

Université de Lille 2
Année universitaire 2014 /
2015

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 octobre 2015
Par Mlle Mathilde Himpens**

**LES INFECTIONS OPPORTUNISTES
PARASITAIRES ET FONGIQUES
CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-TNF**

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique -
Faculté de pharmacie - Université de Lille 2
Pharmacien praticien hospitalier - CH Haubourdin

Assesseur : Mme STANDAERT Annie, Maître de conférences en parasitologie -
Faculté de pharmacie - Université de Lille 2

Membre extérieur : M. CUGIER Franck, Docteur en Pharmacie - Hersin-Coupigny



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DElavagERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

Remerciements	8
Liste des abreviations.....	10
Introduction.....	12
Partie A : Les anti-tnf	14
I - Le TNF	15
I.1 - Histoire du TNF.....	15
I.2 - Définition.....	15
I.3 - Structure et lieu de production	15
I.4 - Mécanisme d'action	18
I.5 - Implication dans les pathologies	19
II - Les anti-TNF	25
II.1 - Les médicaments.....	25
II.2 - Oubli d'une dose	36
II.3 - Conservation et modalités d'administration	37
II.4 - Elimination des traitements et du matériel après utilisation	38
II.5 - Les effets indésirables	38
II.6 - Les contre-indications.....	44
Partie B : Les infections parasitaires	45
I - La toxoplasmose	46
II - La strongyloïdose ou anguillulose	55
III - La leishmaniose	62
Partie C : Les Infections fongiques	70
I - La coccidiose (ou maladie de Posadas).....	71
II - Les aspergilloses	77
III - La cryptococcose	91
IV - La pneumocystose pulmonaire.....	96
V - Les candidoses.....	101
VI - L'histoplasmose.....	111
Partie D : Les conseils associés a leur délivrance.....	118
I - Patient.....	119
II - Pharmacien.....	121
Liste des figures	125
Liste des tableaux.....	127
Bibliographie.....	128
Annexe	144

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Mr Thierry Dine, vous me faites l'honneur de présider mon jury. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma maîtresse de thèse, Mme Annie Standaert d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, pour ses nombreux conseils, son soutien, son investissement et sa disponibilité. Je la remercie de m'avoir orientée lors de l'élaboration du sujet, son aide m'a été précieuse.

A Mr Franck Cugier d'avoir consenti à participer à ce jury de thèse, de m'avoir « pouliné » lors de mon parcours professionnel et pour tout ce que tu m'as appris.

A mes parents, pour m'avoir encouragé et m'avoir donné les moyens de faire ces longues études. Je vous remercie pour le soutien que vous m'apportez au quotidien, pour votre confiance et pour les valeurs solides que m'avez transmises mais surtout pour votre amour. J'espère aujourd'hui vous apporter autant de fierté que j'en éprouve pour vous.

A mon compagnon Gonzague, pour m'avoir soutenue, encouragée et aidée pour ce travail. Je suis heureuse d'avancer dans la vie à tes côtés depuis bientôt sept ans. Une nouvelle vie commence enfin!

A ma sœur Amélie, mon frère Paul-Henri ainsi qu'à leurs partenaires respectifs pour leur soutien, leur affection et pour les moments partagés ensemble.

A tous les membres de ma famille, présents pour me soutenir mais aussi tous les absents, même si certains sont loin je pense à eux, particulièrement mes deux grands-mères et mes nombreux cousins et cousines

A Jean-Luc et Christelle, Grégoire et Fanny, c'est aussi grâce à vous si je mène aujourd'hui une vie heureuse auprès de votre fils ou de votre frère. Merci pour l'affection que vous me portez, c'est toujours un plaisir de vous voir.

A tous mes amis, ceux connus à la maternelle et les autres, y compris ceux rencontrés sur les bancs de la faculté, pour votre amitié fidèle et les moments partagés ensemble.

Aux différents titulaires d'officine, Mme Duhamel, Mr Poulain, Mme Molon, Mme Douette et Mme Paresys, pour m'avoir encadrée et m'avoir fait partager leur expérience professionnelle, et à leur équipe pour leur gentillesse et leur bon accueil.

Aux enseignants pour m'avoir transmis leur savoir et souvent leur passion pour leur matière.

Aux laboratoires commercialisant les anti-TNF d'avoir collaboré dans la recherche bibliographique.

A tous ceux qui ont répondu présents à la soutenance de ma thèse pour partager avec moi ce moment important de ma vie.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPI	Aspergillose bronchopulmonaire invasive
ALD	Affection longue durée
AMM	Autoisation de mise sur le marché
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
Cellules NK	Cellules natural killer
CRP	Protéine C-Réactive
DASRI	Déchets d'activités de soins à risque infectieux
eau PPI	Eau pour préparations injectables
Fab	Fragment antigen binding
FADD	Fas associated death domain
FDA	Food and Drug administration
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HD	Hôte définitif
HES	Hémalun-éosine safran
HI	Hôte intermédiaire
ICAM	Intercellular cell adhesion
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LC	Leishmaniose cutanée
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LPS	Lipopolysaccharide
LV	Leishmaniose viscérale
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NO	Monoxyde d'azote
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PAS	Acide périodique-Schiff

PIH	Prescription initiale hospitalière
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Piquants coupants tranchants
PEG	Polyéthylène glycol
RIP	Receptor Interacting Protein
SC	Sous-cutanée
SCF	Stem cell factor
Sm	Semaine
Surf. C	Surface corporelle
TACE	Tumor necrosis factor convertase enzyme
TDM	Tomodensitométrie
Technique ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
TGFβ	Transforming growth factor
TNFm	Forme membranaire du TNF
TNF	Tumor necrosis factor
TNFR	Tumor necrosis factor receptor
TNFR1	Tumor necrosis factor receptor de type 1
TNFR2	Tumor necrosis factor receptor de type 2
TNFs	Forme soluble du TNF
TRADD	TNF receptor associated death domain
TRAF	Tumor necrosis factor receptor-associated factor
VCAM	Vascular cell adhesion molecule

INTRODUCTION

L'utilisation des anti-TNF a incontestablement changé la prise en charge des maladies auto-immunes telle que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et les rhumatismes psoriasiques.

Actuellement, cinq molécules sont commercialisées sur le marché Français. Parmi elles, l'infliximab (Remicade®), le golimumab (Simponi®), le certolizumab pegol (Cimzia®) et l'adalimumab (Humira®) sont des anticorps monoclonaux alors que l'etanercept (Enbrel®) est un récepteur soluble du TNF. Malgré leur indéniable efficacité, elles possèdent de nombreux effets indésirables dont certains peuvent remettre en cause la poursuite du traitement par anti-TNF.

Seul l'infliximab (Remicade®) n'est pas disponible en pharmacie de ville. Etant donnée la fréquence des pathologies dans lesquelles les anti-TNF sont indiqués, les pharmaciens d'officine sont régulièrement amenés à être en contact avec des patients traités par ces derniers. Il est donc essentiel que les professionnels de santé connaissent les effets indésirables notamment ceux parasitaires et fongiques afin d'informer leur patientèle et les aider dans leur prise en charge.

Après une présentation des anti-TNF, nous développerons les infections parasitaires et fongiques dont ils peuvent être responsables. Enfin, nous résumerons les conseils destinés aux pharmaciens et ceux aux patients traités par ces molécules.

PARTIE A : LES ANTI-TNF

I - LE TNF

I.1 - Histoire du TNF

En 1975, Lloyd Old et ses collègues isolent un facteur capable d'induire la nécrose hémorragique des tumeurs de souris. Ce phénomène avait originellement été étudié en 1893 par le Dr Coley qui avait introduit chez des patients cancéreux des extraits de bactéries nommées « toxines de Coley ». Cette préparation conduisait à la rémission de cancers mais les effets secondaires, trop nombreux, avaient conduits à l'abandon des traitements. (1)

En 1985, l'équipe d'Anthony Cerami réalise des travaux et isole une substance : la cachectine. Son équipe démontre qu'elle intervient dans l'inhibition de la lipoprotéine lipase et donc dans la survenue de la cachexie. La protéine isolée s'avère être le TNF. (1)

I.2 - Définition

Le TNF (ou tumor necrosis factor) appartient à la famille des cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines sont des glycoprotéines qui permettent la communication entre les cellules du système immunitaire, elles sont médiatrices de l'immunité.

Le TNF est sécrété par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T et B, les mastocytes, les cellules natural killer (cellules NK), les polynucléaires, les chondrocytes, les astrocytes, les cellules gliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules endothéliales activées et épithéliales digestives. (2)

I.3 - Structure et lieu de production

a) Mécanisme d'action

Le TNF est une protéine transmembranaire synthétisée sous la forme d'un précurseur de 26 kDa composé de 233 acides aminés. Son clivage entre l'alanine 76 et la valine 77 par une métalloprotéase : la tumor necrosis factor convertase enzyme (TACE) qui est une enzyme de conversion du TNF donne naissance à sa forme soluble de 17 kDa

contenant 157 acides aminés. (1) Ce polypeptide est une protéine secondairement oligomérisée pour former un homotrimère composé de trois sous-unités identiques. (2) (3) (4)

Les formes membranaires (TNFm) et solubles (TNFs) sont actives et peuvent être reconnues par deux types de récepteurs cellulaires mais avec des affinités différentes. La forme soluble se fixe préférentiellement sur le tumor necrosis factor receptor de type 1 (TNFR1) alors que la forme membranaire reconnaît avec une meilleure affinité le récepteur de type 2 (TNFR2). Le TNFR1 est présent sur la majorité des types cellulaires alors que le TNFR2 est principalement retrouvé à la surface des cellules du système immunitaire. (2)

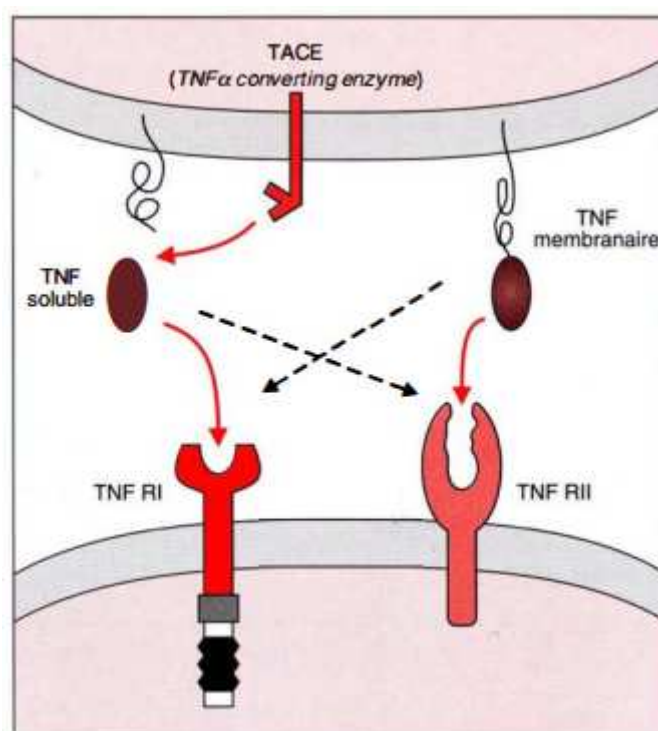


Figure 1 : Spécificité de la reconnaissance des formes soluble et membranaire du TNF par les récepteurs TNF de type 1 et 2. (5)

b) Rôle du TNF

Il a de nombreux effets sur l'hématopoïèse, la résorption osseuse, l'angiogenèse, la protection infectieuse et la surveillance immunitaire. Il a également des effets anorexigènes, pyogènes, métaboliques et pro-inflammatoires. (6)

1) Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des cellules du sang. Chez l'homme, elle se situe dans la moelle osseuse.

