d'extension à long terme sur des associations thérapeutiques, l'incidence d'effets indésirables rénaux graves (y compris l'insuffisance rénale aiguë) pour 100 patient-années d'exposition a été de 0,4 et de 1,4 avec respectivement Zurampic 200 mg et Zurampic 400 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Les données jusqu'à 24 mois des études d'extension à long terme ont révélé un profil de tolérance rénale cohérent avec celui observé dans les études contrôlées versus placebo. Dans une étude de 6 mois du Zurampic en monothérapie, en double aveugle, contrôlée versus placebo, des effets indésirables rénaux et des effets indésirables rénaux graves (y compris une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez respectivement 17,8 % et 4,7 % des patients recevant Zurampic 400 mg seul et chez aucun des patients recevant le placebo. Parmi les effets indésirables rénaux graves, une insuffisance rénale, une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction rénale ont été rapportées chez respectivement 1,9 %, 1,9 % et 0,9 % des patients recevant le lésinurad 400 mg en monothérapie et chez aucun patient recevant le placebo. Comme l'incidence des événements indésirables rénaux sévères était augmentée avec la monothérapie par rapport à l'association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, Zurampic ne doit pas être utilisé en monothérapie. Les patients avec un antécédent de calculs rénaux ont été autorisés à entrer dans les études de 12 mois de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans ces études, des effets indésirables de type calculs rénaux (la néphrolithiase étant l'effet le plus fréquent) ont été rapportés chez les patients sous Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) et placebo (1,7 %). **La tolérance cardiovasculaire** Dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, d'associations thérapeutiques, les incidences de patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs déclarés (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) pour 100 patients-années d'exposition étaient de : 0,71 (IC 95 % 0,23 ; 2,21) pour le placebo, 0,96 (IC 95 % 0,36 ; 2,57) pour Zurampic 200 mg, et 1,94 (IC95 % 0,97 ; 3,87) pour Zurampic 400 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Une relation de causalité avec Zurampic n'a pas été établie. Tous les patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs traités avec Zurampic 200 mg avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde. Des analyses post-hoc dans un sous-groupe de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé à l'état initial (tel que défini par un accident ischémique transitoire, une angine de poitrine, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, et / ou un accident vasculaire cérébral), ont montré que l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs était de 1/52 pour le placebo et de 4/53 pour Zurampic 200 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. **Hypersensibilité** De rares cas d'hypersensibilité (photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire) ont été rapportés avec le lésinurad pendant le programme clinique. Aucun d'entre eux n'était grave ou n'a nécessité une hospitalisation. Autres populations particulières **Patients présentant une insuffisance rénale** Aucune différence globale dans la sécurité d'emploi de Zurampic n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr estimée de 30-89 ml/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Grünenthal GmbH Zieglerstr. 6 52078 Aachen Allemagne Tel.: +49-241-569-0 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1080/001 10 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/002 28 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/003 30 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/004 98 comprimés pelliculés EU/1/15/1080/005 100 x 1 comprimé pelliculé (dose unitaire). **DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 05/2017 **DATE DE LA PUBLICITE :** 02/2019