

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) en collaboration avec les pneumophthysiologues marocains pour dépistage et traitement de la tuberculose sous biologiques Anti TNF et non Anti TNF et sous inhibiteurs JAK au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Recommendations of the Moroccan Society of Rheumatology (SMR) in collaboration with Moroccan pneumophthysiologists for screening and treatment of tuberculosis under biological Anti TNF and not Anti TNF and under JAK inhibitors during chronic inflammatory rheumatism.

Latifa Tahiri¹, Ghali Iraqi², Jamal Eddine Bourkadi³, Najia Hajjaj-Hassouni⁴, Ouafae Mkinsi⁵, Rachid Bahiri⁶, Hanan Rkain^{1,7}, Bouchra Amine⁶, Kawtar Nassar⁵, Linda Ichchou⁸, Noufissa Lazrak⁹, Ilham AAchari¹⁰, Ihsane Hmamouchi^{11,12}, Fadoua Allali¹

1. Service de Rhumatologie B, Hôpital El Ayachi, Centre Hospitalier Ibn Sina, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc.

2. Cabinet de pneumophthysiologie : 19 angle Draa Agdal immeuble Yatribi app 1 R.D.C Rabat, Rue Oued Fès, Rabat, Maroc.

3. Service de Pneumo-Phtisiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Hôpital Moulay Youssef, Rabat, Maroc.

4. Université Internationale de Rabat (UIR), Rabat, Maroc.

5. Service de Rhumatologie, Centre hospitalier Ibn Rochd, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

6. Service de Rhumatologie A, Hôpital El Ayachi, Centre Hospitalier Ibn Sina, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

7. Equipe de Physiologie de l'Exercice et du système nerveux autonome, Laboratoire de Physiologie, faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc.

8. Service de rhumatologie, CHU Mohammed VI, Faculté de médecine, Université Mohammed I, Oujda, Maroc

9. Cabinet de rhumatologie, 1 Avenue Allal Ben Abdellah, Rabat

10. Cabinet de rhumatologie, angle avenue Hassan I et Hassan II, centre commercial Jawharat Témara, App 1 1ère étage.

11. Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Maroc,

12. Hôpital Provincial, Skhirat-Temara, Maroc.

DOI: 10.24398/A.438.2022;

Rev Mar Rhum 2021; 58:3-18

CONTEXTE DES RECOMMANDATIONS

Au Maroc, l'incidence de la tuberculose dans la population générale est de (97 / 100 000 habitants en 2019) [1] elle est plus élevée que le taux dans les pays européens voire même certains pays voisins (Tunisie par exemple) [2]. Ce fait nécessite que les recommandations internationales concernant le dépistage et le traitement de ces patients pour la tuberculose (TB) soient adaptées au contexte national.

En 2008, des recommandations marocaines de concertations pluridisciplinaires entre rhumatologues, gastro-entérologues, internistes et pneumophthysiologues prenant en considération le contexte épidémiologique conforme au Programme National de Lutte Anti Tuberculeuse (PNLAT) au Maroc ont été publiées [3].

Dans les recommandations de bonnes pratiques médicales publiées en Juin 2012 par l'Agence nationale de l'assurance des médicaments (l'ANAM) concernant la polyarthrite rhumatoïde (ALD 26) : des recommandations pratiques concernant « tuberculose et Anti TNF » ont été proposées [4].

Pour actualiser ces recommandations, la SMR a sollicité des pneumologues référents dans la Prise en charge de la tuberculose au Maroc de différents secteurs (privé, public, universitaire) pour une collaboration interdisciplinaire afin de mettre à jour les anciennes recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la tuberculose maladie (TM) chez les patients ayant un Rhumatisme Inflammatoire Chronique (RIC) traités par anti-TNF- α et autres biothérapies ainsi que les inhibiteurs de janus kinases à la lumière des données récentes.

L'objectif principal de ces recommandations est de contribuer à la réduction du nombre de cas de tuberculose réactivée et des infections tuberculeuses nouvellement acquises chez les patients adultes (âge > 18 ans) candidats à un traitement par anti-TNF- et autres biologiques ainsi que les inhibiteurs de janus kinases au Maroc. Un objectif supplémentaire est également de standardiser les procédures utilisées pour dépister et prévenir la tuberculose lors de l'évaluation initiale des patients RIC (PR, SPA, RP), de préférence avant le début de toute thérapie immunosuppressive.

MÉTHODOLOGIE

Un groupe de travail (GT) a été désigné par la société marocaine de rhumatologie (SMR) et constitué d'un rhumatologue hospitalo-universitaire (coordinateur), deux pneumo phthisiologues référents (hospitalo-universitaire et secteur libéral) et un rhumatologue/méthodologiste du secteur public. Une revue EBM de la littérature a été effectuée. Trois réunions présentiels du groupe de travail ont été effectuées.

Dix huit recommandations et cinq algorithmes ont été élaborés : la gradation des recommandations était réalisée par le GT en fonction du niveau de preuve des recommandations: élevé grade A ou B, faible grade C ou accords d'experts.

La version initiale des recommandations a été soumise pour évaluation à un comité de lecture composé de rhumatologues des différents secteurs et pneumophthisiologues ayant l'expérience dans la prise en charge et le suivi de la TB. Neuf rhumatologues et huit pneumophthisiologues ont commenté le manuscrit initial en jugeant le fond, la forme l'applicabilité, la lisibilité et l'acceptabilité des recommandations. Une cotation par une échelle numérique graduée entre 1 désaccord total et 9 accord total a été adoptée et des commentaires/chaque recommandation.

Les réponses du comité de lecture ont été analysées et discutées au sein du GT et le texte définitif a été finalisé et validé par l'ensemble des membres du GT avant la publication et diffusion.

Recommandations (N=18)

• Recommandation 1

Afin de réduire le risque de réactivation de la TB et la survenue de nouvelles infections, il est recommandé de dépister la TB, au début du RIC par la clinique et une radiographie thoracique et avant toute biothérapie de dépister aussi l'infection tuberculeuse latente.

Grade: C **Degré d'accord : 8,7**

En raison de l'immunité compromise observée chez les patients atteints de PR et d'autres RIC, et en raison de la physiopathologie de la maladie elle-même et des thérapies immunosuppressives (hors biothérapie), les rhumatologues doivent dépister la TM et l'ITL le plus tôt possible, de préférence au moment du diagnostic d'un RIC [5]. L'objectif est d'obtenir une évaluation de chaque patient avant toute thérapie immunosuppressive. À ce stade, la précision diagnostique de l'IDR est similaire à celle obtenue chez la population générale.

Cependant, même si les patients ont été dépistés au début de la prise en charge de la maladie, le dépistage doit être répété avant de débiter le traitement par biothérapie. Si l'évaluation initiale était négative, le deuxième dépistage reconnaîtra toute ITL ou TM qui aurait pu survenir entre-temps. Chez les personnes qui ont déjà été traitées pour une ITL, ce deuxième dépistage permettra d'identifier toute TM possible.

Une prise en charge initiale du patient ayant un RIC a été préconisée dans les recommandations nationales 2008 [3] en considérant que ce patient est potentiellement candidat un jour à une biothérapie et les informations concernant les antécédents de TB, radiographie du thorax de référence et une IDR (diamètre et date) doivent constituer des documents de référence dans le dossier du patient qu'on utilisera ultérieurement.

Les anti TNF

• Recommandation 2

Tous les patients candidats à un traitement par anti TNF-alpha doivent être soumis à un dépistage de la tuberculose latente après avoir éliminé le diagnostic de tuberculose maladie.

Grade: B **Degré d'accord : 10**

Le risque accru de tuberculose active et de réactivation de la tuberculose latente associée au traitement anti-TNF, comme démontré dans un certain nombre d'études, a conduit à la nécessité de dépister la tuberculose active et latente chez les patients avant l'administration d'un traitement anti-TNF [6-14]. Une méta-analyse des essais contrôlés randomisés ECR de 2014 [15] a confirmé un risque accru d'infections mycobactériennes chez les patients sous traitement biologique (OR = 3,73, IC à 95%: 1,72, 8,13) et que le risque variait avec les différentes molécules.