Le TNF possède des actions complexes sur l'hématopoïèse.

En l'absence de stem cell factor (SCF), facteur de croissance qui intervient notamment dans la survie et la mise en cycle, le TNF stimule la prolifération des cellules primitives. A forte concentration, il inhibe les effets du SCF. En présence de granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), facteur de croissance ayant une action importante sur la lignée monocyttaire, il induit la différenciation des cellules dendritiques. Le TNF est également capable d'induire l'apoptose des progéniteurs hématopoïétiques. (7)

2) Résorption osseuse

Le TNF stimule l'activité ostéoclastique par un effet direct sur les précurseurs de l'ostéoclastogénèse et par le biais de sa stimulation du RANK-L. (8) (9) (10)

3) Angiogenèse

L'angiogenèse est un processus qui conduit à la formation des vaisseaux sanguins. Le TNF est un facteur angiogénique : il active des cellules endothéliales, ce qui conduit à la néoangiogenèse. (11) (12)

4) Surveillance immunitaire

Il joue un rôle dans l'activation et la différenciation des macrophages, dans la formation des phagosomes, dans l'élimination des pathogènes intracellulaires, dans les réponses immunitaires contre les virus. (13)

5) Défense anti-infectieuse

En cas d'infection par une bactérie, le lipopolysaccharide (LPS), les acides lipotéichoïques et les peptidoglycanes présents à sa surface reconnaissent le motif CD14 présent à la surface des monocytes et des macrophages, ce qui conduit à leur activation et à la sécrétion de cytokines dont le TNF. Il est produit en grande quantité et sa libération plasmatique s'accompagne de la sécrétion d'autres cytokines dont les cytokines IL-1 et IL-6.

Le TNF favorise l'expression de molécules d'adhésion dont l'ICAM-1 (Intercellular cell adhesion) qui favorise la migration des leucocytes circulants aux sites inflammatoires. La fixation du TNF sur le TNFR1 induit l'activation des caspases 3 et 8 ce qui conduit à l'apoptose des cellules infectées.

Les cytokines pro-inflammatoires induisent l'activation de la voie de la NO synthase aboutissant à la production de monoxyde d'azote (NO) et celle de la cyclo-oxygénase synthase conduisant à la libération de prostaglandines.

La réaction inflammatoire doit être nuancée, c'est pourquoi il existe des antagonistes naturels au TNF : les récepteurs solubles p55 et p75. Les récepteurs p55 et p75 sous forme circulante sont considérés comme des inhibiteurs naturels au TNF car en se complexant avec lui, ils l'empêchent de stimuler les récepteurs membranaires. (14)

I.4 - Mécanisme d'action

Il agit en se fixant au niveau des récepteurs membranaires présents sur les cellules. Cette fixation peut aboutir soit à l'activation des voies d'apoptose, soit à l'activation des voies de transcription de gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation. La fixation du TNF sur le TNFR1 (p55 ou CD120a) et le TNFR2 (p75 ou CD120b) va aboutir à l'activation de la voie nuclear factor – kappa B (NF- κ B), de la voie des mitogen activated protein kinase (MAPK) ou celle des caspases, impliquées dans l'inflammation, la prolifération cellulaire et l'apoptose respectivement. (2) (15)

Le TNFR2, en se liant au tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF2) va engendrer le recrutement de TRAF1 et va entraîner l'activation de la voie NF- κ B et de la voie des MAPK. (2)

Le TNFR1 recrute la protéine TNF receptor associated death domain (TRADD) qui se lie au facteur TRAF2 et recrute les protéines RIP1, RIP2 et RIP3. (2)

La mort cellulaire est principalement médiée par le récepteur TNFR1. Son activation permet le recrutement d'une molécule adaptatrice TRADD qui interagit avec une autre molécule adaptatrice Fas associated death domaine (FADD). La formation du complexe TRADD-FADD va conduire à l'activation de la voie de la caspase 8 qui aboutit à l'activation de la caspase 3 déclenchant la mort par apoptose. (2) (16) (17)

L'activation de la voie des MAPK et de la voie NF- κ B conduit à la transcription de nombreux gènes (les cytokines IL1, IL6, IL8, IL18, les sélectines, le transforming growth factor TGF β , le vascular cell adhesion molecule VCAM-1...) mais également le TNF. L'IL6, cytokine pro-inflammatoire, va permettre la synthèse de la protéine C-réactive (CRP) qui intervient dans l'inflammation. Certaines molécules (dont les sélectines, IL8, VCAM-1) permettent le recrutement de cellules au niveau des sites inflammatoires. (2)

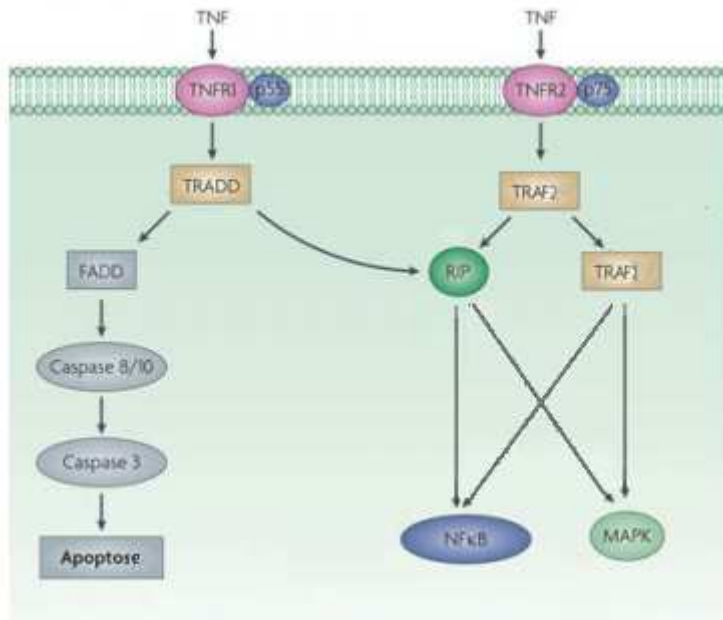


Figure 2 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action du TNF. (18)

I.5 - Implication dans les pathologies

De nombreuses maladies dites auto-immunes telles que les rhumatismes articulaires, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, les rhumatismes psoriasiques, l'arthrite juvénile et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique impliquent des processus inflammatoires dans lesquels il est observé une surproduction de TNF. (19)

L'origine de cette production non contrôlée n'est pas connue. (2)

Les anti-TNF sont donc proposés et utilisés afin de réduire les réactions inflammatoires à l'origine de la physio-pathologie de ces maladies. (13)

a) Atteintes articulaires et rhumatismales

1) Les arthrites juvéniles idiopathiques

L'arthrite juvénile idiopathique regroupe un ensemble d'affections ayant en commun la présence d'atteintes articulaires inflammatoires qui se manifestent chez l'enfant avant son 16^{ème} anniversaire. (20) (21)

-polyarticulaire : Elle est définie par l'atteinte d'au moins cinq articulations. (22)

-de type arthrite liée à l'enthésite : Elle correspond à des rhumatismes inflammatoires qui surviennent le plus souvent chez le garçon. Les arthrites sont asymétriques et touchent fréquemment les articulations distales des membres inférieurs et des genoux. (23)

-de type arthrite psoriasique correspond à l'association de psoriasis et d'arthrites : elle est liée à la présence d'atteinte articulaire et d'atteinte cutanée. Généralement, l'arthrite touche de façon asymétrique les mains. (22)

-de type oligoarthritis extensive : Elle correspond à une arthrite qui affecte une à quatre articulations durant les six premiers mois de la maladie et qui touche cinq articulations et plus après ces six mois. (23)

-de type polyarthrite : Elle est définie par une arthrite qui touche au moins cinq articulations dès le début. Elle est associée ou non à la présence de facteurs rhumatoïdes. (24)

Les arthrites juvéniles idiopathiques ont une incidence de 0,01 à 0,02 pour 1000 enfants. (23)

2) Polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune qui se caractérise par l'inflammation de la synoviale responsable à plus long terme de la destruction articulaire souvent sévère et handicapante. (25)

Cette maladie concerne environ 0,5% de la population française soit près de 300 000 patients. Elle débute le plus souvent vers l'âge de 50 ans et touche plus fréquemment les femmes que les hommes. (26)

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde peut schématiquement se distinguer en trois phases : une phase d'initiation avec l'activation du système immunitaire, une phase de recrutement et d'inflammation au cours de laquelle certaines cellules présentatrices d'antigènes sont activées (dont les macrophages et les lymphocytes T) conduisant à un excès de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF. Cette perturbation de l'équilibre des cytokines va induire une phase au cours de laquelle il y aura une prolifération synoviale et une destruction cartilagineuse et osseuse. (27)

3) Spondylarthrite ankylosante active sévère

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire rhumatismale qui touche préférentiellement les enthèses, zones d'insertion ou d'ancrage des tendons, les ligaments ou les capsules sur l'os et les articulations axiales, rachis et sacro-iliaques. Au cours de la maladie, d'autres manifestations peuvent survenir : oculaire, cardiaque, vasculaire, pulmonaire, rénale, osseuse, digestive, neuromusculaire. (28)