Selon le guide marocain 2020 [16], les patients candidats à un traitement par anti TNF ou par toute autre biothérapie qui déprime l'immunité vis à vis de la tuberculose font partie des

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) en collaboration avec les pneumophtisiologues marocains pour dépistage et traitement de la tuberculose sous biologiques Anti TNF et non Anti TNF et sous inhibiteurs JAK au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

groupes à risque ciblés par le traitement de l'ITL, chez qui il faut réaliser systématiquement :

1) Dépistage clinique à la recherche d'au moins un des signes évocateurs de TM persistants plus de 15 jours : toux ± expectorations, fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes, asthénie.

2) Toujours rechercher des signes de tuberculose extra pulmonaire (TEP) associée.

Selon les recommandations nationales 2008, avant de prescrire un Anti TNF, il faut préciser le type et la durée des traitements immunosuppresseurs, les antécédents de tuberculose connue traitée (la localisation, la date, le régime thérapeutique, la durée du traitement, les résultats). Tout régime n'ayant pas comporté R H Z est considéré comme non stérilisant (traitement au Maroc avant 1990).

• Recommandation 3

Un dépistage (ITL et TM) comprend un examen physique, l'utilisation de tests de dépistage : le test de libération d'interféron-gamma (IGRA) ou l'intradermoréaction (IDR), et une radiographie thoracique.

Grade: A Degré d'accord : 9,7

Le dépistage de la tuberculose doit comprendre la vérification de l'exposition à la tuberculose et du traitement antérieur (en sachant que les traitements anti-tuberculeux instaurés avant 1990 au Maroc étaient insuffisants), l'examen clinique, la radiographie thoracique et une IDR ou un IGRA ou les deux, selon le cas [17].

Selon le guide national [16], après avoir éliminé cliniquement une TM, si la Rx thoracique est normale et en l'absence de signes évocateurs de tuberculose, on réalise soit l'IDR soit l'IGRA. Si le test réalisé est négatif, on ne traite pas l'ITL, par contre si le test réalisé est positif, on traite l'ITL en l'absence de contre indication.

Les tests disponibles pour dépister une infection tuberculeuse antérieure comprennent l'IDR et les tests IGRA. Ceux-ci mesurent la sensibilisation immunitaire (type IV ou hypersensibilité de type retardé) aux antigènes protéiques mycobactériens pouvant survenir après une exposition (et une infection par) aux mycobactéries.

Les patients ayant un IGRA positif (en l'absence de signes évocateurs d'une tuberculose active) doivent être envisagés pour traitement de la l'ITL.

Les personnes dont l'IGRA est positif doivent subir une évaluation rapide pour exclure la tuberculose active.

L'évaluation comprend :

Antécédents détaillés pour déterminer l'exposition possible à la tuberculose active et les symptômes de la maladie active (par exemple, toux d'une durée de > 2 semaines, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) Un examen physique complet pour évaluer les signes de maladie active Une radiographie thoracique (généralement normale en cas de tuberculose latente mais peut montrer des nodules denses avec calcifications, des ganglions lymphatiques régionaux calcifiés ou un épaississement pleural, qui ne sont pas spécifiques)

Des constatations faisant évoquer une tuberculose active doivent faire compléter par: Expectorations (frottis Xpert ED et culture) et radiographie thoracique.

La lecture de l'IDR doit établir un résultat positif ou négatif afin de déterminer la gestion ultérieure; la taille seuil pour la positivité de l'IDR varie selon le terrain et les circonstances.

Si IDR négative, la possibilité d'un résultat faux-négatif doit être envisagée, Des tests répétés sont justifiés dans certaines circonstances.

Si positive, aucun autre test n'est justifié. Le patient doit être référé au pneumophtisiologue pour une évaluation médicale afin d'exclure une tuberculose active, avant d'envisager un traitement pour l'ITL.

Si l'IDR est positive, elle ne doit jamais être répétée. Une fois que l'IDR est positive, elle restera positive et la répétition du test n'a aucune utilité clinique. Cependant, s'il existe des antécédents d'IDR positive mais que cela n'est pas documenté, il peut être approprié de le confirmer.

• Recommandation 4

Les patients présentant une radiographie thoracique anormale, des antécédents de TB ou un antécédent d'un traitement antituberculeux doivent être référés à un pneumophtisiologue avant de commencer un traitement biologique.

Degré d'accord : 9,7

• Recommandation 5

Les patients dépistés pour une tuberculose latente avec un IGRA seul ou en association avec IDR et dont le résultat est positif à l'un ou l'autre des tests doivent bénéficier d'un traitement préventif avant de débiter un traitement biologique.

Grade: B Degré d'accord: 9

L'ITL est retenue si :

- IDR positive : induration > 15 mm si vaccination antérieure par BCG
- IDR > 10 mm si pas de vaccination antérieure par le BCG
- Augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans
- Le test IDR est considéré positif à partir d'un diamètre > à 5 mm chez l'immunodéprimé et > 10 mm chez les autres.
- Sont considérés comme immunodéprimés les patients avec un RIC établi, traités avec des stéroïdes (prednisolone à des doses supérieures à 10 mg / jour) et / ou avec des médicaments immunosuppresseurs tels que le Methotrexate, la cyclosporine, l'azathioprine, le léflunomide ou le cyclophosphamide, quelle que soit la dose [18].
- La plupart des études comparant la performance de l'IDR / IGRA chez les patients immunodéprimés suggèrent que la sensibilité et la spécificité de l'IGRA sont supérieures à l'IDR [19-22] ce que d'autres ne valident pas [23, 24]. De plus, la positivité de l'IGRA s'est avérée être plus étroitement liée au risque de tuberculose comparativement aux résultats positifs de l'IDR.
- Une méta-analyse récente des performances des deux tests IGRA disponibles (QFT et T-SPOT.TB / ELISPOT) vs IDR chez les patients ayant un RIC avant de commencer la biothérapie a rapporté que les IGRA ont un taux de faux négatifs et de faux positifs plus faible comparativement à l'IDR, en particulier chez les patients traités par corticoïdes et ceux ayant des antécédents de vaccination par le BCG [25].
- La véritable sensibilité ou spécificité de l'IDR ou IGRA est incertaine, car un test « gold standard » pour la présence de TB latente n'est actuellement pas disponible. Cependant, une corrélation étroite a été trouvée entre l'IGRA et les facteurs de risque de l'ITL, y compris les antécédents personnels, notion de contagement tuberculeux et une Rx-thoracique suggestive [21, 26].
- Stratégie de dépistage
- Les recommandations internationales actuelles soutiennent le dépistage de tous les patients pour la tuberculose latente avant de commencer une biothérapie. Cependant, compte tenu des preuves non concluantes disponibles, la stratégie optimale de dépistage n'est pas claire, avec désaccord sur le test à utiliser : un IGRA ou IDR, ou les deux.
- Au Royaume-Uni, les directives 2016 de NICE [27, 28] recommandent de tester tous les patients immunodéprimés

pour TB latente avec un IGRA seul ou associé à une IDR : un résultat positif de n'importe quel test doit inciter à envisager un traitement. Cependant, l'OMS recommande d'utiliser l'un ou l'autre des tests et Le Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies recommande d'utiliser les deux [29, 30]. Le dépistage par IDR ou IGRA est inutile chez les patients qui avaient été traités pour une TB active ou latente. Dans cette situation une radiographie thoracique et un examen des expectorations suffiront, avec la contribution du pneumophtisiologue.

• Recommandation 6

Nous recommandons un schéma préférentiel : isoniazide pendant 6 ou 9 mois ou RH pendant 3 mois selon les antécédents et la discussion avec le patient.

Grade: B Degré d'accord : 9

Les quatre schémas thérapeutiques de l'infection tuberculeuse latente sont :

- Isoniazide (H) 6 mois ou 9 mois.
- Rifapentine + H 1/7: pendant 3 mois
- Rifampicine (R) Isoniazide (H): RH 3 mois.
- Rifampicine (R) seule pendant 3 à 4 mois.

Deux schémas thérapeutiques préventifs couramment utilisés au Royaume-Uni : l'isoniazide pendant 6 mois (6H) ou la rifampicine plus isoniazide (3RH) pendant 3 mois [17].

Le choix du régime se situe entre 6H, qui a un taux d'hépatite plus faible, et 3RH, dont la durée est plus courte et avec laquelle il existe une meilleure adhésion et aussi moins de risque de développer la pharmacorésistance en cas de maladie active [19].

Le CDC (United States Centers for Disease Control and Prevention) recommande aux candidats aux AntiTNF-alpha: quatre mois de rifampicine, neuf mois d'isoniazide (INH) ou trois mois de traitement directement observé une fois par semaine avec l'INH plus rifapentine.

Selon le Guide marocain de 2020, Le schéma du traitement antituberculeux préventif, chez les patients candidat aux anti TNF ou toute biothérapie déprimant l'immunité cellulaire est : H quotidiennement pendant 9 mois [16].

• Recommandation 67

Les patients ayant une tuberculose latente doivent prendre un traitement antituberculeux préventif pendant au moins un mois avant de commencer un traitement

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) en collaboration avec les pneumophtisiologues marocains pour dépistage et traitement de la tuberculose sous biologiques Anti TNF et non Anti TNF et sous inhibiteurs JAK au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

biologique et terminer la durée du traitement selon le régime choisi. Les patients doivent être surveillés durant toute la période du traitement préventif. La surveillance est strictement clinique, une consultation médicale doit être prévue toutes les 2 mois.

Grade: C Degré d'accord : 9,7

La surveillance portera sur l'observance, la vérification de la survenue d'effets indésirables décelables cliniquement ou des signes évoquant une TM. Le rythme de surveillance sera: le 1er, le 3ème et le 6ème mois du traitement. Prévoir une consultation de suivi au 9ème mois pour le régime de 9 mois de traitement. (test de la fonction hépatique) risque d'hépatite d'origine médicamenteuse.

L'opinion actuelle des experts suggère que la biothérapie peut être démarrée après au moins 1 mois du traitement anti tuberculeux préventif. Il s'agit principalement de garantir que la chimioprophylaxie est bien tolérée. Les patients doivent être suivis tous les 3 mois en étroite collaboration avec un pneumophtisiologue tout au long.

L'intervalle optimal entre le début du traitement de l'ITL et le démarrage d'un Anti TNF-alpha n'a pas été établi. Les recommandations initiales suggéraient un intervalle d'un mois, principalement en raison de la publication de l'expérience espagnole dans laquelle l'algorithme de dépistage et de prévention associé à une réduction du risque de tuberculose utilisait un délai d'un mois entre l'initiation de l'INH et du TNF [31].

- **Recommandation 8**

Les patients présentant des symptômes évocateurs de tuberculose doivent bénéficier de tests diagnostiques.

Grade: A Degré d'accord : 10

- **Recommandation 9**

Les patients présentant des signes de TB active doivent être traités avant de commencer un traitement biologique. Il est fortement recommandé de retarder le traitement anti-TNF jusqu'à la fin d'un traitement antituberculeux complet avec critères de guérison. En cas d'urgence rhumatologique et uniquement chez les patients avec tuberculose à BK sensibles, la durée minimale recommandée est de 3 mois avec bonne évolution clinique, radiologique et négativation bactériologique (ED ou culture)

Grade: C Degré d'accord: 9

Lorsqu'une tuberculose active est diagnostiquée chez un patient recevant un anti TNF-alpha, le traitement de la tuberculose active doit être instauré sans délai.

La plupart des sociétés savantes recommandent l'arrêt du traitement anti-TNF-alpha, au moins temporairement. Le moment optimal de réinitiation d'un anti TNF-alpha chez les patients atteints de TB active reste à déterminer. Certaines sociétés savantes suggèrent que le traitement par anti TNF-alpha puisse être repris une fois que les résultats de sensibilité aux médicaments sont connus et qu'une amélioration clinique est évidente [32].

Selon HAS La durée totale du traitement est fonction des organes atteints. En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par anti-TNF avant la fin du traitement antituberculeux. Si l'intérêt clinique de l'anti-TNF est considéré comme majeur, le délai avant traitement sera d'au moins 3 mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches du BK).

- **Recommandation 10**

Le clinicien doit rester vigilant par rapport à la TB chez les patients ayant initié une biothérapie, pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grade: C Degré d'accord : 9,7

Cette recommandation est largement basée sur l'opinion d'experts de NICE [33] et des directives de British Thoracic Society BTS [34].

- **Recommandation 11**

Tout patient qui développe des symptômes compatibles avec la tuberculose, même si le dépistage de la tuberculose pré-biothérapie était négatif, devrait être dépisté pour la tuberculose active, avec imagerie (radiographie thoracique ou autre selon l'orientation clinique) et recherche de BK (ED Culture et/ou gène expert dans les expectorations ou autres sites (TEP).

Grade: A Degré d'accord: 9

- **Recommandation 12**

Le risque de réactivation de la tuberculose étant plus élevé avec les anticorps monoclonaux anti-TNF (notamment ADA et INF) que pour l'ETN, opter pour ETN de préférence pour ceux qui ont besoin d'anti-TNF et sont à haut risque de réactivation de la tuberculose (ex : immunodéprimés, sous immunosuppresseurs,

corticothérapie forte dose, antécédents de tuberculose avec séquelles..) (en dehors des formes de spondylarthropathies associées aux MICI ou à une uvéite ou les Ac Monoclonaux sont indiqués en premier).

Grade: B Degré d'accord: 8,5

Le risque de réactivation de la tuberculose semble plus élevé avec les Ac monoclonaux INF et ADA que pour ETN [35, 36]. Une constatation confirmée par les données des registres [37, 38]. Dans le BSRBR-RA le taux de TB était plus élevé avec l'ADA (144 événements / 100 000 années-personnes) et INF (136 événements / 100 000 années-personnes) qu'avec l'ETN (39 événements / 100 000 années-personnes) [37].

Après l'ajustement, le taux d'incidence (incidence rate ratio) (IRR) par rapport aux patients traités par ETN étaient de 3,1 (IC à 95%: 1,0, 9,5) pour INF et 4,2 (IC à 95%: 1,4, 12,4) pour l'ADA.

À la lumière de ces données, nous suggérons de considérer l'ETN comme un traitement anti-TNF de première intention chez les patients à haut risque de réactivation de TB latente.

L'incidence de la tuberculose pour les nouveaux anti-TNF (certolizumab pegol (CZB) et Golimumab (GOL) est moins bien documentée. Cantini et al. [89] a évalué les données de sécurité de GOL et CZB chez les patients atteints de RIC et identifié 8 cas de TB active chez 3387 patients atteints de RIC traitée par GOL (7 des 8 cas de TB dans les pays où la tuberculose est endémique, où l'incidence de la tuberculose 50-299 cas pour 100 000 habitants) et 10 cas de TB active chez 3167 patients atteints de PR traités par CZB.

• Recommandation 13

Vu la fréquence des formes extra-pulmonaires de la tuberculose survenant en association aux Anti TNF, il faudrait y penser devant certains signes évocateurs (méningite, pleurésie, adénopathies, atteinte ostéo-articulaire..)

Grade: A Degré d'accord: 10

Comme la tuberculose (TB) qui survient avec d'autres types d'immunosuppresseurs, la tuberculose survenant sous anti TNF-alpha a une probabilité plus élevée d'impliquer des sites extra-pulmonaires et d'être disséminée à la présentation par rapport au cas de tuberculose en l'absence d'immunosuppression [32,39,40].

Les patients atteints de tuberculose disséminée peuvent ne pas présenter de symptômes pulmonaires et avoir des

radiographies thoraciques normales, entraînant des retards de diagnostic.

• Recommandation 14

L'arrêt de l'anti TNF-alpha dans le contexte de la tuberculose peut être associé à une aggravation paradoxale de la tuberculose, probablement due à un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Les patients atteints présentant cette réaction peuvent bénéficier de glucocorticoïdes. Si absence d'amélioration, la reprise des Anti TNF-alpha pourrait être indiquée.

Grade: C Degré d'accord : 9,7

L'arrêt de l'anti TNF-alpha dans le contexte d'une tuberculose active (TB) peut être associé à une aggravation paradoxale de la tuberculose [41-43]. La base de ceci est supposée être un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.