L'immunité innée est probablement impliquée dans la physiopathologie de la spondylarthrite. La participation des lymphocytes T CD4+ va stimuler la production du TNF, impliqué dans les lésions inflammatoires. (28)

4) Spondylarthrite axiale sans signe radiologique de SA

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire rhumatismale qui touche préférentiellement le rachis et les articulations sacro-iliaques. La spondylarthrite axiale sans signe radiologique signifie que la sacro-iliite n'est pas visible sur les radiographies. (29)

En France, la spondylarthrite toucherait environ 300 000 personnes soit 0,5% de la population. Elle peut se déclarer à tout âge mais les premiers symptômes se manifestent le plus souvent avant l'âge de 40 ans. (30)

5) Rhumatisme psoriasique actif

Le rhumatisme psoriasique correspond à l'association d'un rhumatisme inflammatoire associé à un psoriasis. L'atteinte articulaire est asymétrique et touche préférentiellement la région distale des doigts et des orteils, la région sacro-iliaque et la région cervico-dorsale. (31)

On estime entre 2 à 3% la prévalence du psoriasis en France, ce qui représente plusieurs millions de patients. La maladie peut survenir à tout âge. Il existe cependant deux pics de fréquence, le premier touche les jeunes adultes de 15 à 20 ans et l'autre pic concerne les adultes de 50 ans et plus. (32)

b) Atteintes cutanées

Le psoriasis en plaques est une maladie chronique de la peau caractérisée par des plaques rouges inflammatoires délimitées, surmontées de squames argentées se détachant pour former des « pellicules ». Ces squames sont dues à une hyperprolifération des kératinocytes. Les plaques sont souvent situées au niveau des zones de friction ou de traumatismes. Les localisations les plus caractéristiques sont les coudes, les genoux, la région lombo-sacrée, le cuir chevelu et les ongles. (33)

De nombreuses cellules cutanées sont capables de produire du TNF. Quelques patients génétiquement prédisposés au psoriasis vont développer des lymphocytes T spécifiques d'un antigène cutané, c'est ce qu'on appelle l'étape de sensibilisation.

Les lymphocytes T vont interagir avec les cellules présentatrices d'antigène qui vont alors produire de l'IL12 permettant la production de TNF. De plus, l'activation des lymphocytes T induit la synthèse de TNF.

Le TNF stimule la migration des cellules dendritiques de l'épiderme vers le derme puis vers les ganglions lymphatiques drainants la peau. Il augmente aussi l'expression des molécules d'adhérence ICAM-1 et VCAM-1 qui permettent le recrutement des leucocytes sanguins au niveau cutané et il induit la production de chimiokines attirant les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T spécifiques mémoires au niveau de l'épiderme. (34)

c) Atteintes digestives

1) Rectocolite hémorragique

C'est une maladie inflammatoire chronique - qui touche l'intestin et plus particulièrement le colon - au cours de laquelle alternent des périodes de poussée et de rémission. Les périodes de poussée se caractérisent par une diarrhée, des douleurs abdominales et l'émission de glaires. (35)

L'incidence annuelle de la rectocolite hémorragique en France en 2005 était de 3,8 pour 100 000 habitants. La maladie peut apparaître à tout âge mais il semble y avoir deux pics d'incidence, l'un se situe entre 20 et 29 ans, l'autre chez les patients d'environ 60 ans. La plupart des études ne montre pas de différence de prévalence entre les deux sexes. (36) (37)

Lors de la rectocolite hémorragique, il y a une dérégulation de la réponse immunitaire avec l'implication des lymphocytes Natural Killer, l'augmentation de la production de l'IL5, IL13 et du TNF. (36)

2) Maladie de Crohn

C'est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif qui associe généralement des signes digestifs (troubles du transit intestinal tels que diarrhée ou subocclusion, des douleurs abdominales, évacuation de glaires ou de sang, ...) à des signes extradiigestifs (altération de l'état général, sueurs nocturnes et parfois déminéralisation osseuse, lésions oculaires, cutanées, hépatiques ou oculaires). Elle peut toucher l'ensemble des segments de l'intestin, de la bouche à l'anus.

En France, elle a une incidence annuelle de 5 pour 100 000 habitants. L'âge de début de la maladie est très variable, néanmoins, il y a un pic de fréquence aux alentours de 20 ans. (38)

La maladie de Crohn résulte d'une réponse inflammatoire anormale au niveau de la muqueuse digestive. Il y a la prolifération des lymphocytes T qui contribue à l'augmentation de la production de l'IL2, l'IL6 et l'IL8 et la stimulation des macrophages, augmentant la production de l'IL1, l'IL12 et du TNF. L'augmentation de la production du TNF va participer au recrutement des leucocytes circulants. (39) (40)

INDICATIONS	ANTI-TNF				
	Certolizumab CIMZIA®	Etanercept ENBREL®	Adalimumab HUMIRA®	Infliximab REMICADE®	golimumab SIMPONI®
Pathologies à atteintes articulaires et rhumastimales					
Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire		x	+/-mtx		
Arthrite juvénile idiopathique de type arthrite liée à l'enthésite		x à partir de 12 ans	x à partir de 6 ans		
Arthrite juvénile idiopathique de type arthrite psoriasique		x à partir de 12 ans			
Arthrite juvénile idiopathique de type polyarthrite		x à partir de 2 ans			
Arthrite juvénile idiopathique de type oligoarthrite extensive		x à partir de 2 ans			
Polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte	+/-mtx	+/-mtx	+/-mtx	x	+/-mtx
Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte	x	x	x	x	x
Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA	x	x	x		
Rhumatisme psoriasique actif de l'adulte	+/-mtx	x	x	+/-mtx	+/-mtx
Pathologies à atteintes cutanées					
Psoriasis en plaques de l'enfant		x à partir de 6 ans			
Psoriasis en plaques		x	x	x	
Pathologies à atteintes digestives					
Rectocolite hémorragique				x à partir de 6 ans	x
Maladie de Crohn			x à partir de 6 ans	x à partir de 6 ans	

Tableau 1 : Récapitulatif des indications des anti-TNF.

Légende : +/-mtx : médicament indiqué dans cette pathologie associé ou non au methotrexate,
x : médicament indiqué dans cette pathologie

II - LES ANTI-TNF

II.1 - Les médicaments

Les médicaments à activité anti-TNF sont dérivés de molécules biologiques naturelles ciblant le TNF et appartiennent classiquement aux biothérapies. Deux stratégies ont été développées afin de neutraliser l'effet du TNF :

- des anticorps monoclonaux anti-TNF

Les anticorps monoclonaux sont produits à partir d'un clone de cellules spécialisées du système immunitaire : les plasmocytes. Ce sont des « copies » d'anticorps naturellement présents dans l'organisme, ciblant un antigène précis, ils vont agir sur le TNF soluble et membranaire. Comme tous les anticorps monoclonaux, leur dénomination commune internationale se termine par « mab ». Ils se lient au TNF et l'empêchent d'agir, ce qui entraîne la lyse des cellules inflammatoires et diminue la réaction inflammatoire. Il s'agit de l'adalimumab (Humira®), de l'infliximab (Remicade®), du golimumab (Simponi®) et du certolizumab pegol (Cimzia®). (19)

- une protéine recombinante mimant le récepteur TNFR2 soluble (41)

A l'heure actuelle, il n'existe qu'une protéine de fusion commercialisée : l'éta nercept (Enbrel®). Elle est obtenue par combinaison de domaines d'une molécule d'immunoglobuline IgG1 avec une partie du TNFR2. Elle fixe le TNF soluble et l'empêche de se fixer sur ses récepteurs membranaires. (19)

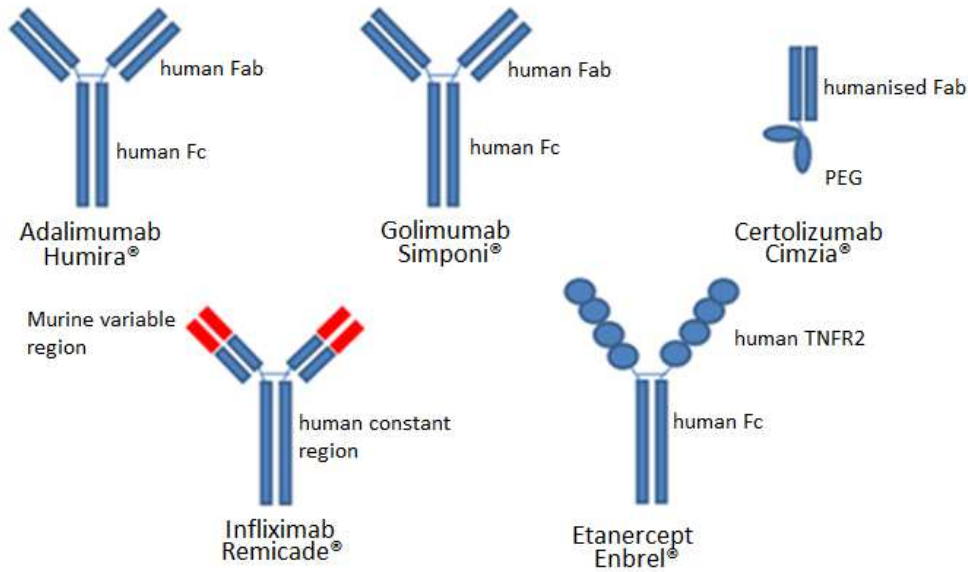


Figure 3 : Schéma des 5 anti-TNF. (42)

L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux totalement humains composés des régions constante et variable d'une igG1 humaine,

Le certolizumab est constitué d'un fragment antigène binding (Fab) humanisé conjugué au PEG,

L'infliximab est composé des régions variables Fab d'un anticorps d'origine murine et de la région constante Fc d'une immunoglobuline humaine,

L'étanercept est composé de deux domaines extracellulaires du récepteur p75 humain au TNF et du fragment Fc d'une IgG1 humaine.

La partie variable (Fab) des immunoglobulines contient les sites de liaison à l'antigène (activité anticorps).

La partie constante (Fc) des chaînes lourdes porte les fonctions effectrices des immunoglobulines.