Une analyse rétrospective du registre biologique français RATIO a identifié la tuberculose disséminée comme facteur de risque d'IRIS en raison de l'arrêt des anti TNF-alpha (odds ratio 11,4) [41]. Dans de tels cas, l'utilisation de glucocorticoïdes peut être bénéfique. Dans de rares cas, un Anti TNF-alpha a été réintroduit pour traiter les réactions paradoxales sévères ne répondant pas aux glucocorticoïdes [44].

Les biothérapies non anti TNF et inhibiteurs des kinases (Anti JAK)

- Anti-interleukine- (IL)-1: Anakinra (ANK).
- Inhibiteur de l'IL-6 : Tocilizumab (TCZ).
- Anti-CD20 : Rituximab
- Anti-IL-12 et IL-23: Ustekinumab (UTK).
- Anti-IL17: Secukinumab (SCK).
- Anti JAK : Tofacitinib.

• Recommandation 15

Tous les patients candidats à un traitement par un biologique non anti TNF-alpha doivent être soumis à un dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) et après avoir éliminé une tuberculose active, indiquer un traitement préventif bien que le risque avec Abatacept Anakinra Rituximab Tocilizumab soit exceptionnel et ceci à cause du caractère endémique de la tuberculose dans notre pays

Grade: C Degré d'accord: 9

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) en collaboration avec les pneumophtisiologues marocains pour dépistage et traitement de la tuberculose sous biologiques Anti TNF et non Anti TNF et sous inhibiteurs JAK au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Sont indiqués pour le traitement de La PR (ANK, TCZ, RTX et ABA), la spondylarthrite ankylosante (SCK) et le Rhumatisme psoriasique (UTK et SCK). L'utilisation d'ANK dans la PR est très limitée en raison de sa moindre efficacité par rapport à celle d'autres produits biologiques.

Relativement, peu de larges études à long terme ont examiné le risque de réactivation de la tuberculose sous biothérapie non anti-TNF. Bien que les résultats des études semblent rassurants pour ce groupe de médicaments concernant la réactivation de la tuberculose, jusqu'à ce que plus de données soient disponibles, les conseils fournis pour les anti-TNF doivent être envisagés

• Recommandation 16

Le dépistage de la tuberculose (clinique, Rx thorax, et IDR ou IGRA) doit être réalisé chez les patients candidats au traitement par TCZ, UST, SCK, ANA, RTX et inhibiteurs JAK et un traitement préventif doit être démarré, si dépistage positif, après avoir éliminé une TM . Grade: C Degré d'accord: 9

Rituximab

Approuvé par la FDA pour le traitement de la PR en 2006 à la posologie standardisée de 2 perfusions de 1000 mg chacune à 2 semaines d'intervalle avec retraitement après 6 mois.

Comme prévu, dû à son action ciblée sur les lymphocytes B, aucun cas de tuberculose active n'a été enregistré dans neuf essais randomisés contrôlés (ECR) du RTX sur un total de 3623 patients atteints de PR [45–53] et dans neuf études en ouvert, portant sur 1191 patients atteints de la même maladie [54-62]. Une analyse de 3194 patients atteints de PR recrutés dans 8 ECR et deux essais d'extension à long terme en ouvert ont été suivis pendant 9,5 ans et recevant jusqu'à 17 cycles de RTX ont révélé 2 cas de tuberculose pulmonaire active [63].

Les données sur les caractéristiques démographiques et cliniques de ces 2 patients, les traitements concomitants, les facteurs de risque supplémentaires de tuberculose et le pays d'origine ne sont pas disponibles.

Auparavant, dans une enquête de l'Infectious Diseases Society of America IDSA, des membres de « Emerging Infections Network », trois cas de TB active ont été rapportés chez des patients traités par RTX, mais aucune description supplémentaire de ces patients n'est disponible [64].

Récemment, une étude de cohorte rétrospective à Taiwan, un pays à haut risque de tuberculose, a rapporté deux cas

de tuberculose active chez 763 patients atteints de PR traités par RTX [65]. Ces deux patients avaient des antécédents de traitement anti-TNF et une TB active survenue 8 à 10 ans après le traitement par RTX.

Un autre cas d'arthrite tuberculeuse du genou chez une femme de 42 ans recevant RTX a été publié [66]. Cette patiente n'a pas été dépistée pour l'ITL et elle vivait au Cambodge, un pays à haut risque de tuberculose.

Confirmant le faible risque de réactivation de la tuberculose, aucun cas de TB active n'a été observé chez 1303 patients PR inclus dans le registre AIR français ayant reçu au moins 2 cycles de RTX [67], chez 370 patients atteints de différentes maladies auto-immunes dans le registre GRAID d'Allemagne [68], chez 234 en Grèce [69], tandis qu'un cas de TB a été enregistré chez 2484 patients atteints de PR exposés à RTX dans le registre allemand GERINIS [70].

Le risque faible ou absent de réactivation de la tuberculose associé à l'administration de RTX a été confirmé par deux autres études sur 56 patients atteints de PR à haut risque de tuberculose [71] et sur des patients précédemment traités pour une TB active [67, 72, 73].

En conclusion, chez les patients atteints de maladies rhumatismales recevant RTX, le risque de tuberculose est négligeable, et selon le comité d'experts du consensus sur le Rituximab les procédures de dépistage de l'ITL avant le début du traitement semblent inutiles [74]. Les pneumophtisiologues marocains ayant collaborés pour la rédaction et l'évaluation de ces recommandations étaient, pour la majorité d'entre eux pour adopter la prophylaxie antituberculeuse avec le rituximab vu l'état endémique de la tuberculose au Maroc.

Tocilizumab

Le TCZ peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, et est actuellement approuvé en association ou en monothérapie pour le traitement de polyarthrite rhumatoïde (PR).

Trente essais cliniques portant sur 15485 patients atteints de PR avec un suivi allant de 14 semaines à 5 ans [75-81]. Notamment, dans 19 études, les procédures de dépistage de la LTBI et La prophylaxie de réactivation de la tuberculose n'ont pas été inclus dans le protocole en tant que critère d'inclusion [75-81].

Dans l'ensemble, aucun cas de tuberculose n'a été observé, bien que la durée de 24 semaines de la plupart des études pourrait sous-estimer la survenue de TB active. Cependant, également dans l'essai à long terme, aucun cas de tuberculose

active ne s'est produit [82, 83]. De même, aucun cas de tuberculose n'a été enregistré dans le seul registre de 302 patients atteints de PR traité par TCZ [84].

Dans une surveillance japonaise post-commercialisation [85], 4 cas de TB active ont été observés chez 3881 patients. La TB est survenue après un intervalle allant de 24 jours à 4 mois après le début du traitement par TCZ, avec une incidence de 0,22 / 100 / an, ce qui est inférieur à l'incidence rapportée de 15/100 / an au Japon [86].

Dans la vraie vie, 8 patients recevant du TCZ et développant la TB active ont été signalés [87], mais tous les cas ont été observés dans des pays à haut risque de tuberculose, notamment la Thaïlande, l'Espagne, l'Afrique du sud, le Pérou, Singapour, le Brésil et le Mexique.

Pour résumer, les données sur un grand nombre de patients sous TCZ, à partir d'essais cliniques indiquent un très faible voire l'absence de risque de réactivation de la tuberculose. Des cas sporadiques signalés par la pratique clinique quotidienne a eu lieu dans les pays à haut risque de tuberculose, soulevant ainsi la possibilité d'une infection tuberculeuse primaire plutôt que la réactivation de la LTBI. Le CRI (club rhumatisme et inflammation) : section spécialisée de la SFR (société française de rhumatologie) recommande de dépister la tuberculose latente.

Ustekinumab

l'UTK a été approuvé pour le traitement du rhumatisme psoriasique. Aucun cas de TB active n'a été enregistré dans les 3 essais à la fois à court terme et après 2 ans de traitement [88]. De plus, dans une sous-analyse de 5 essais d'UTK dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, aucun cas de TB active n'a été développée chez 167 patients positifs pour l'ITL [89]. Confirmant l'absence de risque de réactivation de la tuberculose, les données de l'évaluation longitudinale et du registre du psoriasis (PSOLAR), incluant 3474 patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique recevant l'UTK, indiquent l'absence de cas de tuberculose sur une médiane de suivi de 1,60 ans [90]. Selon le CRI (section spécialisée de la SFR) un dépistage de la tuberculose latente s'impose .