La plupart des anti-TNF appartient aux médicaments d'exception inscrits sur liste 1. Ces traitements doivent être instaurés et prescrits par des médecins spécialistes et sont soumis à des conditions particulières de délivrance. (Cf. tableau 2 et 3). Sur l'ordonnance doit figurer le nom de l'établissement ou du service d'où émane la prescription initiale hospitalière (PIH), le nom, l'adresse et la spécialité du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la dénomination du médicament, la quantité délivrée et la date de délivrance. Le pharmacien ne peut délivrer que 4 semaines ou 30 jours de traitement à la fois. (43) (44) (45) (46) (47) (48)

Les médicaments d'exception sont remboursés à 65% par la caisse d'assurance maladie, cependant la plupart des patients traités par anti-TNF ont une prise en charge à 100% par la sécurité sociale car ils présentent une pathologie qui entre dans le cadre d'une affection longue durée (ALD). Ils ne peuvent être délivrés que s'ils sont prescrits

sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » conforme au modèle Cerfa 12708*02. Celle-ci comporte 4 volets. (cf. annexe 1).

Anti-TNF : DCI et nom commercial	Liste 1	Date de mise sur le marché	Médicament d'exception	Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
Adalimumab (Humira®) flacon	X	08/09/2003	X	X
Adalimumab (Humira®) seringue et stylo	X	08/03/2003	X	X
Certolizumab pegol (Cimzia®)	X	01/10/2009	X	X
Etanercept (Enbrel®)	X	16/09/2002	X	X
Golimumab (Simponi®)	X	01/10/2009	X	X
Infliximab (Remicade®)	X	13/08/1999		Médicament réservé à l'usage hospitalier

Tableau 2 : Conditions de prescription des traitements anti-TNF. (44) (45) (46) (47) (48)

Anti-TNF	Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en						
	Rh	MI	Péd	GE	Der	CD	Hép
Adalimumab (Humira®) flacon	X	X	X	X		X	
Adalimumab (Humira®) seringue et stylo	X	X	X	X	X	X	
Certolizumab pegol (Cimzia®)	X	X					
Etanercept (Enbrel®)	X	X	X		X		
Golimumab (Simponi®)	X	X		X			X
Infliximab (Remicade®)	X	X		X		X	

Tableau 3 : Indications des différents anti-TNF.

Rh : Rhumatologie, MI : Médecine Interne, Péd : Pédiatrie, GE : Gastro-entérologie, Der : Dermatologie, CD : Chirurgie Digestive, Hép : Hépatologie
X : médicaments soumis à ces conditions

a) Infliximab (Remicade®) (ou anticorps CDP571)

1) Structure et demi-vie

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique, composé à 75% de séquences humaines et à 25% de séquences murines (cf *figure 3*). Il a une grande affinité pour le TNF et pour son récepteur membranaire. Il a une demi-vie de dix jours. (49)

2) AMM et indication

Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la maladie de Crohn active sévère en 1999, il s'agit du premier anti-TNF commercialisé en France.

En juin 2000, son AMM est étendue au traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En 2003, il obtient une AMM dans la spondylarthrite ankylosante et en 2005, une AMM dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Le libellé de l'AMM obtenu en 1999 a été modifié en 2001, en 2003, en 2007 et en 2011. Il est désormais indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez l'enfant de plus de 6 ans puis il a obtenu une AMM dans la rectocolite hémorragique chez l'enfant en 2012. (49)

Remicade® n'existe que sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion de 100 mg.

3) Posologies et schéma thérapeutique

L'infliximab (Remicade®) s'administre par voie intraveineuse (IV). Le tableau ci-dessous résume les différentes indications de l'infliximab et les schémas thérapeutiques selon les populations de malades.

Pathologie	Population pédiatrique	Population adulte	Délai entre l'instauration du traitement et sa reconsidération
Polyarthrite rhumatoïde	Pas d'AMM	3 mg/kg aux Sm S0, S2, S6 puis toutes les 8 Sm	12 Sm
Maladie de Crohn	5 mg/kg aux Sm S0, S2, S6 puis toutes les 8 Sm	5 mg/kg aux Sm S0, S2, S6 puis toutes les 8 Sm	2 Sm
Rectocolite hémorragique			14 Sm
Psoriasis	Pas d'AMM		
Rhumatisme psoriasique			
Spondylarthrite ankylosante	6 Sm		

Tableau 4 : Recommandations des posologies d'Infliximab (Remicade®) chez les populations pédiatriques et adultes.

Sm : semaine

- Populations particulières :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans. Remicade® n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux et hépatiques, il n'y a donc pas de recommandation concernant la posologie.

En raison du risque d'immunisation contre les molécules chimériques, les chercheurs ont développé des anticorps monoclonaux humanisés. Une immunisation peut raccourcir la durée d'action du TNF, augmenter ses effets secondaire voire neutraliser l'action thérapeutique pouvant conduire à l'inefficacité du traitement et donc à un échec thérapeutique. (50) (51)

Une étude publiée en Chine en 2005 a montré que le risque de développer des anticorps anti-TNF était plus important chez les patients traités par infliximab. Dans cette étude, sur un total de 58 patients, 12 des 24 patients traités par infliximab ont développé des anticorps (soit 50% d'entre eux), 5 des 16 patients traités par adalimumab ont développé des anticorps (soit 31% d'entre eux) et aucun des 18 patients traités par étanercept n'a développé d'anticorps anti-TNF. (52)

Une autre étude publiée en Corée du Sud en 2014 a été menée chez 360 patients traités par anti-TNF entre 2008 et 2011. Elle a montré une nette augmentation de la prévalence d'anticorps anti-TNF chez les patients traités par infliximab. Dix-sept des

59 patients traités par infliximab ont développé des anticorps (soit 29 % d'entre eux) alors que seulement 2 des 138 patients traités par étanercept ont développé des anticorps anti-TNF (soit 1,4 % d'entre eux) et que 17 des 163 patients traités par adalimumab ont développé des anticorps anti-TNF (soit 10,4 % d'entre eux). (53)

b) Etanercept (Enbrel®) (ou anticorps P75TNFR-Fc)

1) Structure et demi-vie

C'est un récepteur soluble recombinant composé de deux portions du récepteur TNFR2 : la fraction p75 couplée à un fragment Fc d'une IgG1 humaine. (1) Il possède une forte affinité pour le TNF ce qui lui permet d'avoir une inhibition compétitive de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface cellulaire. (54) Il a une demi-vie de 115 heures. (6)

2) AMM et indication

Il a obtenu une AMM française pour les polyarthrites rhumatoïdes actives et l'arthrite juvénile idiopathique en 2000. Depuis, l'Enbrel® a également eu une AMM dans le rhumatisme psoriasique en 2002, pour la spondylarthrite ankylosante en 2004 et pour le psoriasis en plaque en 2005. (55)

L'étanercept est disponible en trois dosages sous plusieurs formes :

	Enbrel® 10 mg	Enbrel® 25 mg	Enbrel® 50 mg
Poudre et solvant pour solution injectable	Pour usage pédiatrique en flacon	X : flacon+seringue et pour usage pédiatrique	X : flacon+seringue
Poudre pour solution injectable		X en flacon	X en flacon
Solution injectable		-X en seringue pré-remplie	-X en seringue pré-remplie -X en stylo pré-rempli

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des différentes formes commercialisées d'Enbrel®.

X : existence de la forme chez l'adulte

3) Posologie

Pathologie	Population pédiatrique	Population adulte	Délai entre l'instauration du traitement et sa reconsidération
Arthrite juvénile idiopathique	0,8 mg/Sm en 1 à 2 injections	Pas d'AMM	Pas de données
Psoriasis en plaques	Sans dépasser 25 mg/injection A partir de 6 ans pour le traitement du psoriasis en plaques	50 mg/Sm en 1 à 2 injections	12 Sm
Polyarthrite rhumatoïde	Pas d'AMM		
Rhumatisme psoriasique			
Spondylarthrite ankylosante			
Spondyloarthrite axiale			

Tableau 6 : Recommandations des posologies d'Etanercept (Enbrel®) chez les populations pédiatriques et adultes.

- Populations particulières :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux et hépatiques comme chez les patients de plus de 65 ans, il n'y a donc pas de recommandation concernant la posologie.

c) Adalimumab (Humira®) (ou anticorps D2E7)

1) Structure et demi-vie

L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humain exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois dont la demi-vie est de 12 jours. Il s'administre par voie sous-cutanée (SC) de façon bimensuelle (une injection de 40 mg tous les 15 jours) en monothérapie ou en association au methotrexate. (6) (56)

2) AMM et indication

Il a obtenu une AMM française pour les polyarthrites rhumatoïdes actives en mai 2003. Depuis, l'Humira® a également eu une extension de l'AMM dans le psoriasis en 2007, dans la maladie de Crohn en 2007, dans l'arthrite juvénile idiopathique en 2008, dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère en 2012 et dans la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale sans signe radiographique de spondylarthrite ankylosante en 2013. (55)

L'adalimumab n'est disponible que sous forme de solution injectable qui se présente - soit en seringue préremplie d'HUMIRA® 40 mg,

- soit en stylo prérempli d'HUMIRA® 40 mg,

- soit en flacon pour usage pédiatrique d'HUMIRA® 40 mg/0,8 ml.

3) Posologie

L'adalimumab (Humira®) s'administre en injection SC.

Pathologie	Population pédiatrique et adolescents	Population adulte	Délai entre l'instauration du traitement et sa reconsidération
Arthrite juvénile idiopathique	<u>Enfants âgés de 2 à 12 ans :</u> 24 mg/m ² de Surf. C (sans dépasser 20 mg chez ceux de moins de 4 ans et 40 mg chez ceux de moins de 12 ans) <u>Enfants âgés de 13 ans et plus :</u> 40 mg toutes les 2 Sm	Pas d'AMM	
Arthrite liée à l'enthésite	Enfants de plus de 6 ans : 24 mg/m ² de Surf. C (sans dépasser 40 mg) toutes les 2 Sm		
Maladie de Crohn	<u>Enfants et adolescents de poids < 40kg :</u> 40 mg aux Sm S0 puis 20mg toutes les 2 Sm. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, 80 mg à Sm S0 (en 1 à 2 injections par jour) et 40 mg à Sm S2 <u>Enfants et adolescents de poids > 40kg :</u> 80 mg à Sm S0 puis 40 mg toutes les 2 Sm. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, 160 mg à Sm S0 (en 1 à 2 injections par jour) et 80 mg à Sm S2	80mg à Sm S0 puis 40 mg toutes les 2 Sm S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement : 160 mg à Sm S0 (en 2 à 4 injections par jour pendant 2 jours consécutifs) et 80 mg à Sm S2	12 Sm
Polyarthrite rhumatoïde	Pas d'AMM	40 mg toutes les 2 Sm	
Rhumatisme psoriasique			
Spondylarthrite ankylosante			
Spondylarthrite ankylosante sans signe radiographique			
Psoriasis en plaques			
Rectocolite hémorragique		160 mg à Sm S0, 80 mg à Sm S2 puis 40 mg toutes les 2 Sm	8 Sm

Tableau 7 : Recommandations des posologies d'Adalimumab (Humira®) chez les enfants, les adolescents et les adultes.

- Populations particulières :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans. Humira® n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux et hépatiques, il n'y a donc pas de recommandation concernant la posologie.

d) Certolizumab pegol (Cimzia®) (ou anticorps CDP-870)

1) Structure et demi-vie

Dans le but d'augmenter la demi-vie des anticorps monoclonaux, le développement de molécules pegylées a été entrepris. Le certolizumab pegol est composé d'un fragment Fab humanisé lié à deux molécules de polyéthylène glycol (PEG). Il s'administre par voie SC à la posologie de 400 mg (c'est-à-dire 2 injections de 200 mg) aux semaines S0, S2 et S4 puis de 200 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine S6. Il a une demi-vie d'environ 14 jours. (57)

2) AMM et indication

Il a obtenu une AMM française dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2009. Depuis, Cimzia® a eu une extension d'AMM dans le traitement de la spondyloarthrite axiale en octobre 2013 et une autre dans le rhumatisme psoriasique un mois plus tard.

Cimzia® est commercialisé sous forme de seringues pré-remplies de 1 ml accompagnées de tampons alcoolisés.

3) Posologie

- population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Cimzia® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

- population adulte :

Polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite axiale, rhumatisme psoriasique:

La dose recommandée de Cimzia® est de 400 mg administrée aux semaines S0, S2 et S4. Par la suite, il est recommandé d'administrer

-200 mg toutes les 2 semaines dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde,

-200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines dans le cas de la spondyloarthrite axiale,

-200 mg toutes les 2 semaines voire 400 mg toutes les 4 semaines après confirmation de la réponse clinique dans le cas du rhumatisme psoriasique.

Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, Cimzia® est utilisé en association au methothrexate.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement.

- Populations particulières :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans. Cimzia® n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux et hépatiques, il n'y a donc pas de recommandation concernant la posologie.

e) Golimumab (Simponi®) (ou anticorps CNTO-148)

1) Structure et demi-vie

Le golimumab est un anticorps monoclonal totalement humain de type IgG1k produit sur une lignée cellulaire d'hybridomes de souris, il est administré par voie SC à raison de 50 mg une fois par mois. Il a une demi-vie d'environ 12 jours. (56)

2) AMM et indication

Il a obtenu une AMM française dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante en 2009. Depuis, Simponi® a également eu une AMM dans le traitement de la rectocolite hémorragique en 2013.

Le golimumab existe en deux dosages sous deux formes. Il est commercialisé sous forme d'une solution injectable soit en seringue pré-remplie de 50 ou de 100 mg, soit en stylo pré-rempli de 50 ou de 100 mg.

3) Posologie

- population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Simponi® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

- population adulte :

Pathologie	Population adulte	Délai entre l'instauration du traitement et sa reconsidération
Polyarthrite rhumatoïde	50 mg une fois par mois à la même date, associé au methotrexate (jusque 150 mg chez les patients pesants plus de 100 kg)	14 semaines
Rhumatisme psoriasique	50 mg une fois par mois à la même date (jusque 100 mg chez les patients pesants plus de 80 kg)	
Spondylarthrite ankylosante		
Rectocolite hémorragique	200 mg à S0 Puis 100 mg à S2,	

Tableau 8 : Recommandations des posologies de Golimumab (Simponi®) chez les adultes.

- Populations particulières :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans. Simponi® n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux et hépatiques, il n'y a donc pas de recommandation concernant la posologie

II.2 - Oubli d'une dose

Cimzia® et Humira® : Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis de s'injecter les doses suivantes aux dates initialement prévues.

Enbrel® : Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent sauf si la prochaine dose est programmée le jour suivant

ou le jour même, auquel cas il ne faut pas administrer la dose oubliée. Les doses suivantes doivent être administrées aux jours habituels.

Simponi[®] : Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent. Si cette dose oubliée est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient s'injecte les doses suivantes aux dates initialement prévues. Si cette dose oubliée est administrée avec plus de 2 semaines de retard, un nouveau calendrier est établi avec les professionnels de santé afin de programmer les dates d'injections suivantes.

Remicade[®] : Si le patient oublie ou manque un rendez-vous, il doit prendre au plus vite un autre rendez-vous.

II.3 - Conservation et modalités d'administration

Les anti-TNF doivent être conservés au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) dans leur emballage et ne doivent pas être congelés.

Une demi-heure avant de réaliser l'injection, les médicaments doivent être sortis du réfrigérateur sans être secoués durant cette durée.

Une fois sortis du réfrigérateur, Enbrel[®] et Remicade[®] peuvent se conserver 4 semaines à température ambiante alors qu'Humira[®] se conserve 14 jours. Ils devront être jetés au delà de cette durée.

Les solutions doivent être limpides à légèrement opalescentes, incolores à légèrement jaunes et peuvent contenir quelques petites particules de protéines translucides ou blanches. Elles ne doivent pas être injectées si elles sont troubles, jaunies ou si elles contiennent des particules étrangères visibles.

Après avoir été formés à la technique d'injection SC et si leur médecin considère que cela est approprié, les patients traités par Cimzia[®], Humira[®] ou Simponi[®] peuvent s'injecter eux-mêmes les produits sous le couvert d'un suivi médical approprié.

Les médicaments s'injectent au milieu des cuisses, sur la partie haute et extérieure du bras et au niveau de l'abdomen sauf dans la zone d'environ 5 cm directement en-dessous du nombril. Ils ne doivent pas être administrés sur une cicatrice, une vergeture, ou sur une peau rouge, sensible, squameuse, rigide ou présentant un hématome.

Une fois l'injection réalisée, les déchets doivent être éliminés selon la réglementation en vigueur.

II.4 - Elimination des traitements et du matériel après utilisation

Tous les déchets piquants, coupants ou tranchants (PCT) qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique, doivent être collectés dans des mini-collecteurs PCT de couleur jaune afin de protéger les patients, le personnel de soins, les agents chargés de l'élimination des déchets et l'environnement. (58)

Ces emballages répondent à des normes de sécurité. Elles sont munies d'un système de fermeture temporaire qui permet entre chaque soin de garantir les conditions d'hygiène et de sécurité et de fermeture définitive qui doit être activé lorsque la limite de remplissage est atteinte, laquelle est signalée par un repère horizontal.

Le dispositif Cyclamed permet de collecter les médicaments à usage humain et n'est donc pas adapté à la collecte de déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI). Ces déchets ne doivent pas non plus être éliminés avec les ordures ménagères.

Depuis le 1^{er} juin 2013, toutes les pharmacies ont l'obligation de distribuer gratuitement les collecteurs aux patients qui présentent une ordonnance.

Le pharmacien et le personnel de mairie peut fournir la liste des points de collecte pour déposer les collecteurs. (59)

II.5 - Les effets indésirables

L'utilisation des anti-TNF présente un sérieux risque d'infections opportunistes. (13)
Les agents infectieux responsables d'infections opportunistes ne sont pas (ou très

peu) pathogènes chez les patients sains mais sont responsables d'infections chez ceux présentant un déficit immunitaire. (60)

Néanmoins d'autres facteurs peuvent aussi réduire l'immunité des patients et donc être en partie responsables d'infections opportunistes. Il s'agit notamment de la vieillesse, de la malnutrition, de la carence en oligo-éléments, du diabète, de l'alcoolisme et de la thérapie immunomodulatrice. (13)

a) Les infections liées à l'inhibition du TNF

Une infection opportuniste est une atteinte de l'organisme par un agent infectieux peu agressif chez un sujet sain mais pouvant provoquer une infection grave chez des patients présentant une altération des défenses immunitaires. (60)

Il existe différents facteurs qui prédisposent au risque d'infections chez les patients traités par anti-TNF : l'âge élevé, l'association à un traitement immunosuppresseur, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la corticothérapie à posologie élevée (>10 mg/jour), le diabète, l'emphysème, la lymphopénie, les maladies inflammatoires actives, la neutropénie, la pneumopathie infiltrante diffuse et le tabagisme. (61)

Mécanisme des déficits immunitaires sous anti-TNF

- différenciation et activation des macrophages

Le TNF augmente la capacité des macrophages à phagocyter, il stimule l'apoptose et il est nécessaire pour la formation et le maintien de granulomes.

Les anti-TNF augmentent donc la susceptibilité à l'infection par les agents pathogènes. (62)

- Neutropénies sous anti-TNF

Le TNF régule à la hausse la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8, ainsi que le GM-CSF impliqué dans la différenciation et la maturation leucocytaire des cellules souches médullaires.

Son blocage inhibe donc la différenciation des cellules souches. Trois cas de neutropénie induite par les anti-TNF ont été décrits et suggèrent que la neutropénie a été provoquée par la consommation périphérique accrue. (63)

Mais d'autres chercheurs pensent que la neutropénie est due à une augmentation de l'apoptose des polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet, il a été démontré que le TNF a un rôle complexe, en fonction de l'expression de médiateurs impliqués dans les voies de signalisation apoptotique, il augmente l'apoptose de certains neutrophiles alors qu'il prolonge la survie pour d'autres cellules de la même lignée. (63)

Voilà une synthèse des événements indésirables répertoriés chez des patients traités par anti-TNF. (44) (45) (64) (46) (47) (65) (48)

b) Les événements indésirables très fréquents et fréquents

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie et lymphopénie), anémie, leucocytoses, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose, pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, purpura thrombopénique idiopathique, anomalies morphologiques des globules blancs.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition :

(Ils sont principalement visibles chez les patients traités par Humira®), augmentation du taux de lipides, hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation.

- Affections psychiatriques :

Anxiété et troubles de l'humeur (y compris symptômes associés), tentative de suicide, délire, altération mentale.

- Affections du système nerveux :

Céphalées (incluant les migraines), anomalies sensorielles, neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements, convulsion, inflammation des nerfs crâniens, paresthésies (y compris hypoesthésie), compression des racines nerveuses, accident vasculaire cérébral, tremblements, altération de la coordination ou de l'équilibre, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré.