Anakinra

Aucune infection opportuniste (y compris la tuberculose) n'a été notée, bien que de rares infections par des agents pathogènes atypiques aient été observées au niveau des rapports de cas [91].

Le CRI recommande comme pour toutes les autres biothérapies de dépister la tuberculose.

Secukinumab

Anticorps monoclonal kappa IgG1 entièrement humain contre l'IL-17 [92]. indiqué dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondylarthrite ankylosante. Il est administré par injection sous-cutanée mensuelle après plusieurs doses de charge [93].

Les résultats d'efficacité et de sécurité de 3 essais contrôlés sur le Rhumatisme psoriasique [94–96] et 2 essais sur la SA [97, 98], respectivement, portant sur un nombre total de 1045 et 620 patients, ont conduit à l'approbation du SCK. Aucun cas de réactivation de la tuberculose n'a été enregistré, et la même chose a résulté d'une analyse de sécurité combinée de 10 études de SCK dans le psoriasis [99].

Le SCK a été récemment commercialisé et les données de la pratique clinique réelle font défaut. Cependant, son mécanisme d'action et les résultats des études cliniques sur l'innocuité indiquent que le médicament est « safe » quant à la réactivation de la tuberculose et peut représenter une bonne option thérapeutique chez les patients atteints de PSA et de SA qui présentent un risque accru de tuberculose.

En Résumé, Les patients doivent quand même, faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose latente avant l'utilisation du Secukinumab et doivent être traités de manière appropriée, en cas de dépistage positif, par un traitement anti tuberculeux préventif avant de commencer le sécukinumab, bien qu'il n'y ait pas de données, contrairement au traitement anti-TNF, de Réactivation de la tuberculose sous traitement par sécukinumab.

Inhibiteurs des Kinases

Les Janus kinases (JAK) sont des protéines tyrosine kinases cytoplasmiques qui sont essentielles pour la transduction du signal vers le noyau. Deux de ces agents sont devenus disponibles pour une utilisation clinique (Tofacitinib et Baricitinib) [100]

L'innocuité relative de ces inhibiteurs de JAK semble similaire à celle des biothérapies y compris un risque accru d'infections et d'anomalies des tests de la fonction hépatique; les préoccupations supplémentaires qui nécessitent une attention lors de l'utilisation clinique comprennent la neutropénie, l'hyperlipidémie et une possible augmentation de la créatinine sérique. Il y a un signal d'une augmentation de la fréquence de l'herpès zoster, en particulier chez les patients de Corée et du Japon, comme indiqué pour le tofacitinib. Le CRI recommande de dépister la tuberculose en préthérapeutique.

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) en collaboration avec les pneumophtisiologues marocains pour dépistage et traitement de la tuberculose sous biologiques Anti TNF et non Anti TNF et sous inhibiteurs JAK au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

• **Recommandation 17**

Si lors d'un précédent dépistage (pour une autre biothérapie), un traitement anti-tuberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé sauf si le traitement préventif date de plus de 2 ans et demi.

Grade: C Degré d'accord: 9

Après le traitement de l'ITL, la durabilité de la protection contre la réactivation est variable et dépend de la prévalence régionale de la tuberculose et du risque de réexposition [21]. Le traitement préventif ne protège pas complètement (risque de 13,5% de survenue de TM malgré le traitement préventif et

la durée de protection ne dépasse pas 30 mois).

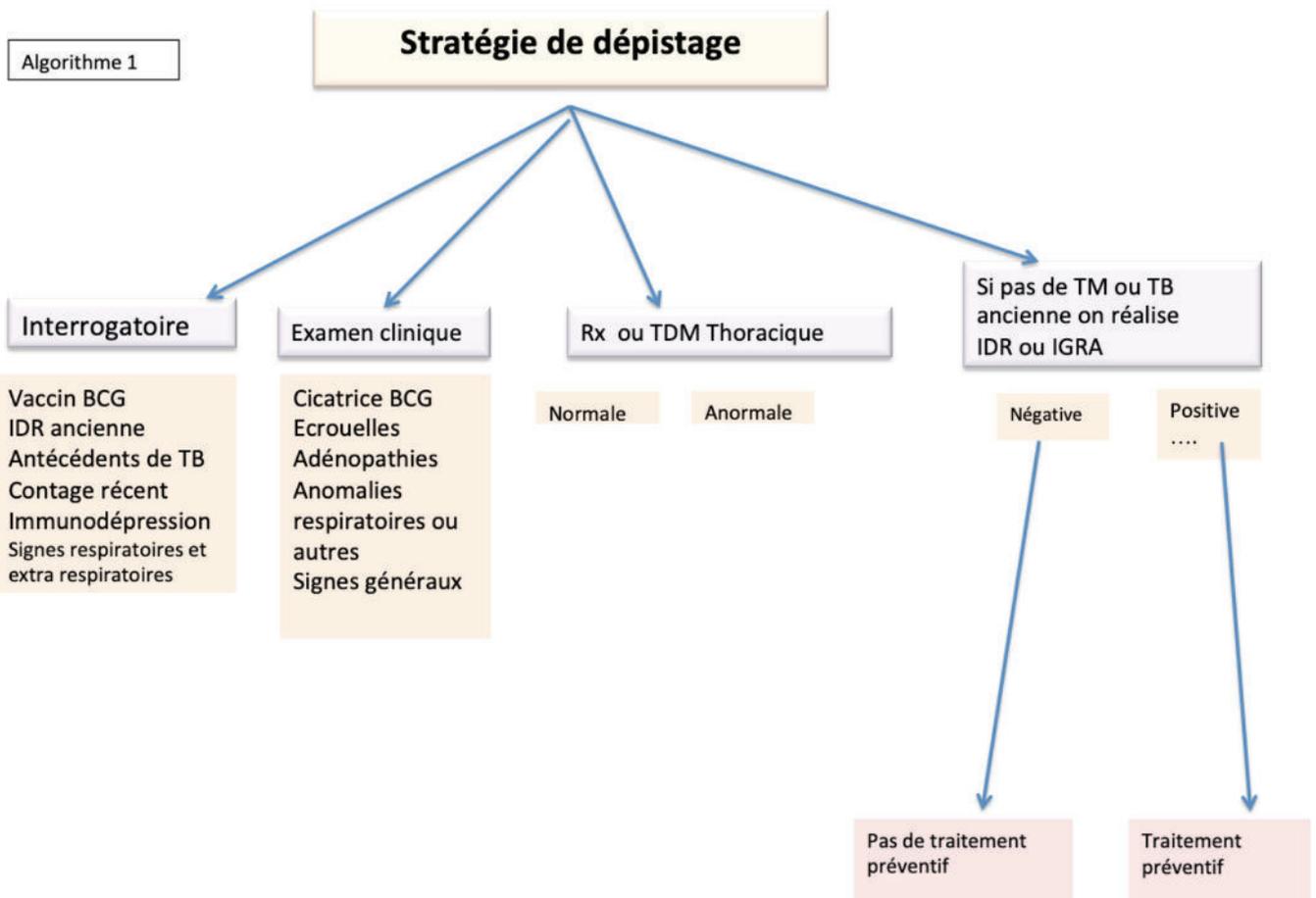
• **Recommandation 18**

Si un précédent dépistage (pour une autre biothérapie) était négatif, il faut le refaire si:

- Notion de contagé récent.