- Affections vasculaires :

Hypertension, hémorragie ou saignement (toute localisation), bouffées de chaleur, hématomes, hypercoagulabilité (incluant thrombophlébite, embolie pulmonaire), syncope, oedème (incluant oedème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématome, pétéchies), accident vasculaire cérébral, anévrisme aortique, occlusion vasculaire, thrombophlébite, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, télangiectasie.

- Affections gastro-intestinales :

Nausées, ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, douleurs abdominales, vomissements, sécheresse oropharyngée, odynophagie, pancréatite, perforation intestinale, dysphagie, hypermotilité, syndrome de Gougerot-Sjögren.

- Affections hépatobiliaires :

Hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques), hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie, cholélithiase, cholécystite et lithiase biliaire, stéatose hépatique, insuffisance hépatique.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Eruption, prurit, alopecie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmoplantaire pustuleux) et manifestations apparentées, angioedème, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, sueurs nocturnes, cicatrice, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal, exfoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement), frissons, syndrome pseudogrippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices, fistule (toute localisation).

- Certaines infections virales

Gastroentérite virale, herpès

c) Les événements indésirables peu fréquents et rares

- Affections cardiaques :

Cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations, péricardite, bloc auriculoventriculaire.

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :

Cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, cancer de la peau (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire), lésions précancéreuses (incluant leucoplasie orale, naevus mélanocytaire), lymphome, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome, tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané), tumeur gastro-intestinale, leucémie.

- Affections du système immunitaire :

Vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps, oedème angioneurotique, sarcoïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), anaphylaxie.

- Affections endocriniennes :

Affections de la thyroïde.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Déséquilibre électrolytique, dyslipidémie, troubles de l'appétit, modification du poids, hémossidérose.

- Affections oculaires :

Troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale, oedème périorbital, orgelet.

- Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Acouphènes, vertiges.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux, pneumopathie interstitielle, pneumonie.

- Affections musculosquelettiques et systémiques :

Troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique, myalgie, arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé.

- Affections du rein et des voies urinaires :

Insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux, néphropathie (incluant néphrite), nycturie, infection du tractus urinaire.

- Affections des organes de reproduction et du sein :

Troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires, troubles de la fonction sexuelle, troubles de la fonction érectile, vaginite.

- Investigations :

Élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation, troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé), hyperuricémie, auto-anticorps positifs, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase.

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :

Lésions cutanées, retard à la cicatrisation.

- Certaines infections virales

Cytomégalovirus, méningite virale

- Infections bactériennes

Parmi les infections bactériennes, les patients traités par anti-TNF ont un risque plus élevé d'avoir une tuberculose. Cette infection est causée par *Mycobacterium*

tuberculosis et se manifeste par une toux, de la fatigue, de la fièvre, une anorexie, une perte d'appétit, des sueurs nocturnes et des frissons.

Ce risque élevé d'infection fait l'objet de recommandations officielles sur la prévention et la prise en charge de la tuberculose survenant chez les patients.

Par ailleurs, ces patients peuvent aussi développer des infections à *Clostridium difficile*, à *Streptococcus pneumoniae*, à *Legionella pneumophila*, à *Listeria monocytogenes*, à *Salmonella enteridis* et à *nocardia spp.* (13) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73)

II.6 - Les contre-indications

	Remicade®	Enbrel®	Humira®	Simponi®	Cimzia®
Absence de contraception féminine efficace	x	x	D	x	x
Allaitement	x	x	x	x	x
Enfant de moins de 2 ans		x	D		
Enfant de moins de 6 ans	x				
Enfant de moins de 18 ans				D	D
Grossesse	D	D	D	D	D
Hépatite alcoolique modérée à sévère		x			
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients	x	x	x	x	x
Infection sévère	x	x	x	x	x
Insuffisance cardiaque stade III ou IV	x		x	x	x
Intolérance au Fructose				D	
Septicémie ou risque de septicémie		x			
Tuberculose active	x		x	x	x

Tableau 9 : Tableau indiquant les contre-indications

et les précautions d'emploi des anti-TNF. (6) (74) (75)

X : médicament contre-indiqué, D : médicament déconseillé

PARTIE B : LES INFECTIONS PARASITAIRES

Le risque infectieux est bien connu au cours des traitements par anti-TNF. Si les infections bactériennes et virales sont les plus fréquemment rencontrées, le risque parasitaire et fongique ne doit pas être oublié.

Dans cette partie, nous aborderons les infections parasitaires rapportées au cours de traitement par anti-TNF.

La plupart des infections parasitaires observées sous anti-TNF sont dues à des parasites dits opportunistes, qui seront détaillés ci-dessous.

I - LA TOXOPLASMOSE

I.1 - Classification du parasite

La toxoplasmose est une zoonose parasitaire. *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) est une espèce qui appartient au sous-règne des *Protistes*, à l'embranchement des *Apicomplexa*, à la classe des Sporozoaires (*Sporozoa*), à la sous-classe des Coccidies (*Coccidia*), à l'ordre des *Eucoccidies*, à la famille des *Sarcocystidae* et au genre *toxoplasma*. (76)

I.2 - Epidémiologie

La toxoplasmose est souvent asymptomatique chez le sujet immunocompétent. La plupart des cas de toxoplasmose qui apparaissent chez les patients traités par anti-TNF sont dus à une réactivation d'une infection acquise antérieurement. (77) (78)

La toxoplasmose a une incidence de 1 à 2 cas pour 100 000 patients traités par anti-TNF. (79)

I.3 - Formes évolutives

Le parasite se présente sous trois stades infectieux en fonction du terrain sur lequel il survient. Le tachyzoïte, autrefois appelé trophozoïte, est une forme végétative intracellulaire obligatoire qui peut parasiter tous les types cellulaires. Le tachyzoïte se multiplie rapidement. Il se distingue par sa forme en arc (ou en croissant), il présente une extrémité arrondie au pôle postérieur près de laquelle se situe le noyau. Son

appareil de pénétration, le complexe apical, se situe à l'extrémité antérieure et il est plus effilé. Cette forme est rapidement détruite par l'acide chlorhydrique gastrique. (77)
(80)

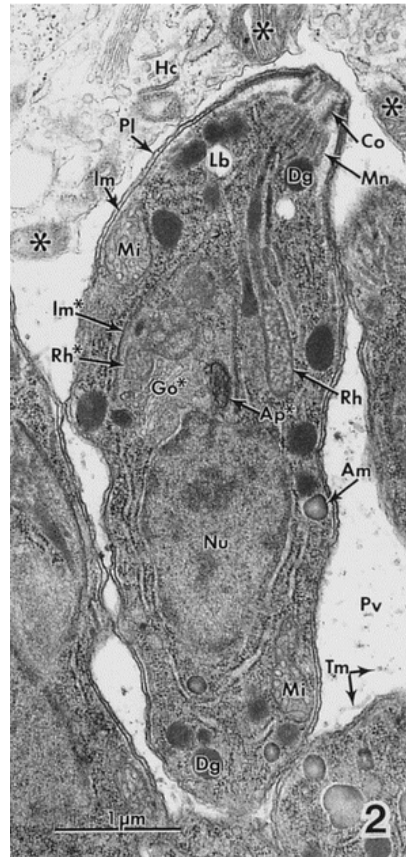


Figure 4 : Tachyzoïte de la souche *Toxoplasma gondii* présent dans une cellule péritonéale de souris, vue au microscope électronique. (81)

Am : Amylopectine, *Ap* : plaste, *Allez* : Appareil de Golgi, *Co* : Conoïde, *Dg* : Granule dense, *Go* : appareil de Golgi, *Hc* : Cytoplasme de la cellule hôte, *Lm* : Complexe membranaire, *Mi* : Mitochondrie, *Mn* : Micronème, *Nu* : Noyau, *Pl* : Plasmalemme, *Pv* : vacuole parasitophore, *Rh* : Rhoptries labyrinthiques, *Tm* : Réseau de membrane tubulo-vésiculaire

Le bradyzoïte correspond à un enkystement des tachyzoïtes. C'est une forme de latence, il a un métabolisme ralenti. Les bradyzoïtes sont regroupés par centaines à l'intérieur des kystes sphériques qui se situent principalement dans les cellules musculaires, rétiniennes, gliales et nerveuses. Les kystes présents dans la viande peuvent rester infectieux après 3 semaines à 4°C et 3 jours à 20°C. (77)

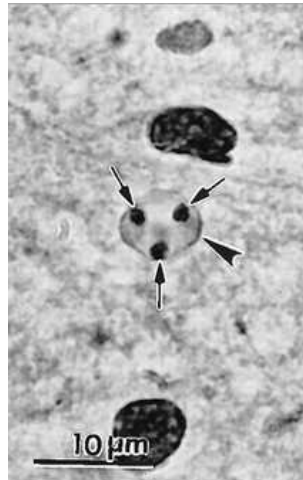


Figure 5 : Trois bradyzoïtes (flèches) présents dans un kyste du cerveau d'une souris. (82)
 Vue au microscope après imprégnation à l'argent

Le sporozoïte est présent dans les oocystes et résulte de la reproduction sexuée du parasite dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif (HD). Les oocystes mesurent en moyenne 10 à 12 µm et renferment à maturité deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes. Ils sont très résistants dans le milieu extérieur. En effet, ils peuvent rester viables plus d'un an dans un environnement humide et ils sont résistants aux désinfectants, notamment à l'eau de javel. (77)

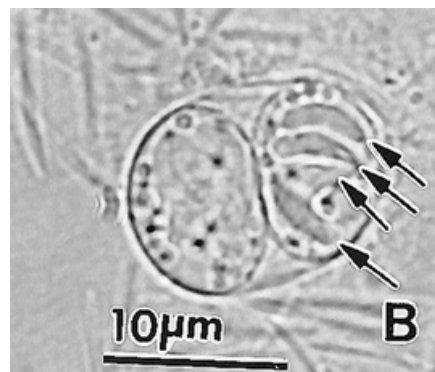


Figure 6 : Quatre sporozoïtes (flèches) présents dans l'un des 2 sporocystes contenus dans un oocyste. (82)