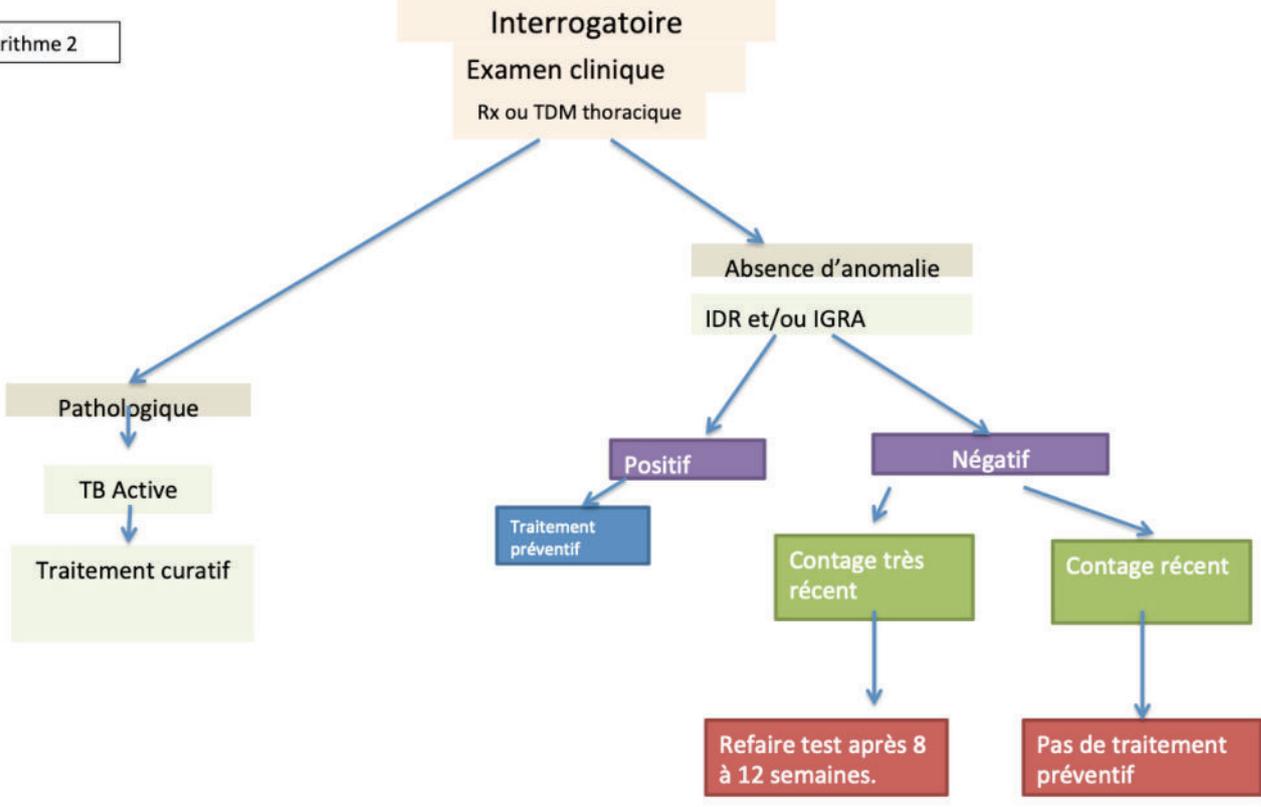
- Eventuellement de façon périodique si le risque perçu de TB est particulièrement élevé sous traitement biologique anti-TNF

Grade: C Degré d'accord: 10



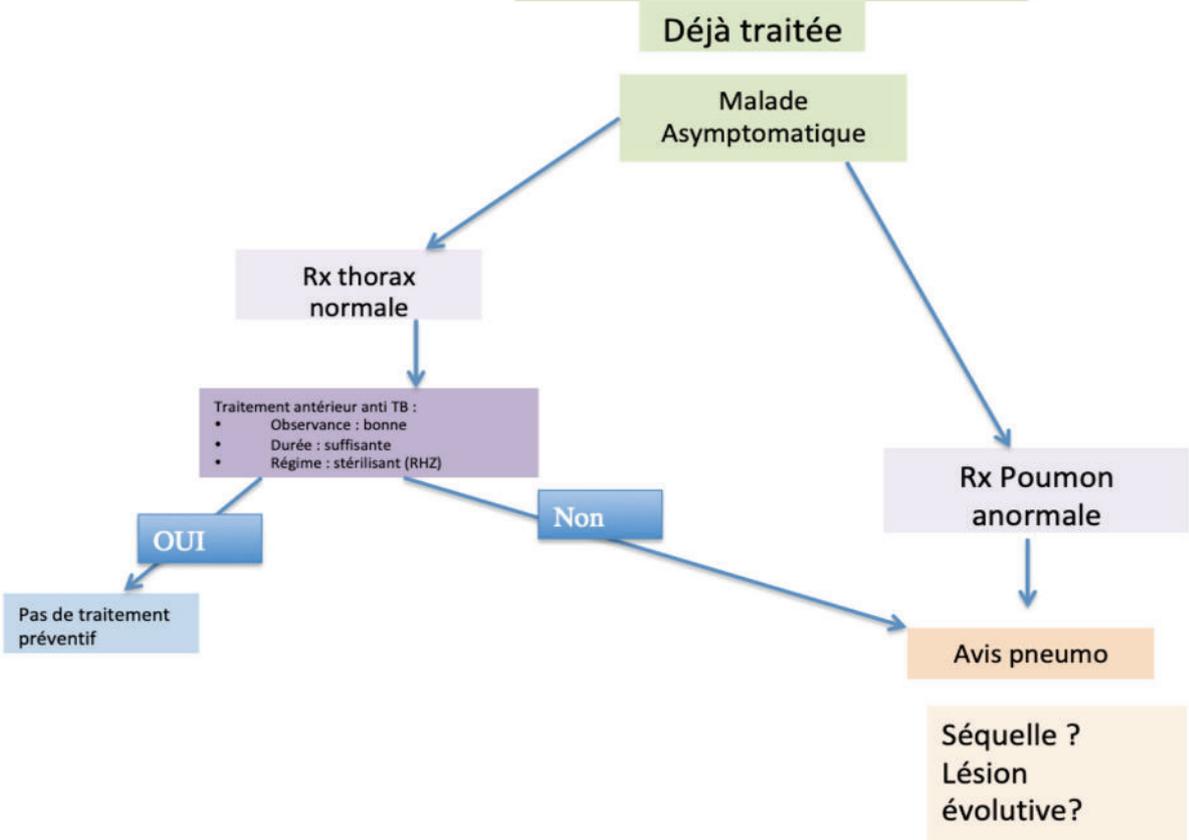
Contage récent avec TP confirmée bactériologiquement