I.4 - Cycle

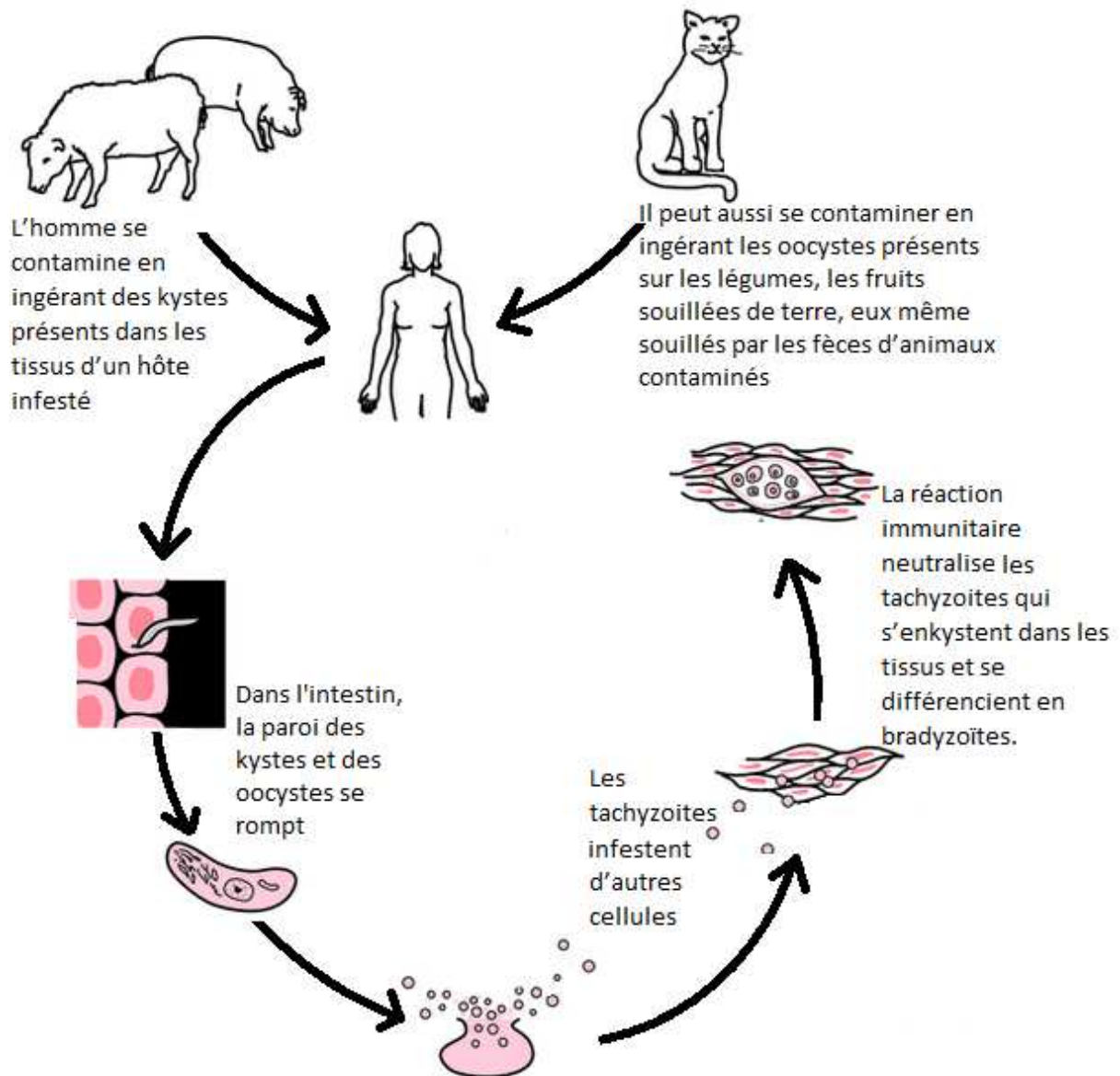


Figure 7 : Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii*. (83)

Son cycle est hétéroxène : *T. gondii* a pour hôte définitif le chat ou un félinid sauvage et pour hôte intermédiaire (HI) un mammifère ou un oiseau.

Le cycle chez l'hôte définitif

Les HI sont des proies pour les félinidés qui ingèrent ainsi les kystes. La contamination peut également se faire en ingérant des végétaux souillés d'oocystes.

Dans l'intestin de l'HD, les kystes libèrent les bradyzoïtes et les oocystes libèrent les sporozoïtes. Les bradyzoïtes et les sporozoïtes vont subir une multiplication asexuée (ou schizogonie) suivie d'une transformation sexuée (ou gamogonie). La gamogonie va conduire à la formation de gamètes mâles et femelles qui, une fois fécondés,

aboutissent à la formation d'oocystes. Ces derniers sont excrétés pendant environ 2 semaines via les fèces des félidés mais ne sont infestants qu'1 à 5 jours après leur élimination dans le milieu extérieur. Ils peuvent survivre pendant plus d'une année dans le sol avant d'infecter un nouvel hôte. (77)

Le cycle chez l'hôte intermédiaire

L'hôte intermédiaire se contamine soit par ingestion des kystes présents dans la chair des animaux, soit par ingestion des oocystes provenant d'aliments souillés de terre, elle-même souillée par des fèces contaminées de félidés. Dans leur intestin, sous l'action des sucs digestifs, les kystes et les oocystes libèrent les tachyzoïtes qui pénètrent dans les cellules intestinales et se disséminent dans tous les organes par voie sanguine et lymphatique. Ces formes parasitaires vont principalement pénétrer dans les cellules musculaires et celles du cerveau. (77)

L'homme se contamine soit par ingestion de viandes contaminées insuffisamment cuites, fumées ou saumurées, soit par consommation d'eau de boisson contaminée, de fruits et légumes crus souillés mal lavés ou soit par contact direct à partir des fèces de chat infecté. (77)

I.5 - Clinique

Du fait de l'immunosuppression, chez certains patients traités par anti-TNF, les bradyzoïtes contenus dans les kystes se transforment rapidement en tachyzoïtes qui vont se multiplier dans les cellules voisines entraînant une destruction tissulaire locale avec des lésions inflammatoires et une nécrose. Les tachyzoïtes peuvent également se disséminer par voie sanguine vers d'autres organes. Les atteintes pulmonaire, cérébrale et oculaire constituent des formes graves de toxoplasmose disséminée. (77) Plus rarement, il peut également s'agir d'une primo-infection due à une contamination par voie orale. (77)

- La toxoplasmose disséminée se présente, au début, sous la forme d'une fièvre isolée puis le patient présente une altération de l'état général et des atteintes viscérales multiples. (84)

- La toxoplasmose cérébrale se traduit par des troubles de la conscience et/ou une épilepsie généralisée. (84)
- La toxoplasmose oculaire est uni- ou bilatérale et se traduit par des douleurs, une photophobie, une baisse de l'acuité visuelle, une vision floue ou un scotome. (79) (84)
- La toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie interstitielle diffuse. (84)

Les autres localisations isolées sont beaucoup plus rares. (84)

Toxoplasmose et anti-TNF

Une patiente de 36 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par infliximab a présenté une réactivation de la toxoplasmose et a développé une toxoplasmose cérébrale peu de temps après avoir reçu une augmentation de dose de Remicade®. (85)

Une femme de 40 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde a présenté une chorioretinite toxoplasmique 4 semaines après avoir débuté le traitement par étanercept. (86)

Un homme de 43 ans traité pour une polyarthrite rhumatoïde a développé une chorioretinite toxoplasmique 3 mois après avoir commencé un traitement par infliximab. (86)

Cependant, une étude réalisée au Brésil a démontré que les patients traités par anti-TNF n'avaient pas particulièrement un risque accru de développer une toxoplasmose rétinienne. (87)

I.6 - Diagnostic

Devant toute symptomatologie neurologique, la réalisation d'une polymérase chain reaction (PCR), d'une imagerie cérébrale de type imagerie par résonance magnétique (IRM) ou de type tomodensitométrie (TDM) permet de confirmer le diagnostic. (80)

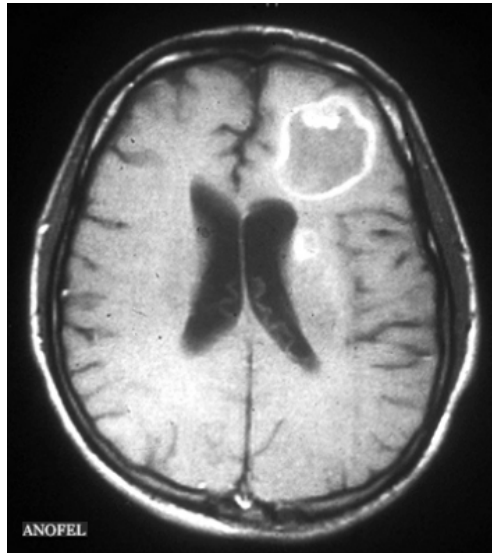


Figure 8 : Aspect de la toxoplasmose cérébrale en imagerie par résonance magnétique. Abcès unique (parfois multiples) entouré d'un halo d'œdème périphérique. (84)

Devant une suspicion d'atteinte pulmonaire,

- le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) permet de mettre en évidence le parasite : l'anatomopathologiste reconnaîtra les trophozoïtes à l'état frais ou après une coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG). (88)
- la radiographie pulmonaire peut aussi être réalisée : elle aura un aspect de pneumopathie interstitielle posant des problèmes de diagnostic différentiel avec la pneumocystose. (80)

Pour diagnostiquer une toxoplasmose oculaire, la réalisation d'un fond d'œil, d'un examen à la lampe à fente ou d'une PCR de l'humeur aqueuse permettra de rechercher et de mettre en évidence une atteinte oculaire. (80)

L'acide désoxyribonucléique (ADN) toxoplasmique peut être mis en évidence sur tous les types de prélèvements. Elle consiste à vérifier la spécificité des produits d'amplifications obtenus à partir de l'extraction de l'ADN par hybridation avec une sonde marquée. (76)

Un dépistage sérologique initial et une prophylaxie primaire sont recommandés chez les patients immunodéprimés connus pour une infection toxoplasmique sérologique ancienne. Le sérodiagnostic est effectué sur du sérum. (80)

I.7 - Le traitement

Le traitement de première intention repose sur l'association de la sulfadiazine (Adiazine®) et de la pyriméthamine (Malocide®), respectivement aux doses de 4-6 g/j et de 50 mg/j. (89)

La prescription d'acide folinique à la dose de 25 mg/j permet de prévenir les effets indésirables hématologiques, principalement dus à la pyriméthamine. Les patients doivent également avoir une bonne hydratation avec alcalinisation. (80)

En cas d'atteinte cérébrale, l'association de triméthoprim et de sulfaméthoxazole respectivement aux doses de 10 mg/kg/j et de 50 mg/kg/j (soit 4 comprimés à 160 mg/800 mg chez un adulte de poids standard) semble aussi efficace que l'association sulfadiazine-pyriméthamine. (80) (84)

En cas d'intolérance, les alternatives reposent sur la clindamycine (Dalacine® 2,4 g/j) et l'hydroxynaphtoquinone (Atovaquone®). (80)

Le traitement d'attaque est maintenu pendant 3 à 6 semaines. Puis, tant que dure l'immunodépression, un traitement d'entretien, utilisant les mêmes molécules souvent à demi-dose, est nécessaire pour prévenir les rechutes. (84)

I.8 - Moyens de prévention

Chez les sujets non immunisés, la prévention repose sur les mesures hygiéno-diététiques. (80)

Ces mesures hygiéno-diététiques reposent sur

- la consommation de viande bien cuite,
- la consommation de fruits et légumes parfaitement lavés (lavage à grande eau) ou pelés ou cuits,
- la consommation d'aliments congelés au minimum 3 jours à -20°C,
- le lavage des mains après avoir manipulé de la terre ou avoir jardiné, avant chaque repas et au cours de la préparation des repas,
- le port des gants pour jardiner et éventuellement lors de la manipulation de viande, de fruits ou de légumes,
- le lavage des ustensiles de cuisine et du plan de travail avec un savon, un détergent ou à grande eau,
- en dehors du domicile, ne consommer que de la viande bien cuite, des légumes cuits et éviter les crudités.