Algorithme 2

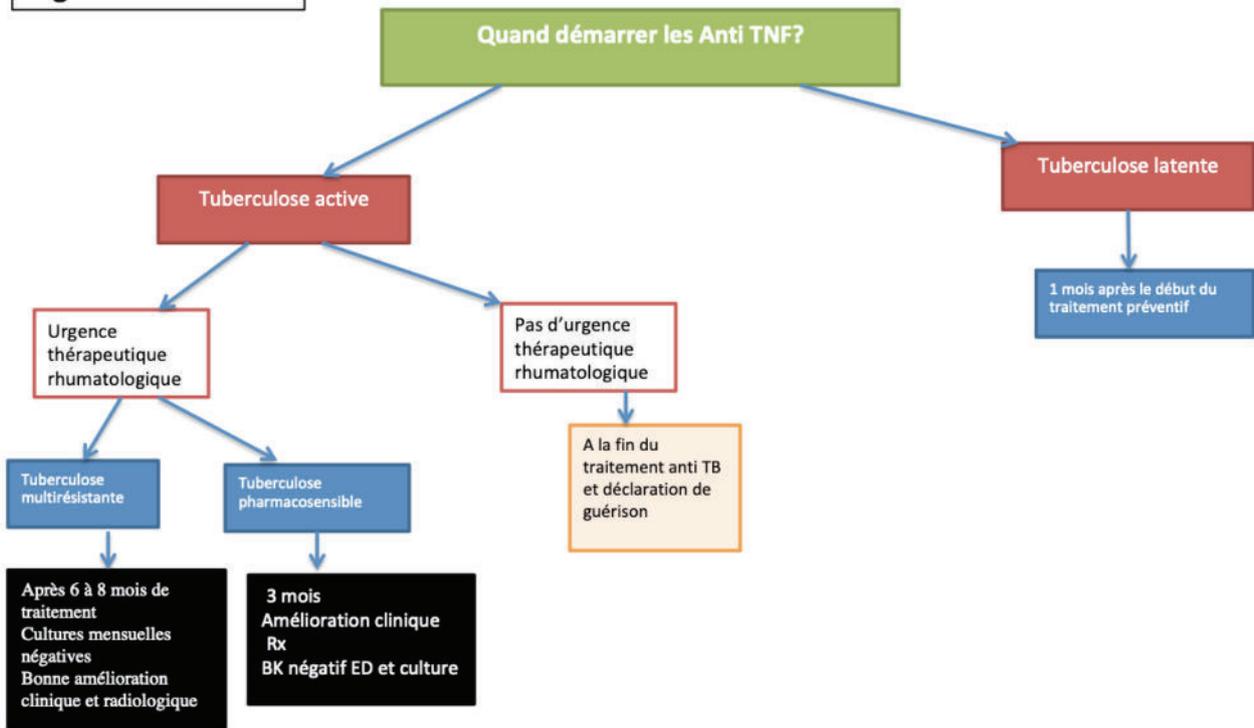


Algorithme 3

Antécédent Tuberculose

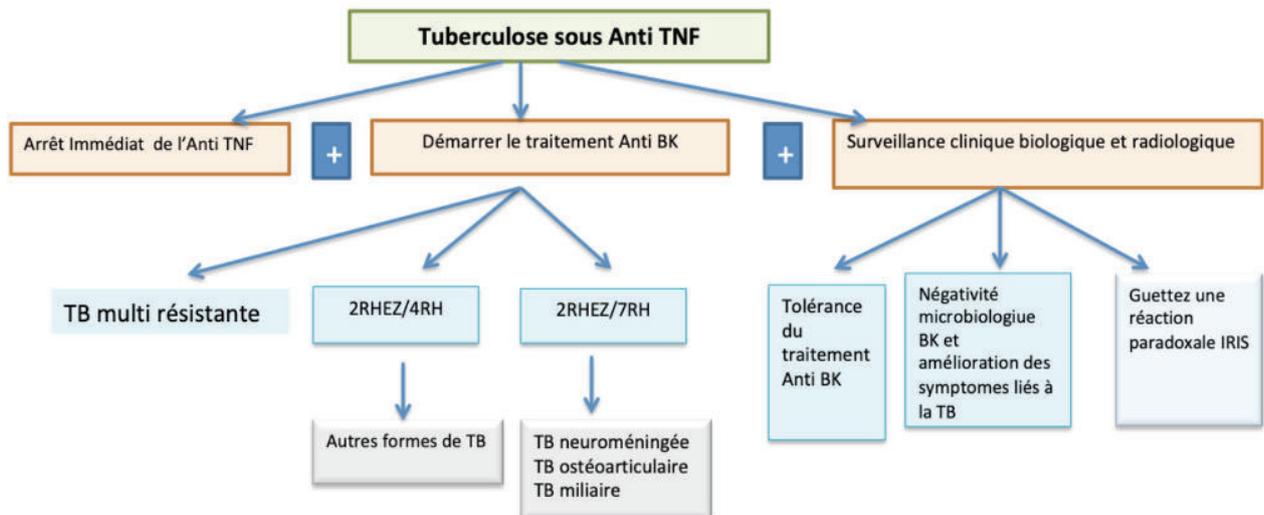


Algorithme 4



Algorithme 5

Conduite à tenir si tuberculose sous Anti TNF



REMERCIEMENTS

Aux rhumatologues et pneumophysiologues membres du comité de lecture respectivement : Pr Ghozlani Imad, Pr Bouchti Imane, Pr Erraoui Meriem, Dr Alouat Nourddin, Dr Bellakhel Najia, Dr Bouti Khalid, Dr Hammi Sanaa, Dr Hmamouch Siham, Dr Moubachir Houada, Dr Zaid Siham, Pr Kouismi Hatim.

CONCLUSION

Ces recommandations nationales interdisciplinaires, constituent un guide précieux de gestion des biologiques au cours des RIC dans un contexte national endémique de tuberculose. Il est le fruit d'une collaboration étroite entre rhumatologues et pneumophysiologues marocains dont l'objectif est d'améliorer le screening de la tuberculose latente, faciliter le diagnostic positif de la tuberculose surtout dans sa forme extrapulmonaire.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Source : Ministère de la santé (DELM)
2. T Nacef, MA Baccar, B Zouari. La lutte anti tuberculeuse au Maghreb : le bilan. La tunisie médicale 2018, Vol 96 : 584-589.
3. IRAQI, Ghali Antagonistes du tumor necrosis factor (anti-TNF) et tuberculose : Les biothérapies en rhumatologie Espérance médicale. 2008, Vol 15, Num 149, pp 310-316, 7 p ; ref : 45 ref
4. ANAM. Recommandations de bonnes pratiques médicales. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. Juin 2012.
5. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 48:1766-72.
6. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986 -92.
7. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-722.
8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-528.
9. Fonseca JE, Canhao H, Silva C et al. [Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience.] *Acta Reumatol Portuguesa* 2006;31:247-253.
10. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-2127.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
12. Seong SS, Choi CB, Woo JH et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007; 34:706-711.
13. 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.
14. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1254-1255.
15. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1649-1657.
16. Guide de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte : algorithmes et procédures opérationnelles standards : programme national de lutte antituberculeuse : ministère de la santé 2020.
17. Christopher R. Holroyd, Rakhi Seth, Marwan Bukhari The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2019; 58:e3-e42.
18. C Robert Horsburgh. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-nonpregnant-adults>.
19. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2799-2806.
20. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflammatory Bowel Dis* 2011; 17:77-83.
21. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis*

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) en collaboration avec les pneumophtisiologues marocains pour dépistage et traitement de la tuberculose sous biologiques Anti TNF et non Anti TNF et sous inhibiteurs JAK au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

- 2008;67:84-90.
22. Sellam J, Hamdi H, Roy C et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610-5.
 23. Papay P, Eser A, Winkler S et al. Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Dis* 2011;17:84-90.
 24. Belard E, Semb S, Ruhwald M et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflammatory Bowel Dis* 2011;17:2340-9.
 25. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016;35:417-25.
 26. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2009;36:1876-84.
 27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. Clinical Guideline 117. London: NICE, 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg117> (May 2018, date last accessed).
 28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tuberculosis. NICE Guideline 33. London: NICE, 2016. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng33> (May 2018, date last accessed).
 29. World Health Organisation (WHO). Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva: WHO, 2015.
 30. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Use of Interferon-gamma Release Assays in Support of TB Diagnosis. Stockholm: ECDC, 2011. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf (May 2018, date last accessed).
 31. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1766.
 32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. *MMWR* *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(30):683.
 33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. Clinical Guideline 117. London: NICE, 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg117> (May 2018, date last accessed).
 34. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-805.
 35. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86-94.
 36. Askling J, Forged CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
 37. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.
 38. Seong SS, Choi CB, Woo JH et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11.
 39. Saliu OY, Sofer C, Stein DS et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis*. 2006;194(4):486. Epub 2006 Jul 10.
 40. Mohan AK, Coté TR, Block JA Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):295. Epub 2004 Jul 1.
 41. Arend SM, Leyten EM, Franken WP et al. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 2007;45(11):1470. Epub 2007 Oct 25.
 42. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 40(5):756. Epub 2005 Feb 4. 2005.
 43. Rivoisy C, Tubach F, Roy C et al. Aggravation paradoxale des tuberculoses acquises sous Anti TNF : incidence et facteurs de risque de survenue d'un IRIS. *RevRhu*. 84 (2); 145-150. 2017.
 44. Hsu DC, Faldetta KF, Pei L et al A Paradoxical Treatment for a Paradoxical Condition: Infliximab Use in Three Cases of Mycobacterial IRIS. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):258. Epub 2015 Sep 22.
 45. J. C. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski et al., "Efficacy

- of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 25, pp. 2572–2581, 2004.
46. P. J. Mease, D. A. Revicki, J. Szechinski et al., "Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) trial," *The Journal of Rheumatology*, vol. 35, no. 1, pp. 20–30, 2008.
 47. P. J. Mease, S. Cohen, N. B. Gaylis et al., "Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial," *The Journal of Rheumatology*, vol. 37, no. 5, pp. 917–927, 2010.
 48. P. Emery, R. Fleischmann, A. Filipowicz-Sosnowska et al., "The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 5, pp. 1390–1400, 2006.
 49. S. B. Cohen, P. Emery, M. W. Greenwald et al. "Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 9, pp. 2793–2806, 2006.
 50. A. Rubbert-Roth, P. P. Tak, C. Zerbinì et al. "Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR)," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, no. 9, pp. 1683–1693, 2010.
 51. P. Emery, A. Deodhar, W. F. Rigby et al., "Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab' Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE))," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, no. 9, pp. 1629–1635, 2010.
 52. M. W. Greenwald, W. J. Shergy, J. L. Kaine, M. T. Sweetser, K. Gilder, and M. D. Linnik, "Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, no. 3, pp. 622–632, 2011.
 53. P. P. Tak, W. F. Rigby, A. Rubbert-Roth et al. "Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early activerheumatoid arthritis: the IMAGE trial," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 1, pp. 39–46, 2011.
 54. L. Brulhart, A. Ciurea, A. Finckh et al., "Efficacy of B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor alpha agents: an open-label observational study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 65, no. 9, pp. 1255–1257, 2006.
 55. R. N. Jois, A. Masding, M. Somerville, K. Gaffney, and D. G. Scott, "Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 46, no. 6, pp. 980–982, 2007.
 56. D. McGonagle, A. L. Tan, J. Madden, L. Taylor, and P. Emery, "Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 47, no. 6, pp. 865–867, 2008.
 57. R.M.Thurlings,K.Vos,D.M.Gerlag,andP.P.Tak,"Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial non responders versus initial responders," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 58, no. 12, pp. 3657–3664, 2008.
 58. J. Sellam, H. Hendel-Chavez, S. Rouanet et al., "B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, no. 4, pp. 933–938, 2011.
 59. B. Haraoui, M. Bokarewa, I. Kallmeyer, V. P. Bykerk, and R. E. S. E. T. Investigators, "Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET trial," *The Journal of Rheumatology*, vol. 38, no. 12, pp. 2548–2556, 2011.
 60. J. J. Gomez-Reino, J. R. Maneiro, J. Ruiz et al., "Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, no. 11, pp. 1861–1864, 2012.
 61. A. Isvy, M. Meunier, C. Gobeaux-Chenevier et al., "Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections," *Joint, Bone, Spine*, vol. 79, no. 4, pp. 365–369, 2012.
 62. J. Narvaez, C. Díaz-Torné, J. M. Ruiz et al., "Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 29, no. 6, pp. 991–997, 2011.
 63. R. F. van Vollenhoven, P. Emery, C. O. Bingham 3rd et al., "Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 72, no. 9, pp. 1496–1502,

- 2013.
64. K. L. Winthrop, S. Yamashita, S. E. Beekmann, P. M. Polgreen, and Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network, "Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, no. 11, pp. 1738–1740, 2008.
 65. T. L. Liao, C. H. Lin, Y. M. Chen, C. L. Chang, H. H. Chen, and D. Y. Chen, "Different risk of tuberculosis and efficacy of isoniazid prophylaxis in rheumatoid arthritis patients with biologic therapy: a nationwide retrospective cohort study in Taiwan," *PloS One*, vol. 11, no. 4, article e0153217, 2016.
 66. S. Ottaviani, J. Tiendrebeogo, L. Choudat et al. "Knee tuberculosis under rituximab therapy for rheumatoid arthritis," *Joint, Bone, Spine*, vol. 80, no. 4, pp. 435–436, 2012.
 67. J. E. Gottenberg, P. Ravaut, T. Bardin et al., "Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 9, pp. 2625–2632, 2010.
 68. H. P. Tony, G. Burmester, H. Schulze-Koops et al., "Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID)," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 13, no. 13, p. R75, 2011.
 69. D. Vassilopoulos, E. M. Delicha, L. Settas et al., "Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 34, no. 5, pp. 893–900, 2016.
 70. J. Wendler, G. R. Burmester, H. Sörensen et al., "Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERI- NIS): six-year results from a prospective, multicentre, non- interventional study in 2,484 patients," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 16, no. 2, p. R80, 2014.
 71. Y. M. Chen, H. H. Chen, K. L. Lai, W. T. Hung, J. L. Lan, and D. Y. Chen, "The effects of rituximab therapy on released interferon-levels in the QuantiFERON assay among RA patients with different status of Mycobacterium tuberculosis infection," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 52, no. 4, pp. 697–704, 2013.
 72. Y. Pehlivan, B. Kisacik, V. K. Bosnak, and A. M. Onat, "Rituximab seems to be a safer alternative in patients with active rheumatoid arthritis with tuberculosis," *BML Case Reports*, vol. 2013, 2013.
 73. P. Xanthouli, S. Sailer, and C. Fiehn, "Rituximab (RTX) as an alternative to TNF-alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis and high risk of severe infections: a systematic analysis of the experience in one center," *The Open Rheumatology Journal*, vol. 6, pp. 286–289, 2012.
 74. M. H. Buch, J. S. Smolen, N. Betteridge et al., "Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 6, pp. 909–920, 2011.
 75. N. Nishimoto, K. Yoshizaki, N. Miyasaka et al., "Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, no. 6, pp. 1761–1769, 2004.
 76. R. N. Maini, P. C. Taylor, J. Szechinski et al., "Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 9, pp. 2817–2829, 2006.
 77. N. Nishimoto, J. Hashimoto, N. Miyasaka et al., "Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, no. 9, pp. 1162–1167, 2007.
 78. J. S. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth et al., "Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial," *Lancet*, vol. 371, pp. 987–997, 2008.
 79. P. Emery, E. Keystone, H. P. Tony et al. "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 67, no. 11, pp. 1516–1523, 2008.
 80. M. C. Genovese, J. D. McKay, E. L. Nasonov et al., "Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 58, no. 10, pp. 2968–2980, 2008.
 81. N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto et al., "Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy," *Modern Rheumatology*, vol. 19, no. 1, pp. 12–19, 2009.
 82. V.P. Bykerk, A.J. Ostör, J. Alvaro-Gracia et al., "Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate

- responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, no. 12, pp. 1950–1954, 2012.
83. Y. Nakashima, M. Kondo, T. Fukuda et al., "Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice: results from 3 years of prospectively registered data," *Modern Rheumatology*, vol. 24, no. 2, pp. 258–264, 2014.
 84. R. Sakai, S. K. Cho, T. Nanki et al., "Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 17, p. 74, 2015.
 85. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma et al., "Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 12, pp. 2148–2151, 2011.
 86. [86] World Health Organization Global Tuberculosis Report 2012. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Information Resource Centre HTM/STB World Health Organization, Geneva, Switzerland, ISBN 9789241564502, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf.
 87. M. H. Schiff, J. M. Kremer, A. Jahreis, E. Vernon, J. D. Isaacs, and R. F. van Vollenhoven, "Integrated safety in tocilizumab clinical trials," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 13, no. 5, p. R141, 2011.
 88. A. Kavanaugh, L. Puig, A. B. Gottlieb et al. "Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial," *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, vol. 67, no. 12, pp. 1739–1749, 2015.
 89. T. F. Tsai, V. Ho, M. Song et al. "The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection," *The British Journal of Dermatology*, vol. 167, no. 5, pp. 1145–1152, 2012.
 90. R. E. Kalb, D. F. Fiorentino, M. G. Lebwohl et al., "Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR)," *JAMA Dermatology*, vol. 151, no. 9, pp. 961–969, 2015.
 91. Furst DE The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(5):327. Epub 2008 Dec 3
 92. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii116-23. Epub 2012 Dec 19.
 93. Ramiro S, Smolen JS, LandewéR et al. pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):490-8. Epub 2015 Dec 11.
 94. I. B. McInnes, J. Sieper, J. Braun et al., "Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 73, no. 2, pp. 349–356, 2014.
 95. I. B. McInnes, P. J. Mease, B. Kirkham et al., "Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 386, no. 9999, pp. 1137–1146, 2015.
 96. P. J. Mease, I. B. McInnes, B. Kirkham et al. "Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 14, pp. 1329–1339, 2015.
 97. D. Baeten, X. Baraliakos, J. Braun et al., "Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 382, no. 9906, pp. 1705–1713, 2013.
 98. D. Baeten, J. Sieper, J. Braun et al., "Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 26, pp. 2534–2548, 2015.
 99. A. Blauvelt, "Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis," *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 15, no. 10, pp. 1413–1420, 2016
 100. Bonilla-Hernán MG, Miranda-Carús ME, Martín-Mola E New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1542. Epub 2011 May 26.