- des précautions à prendre vis-à-vis du chat : le patient doit éviter de manipuler la litière du chat, il doit éviter le contact avec les excréments et la litière doit être nettoyée quotidiennement à l'eau bouillante. (84)

Néanmoins, les chats d'appartement ne sortant pas et se nourrissant uniquement de croquettes et d'aliments en conserve ne présentent aucun risque pour le patient car ils ne sont pas porteurs du parasite. (90)

II - LA STRONGYLOIDOSE OU ANGUILLULOSE

II.1 - Classification du parasite

Chez l'homme, la strongyloïdose ou anguillulose est une parasitose intestinale due à *Strongyloides stercoralis* et *Strongyloides fuelleborni*. Ces espèces appartiennent à l'embranchement des Nématelminthes, à la classe des Nématodes, à l'ordre des Rhabditidés et à la super famille des Rhabdiatoidea. Ces nématodes sont dits aphasmiens, ils ne possèdent pas un phasme qui est un organe sensoriel situé en position caudale.

En France, l'espèce *Strongyloides stercoralis* est plus répandue que l'espèce *Strongyloides fuelleborni*. (91)

II.2 - Epidémiologie

Pour réaliser son cycle, *Strongyloides stercoralis* a besoin d'humidité (> 60 %) et de chaleur (> 16 à 20 °C). L'anguillulose touche d'avantage les pays tropicaux et subtropicaux : l'Afrique Noire, les Antilles, l'Amérique Centrale et du Sud et l'Asie du Sud-Est. Elle atteint également le Sud et l'Est de l'Europe : Italie, Espagne, Portugal Roumanie, Hongrie, Bulgarie, Tchécoslovaquie et Pologne. (92)

En France, la majorité des cas d'anguillulose est importée de l'immigration ou du tourisme. (79) (92) (93)

II.3 - Formes évolutives

Le parasite se présente sous trois formes de développement : l'adulte, la larve rhabditoïde et la larve strongyloïde.

Les anguillules adultes possèdent un double renflement œsophagien. Les femelles parthénogénétiques vivent dans la muqueuse intestinale au niveau du duodénum et du jéjunum et mesurent environ 2 mm de longueur, elles ont une queue modérément effilée. Les adultes mâles ont une extrémité postérieure recourbée en crochets avec deux spicules copulateurs. (91) (92)



Figure 9 : Femelle adulte libre de *Strongyloides stercoralis*. (91)
(Longueur du trait = 50 μm)

Les larves rhabditoïdes sont caractérisées par un double renflement œsophagien et une extrémité postérieure modérément effilée. Elles se trouvent dans les selles et mesurent 250 à 300 μm de long et 15 μm de large. (92)



Figure 10 : Larve rhabditoïde de *Strongyloides stercoralis*. (91)
(Longueur du trait = 50 μm)

Les larves strongyloïdes sont infectantes, elles ne présentent qu'un seul renflement œsophagien de forme cylindrique, occupant la moitié de la longueur du corps et une queue tronquée bifide. Elles mesurent 500 à 600 μm de long et 15 à 18 μm de large. (92)

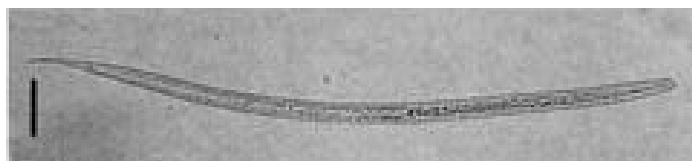


Figure 11 : Larve strongyloïde infectante L3 de *Strongyloides stercoralis*. (91)
(Longueur du trait = 50 μm)

Certaines larves rhabditoïdes émises dans les selles (ou dans le milieu extérieur) se transforment en adultes libres mâles et femelles qui s'accouplent. Des œufs éclosent et donnent naissance à des larves rhabditoïdes qui se transforment par la suite en larves L3 strongyloïdes infestantes. (91)

D'autres larves rhabditoïdes émises se transforment en 24 à 48 heures en larves L3 infestantes qui pourront traverser la peau de l'homme et donner des femelles parasites dans l'intestin. (91)

La larve L3 strongyloïde pénètre à travers la peau et, par le système lymphatique et la circulation sanguine, arrive dans le cœur droit puis les poumons. Elle remonte ensuite les voies aériennes par les bronches et la trachée pour être déglutie. Elle franchie le pylore et mue pour devenir une femelle parthénogénétique dans l'intestin grêle, où elle s'enfonce dans la muqueuse duodénale et commence à pondre 1 mois après l'infestation des œufs. Effectivement, en l'absence de mâle, il y a une autoreproduction de l'espèce à partir d'un œuf non fécondé.

II.5 - Clinique

La symptomatologie est variable selon les populations étudiées.

Comme pour tout risque d'immunosuppression, les patients traités par anti-TNF peuvent développer une anguillulose maligne. C'est une forme disséminée qui est mortelle. Elle est due à un emballement du cycle de réinfestation endogène. (94)

Plus de 50 000 parasites adultes sont retrouvés dans l'intestin. Des femelles adultes, des œufs et des larves L1 sont retrouvées en dehors du tube digestif. Enfin, des larves L3 sont retrouvées en abondance dans tous les organes : côlon, foie, poumons, rein et système nerveux central. (91) (95)

Cliniquement, l'anguillulose maligne associe des troubles digestifs (diarrhée, vomissement, douleurs abdominales), des complications intestinales (jéjunite nécrosante, colite ulcéreuse, hémorragie digestive, péritonite), des manifestations pulmonaires (toux, dyspnée, hémoptysies, abcès pulmonaire, détresse respiratoire aiguë) et des manifestations neurologiques (abcès cérébraux, méningite purulente). (91)

On peut également observer une septicémie, une infection urinaire, des pétéchies, un purpura vasculaire, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un choc

hypovolémique, des pancytopénies et des complications hépatovésiculaires avec ictère par obstruction et granulomes hépatiques. (96)

Le bilan sanguin peut orienter le diagnostic, les patients présentent fréquemment une hyperéosinophilie qui peut s'accompagner d'une hypoalbuminémie et d'une anémie. (91)

Strongyloïdose et anti-TNF

Cependant le nombre de cas décrits d'anguillulose disséminée sous traitement anti-TNF est très faible.

Un patient de 56 ans souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde a développé une strongyloïdose environ 4 semaines après le début du traitement par étanercept.(97)

II.6 - Diagnostic

Les formes malignes sont diagnostiquées

- classiquement par la mise en évidence de larves dans les selles. (98) La méthode de Baermann est la technique de référence pour le diagnostic de la strongyloïdose, elle met à profit les propriétés d'hygrotopisme et de thermotropisme des larves d'anguillule. Elles sont attirées par l'eau tiède et c'est ainsi qu'elles se concentrent dans un petit volume d'eau, elles sont ensuite récoltées puis analysées plus facilement au microscope. (92)

- parfois par la mise en évidence de larves L3 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), un liquide d'ascite, un épanchement pleural, le liquide gastrique, les urines, un prélèvement de crachats ou de LBA. (91) (98)



Figure 13 : Larve d'anguillule dans un prélèvement de LBA. (98)

Des larves peuvent également être découvertes à l'occasion de ponctions pleurales, péritonéales ou lombaires. (99)

- la mise en évidence de larves dans tous les organes, notamment dans le cœur, le poumon, le foie et le cerveau, (99)
- la mise en évidence d'œufs, d'adultes ou de larves dans le liquide d'aspiration duodénal ou jéjunal, (92)
- une radiographie pulmonaire montrant la présence d'infiltrations pulmonaires diffuses avec ou sans épanchement pleural ou de cavités pulmonaires abcédées ou non, (92)
- des coupes histologiques montrant des lésions inflammatoires, des adénites méésentériques, des ulcérations coliques, des hémorragies ou des foyers infectieux pulmonaires. (92)

II.7 - Le traitement

Le traitement antiparasitaire est basé sur l'ivermectine (Stromectol®) 200 µg/kg par jour pendant 2 jours (J1-J2), renouvelé deux semaines plus tard (J15-J16). (94)

L'albendazole (Zentel®) peut être prescrit en cure à la dose de 16 mg/kg/j durant 3 jours chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans. Il est contre indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes.(91)

Dans le cas de formes graves de strongyloïdose, des études rapportent le succès de l'ivermectine délivrée par voie parentérale. Cette forme n'est commercialisée qu'en médecine vétérinaire. Peu d'effets secondaires ont été rapportés chez les patients qui ont reçu des produits d'origine vétérinaire. D'autres auteurs ont prouvés l'efficacité de l'ivermectine en préparation rectale dans les syndromes d'hyperinfections compliquées d'iléus intestinal. (98)

La présence d'une anguillulose maligne nécessite de renforcer les doses d'antiparasitaires et d'éventuellement de les associer. Sa gravité impose également de prendre en charge les complications infectieuses et chirurgicales et d'arrêter toute corticothérapie. (100)

II.8 - Moyens de prévention

En cas de voyage des patients traités par anti-TNF, il est important de leur préciser d'éviter le contact de la peau nue avec l'eau et la terre, de marcher pied nus sur les plages, de s'allonger à même le sable, de laisser sécher le linge à l'extérieur ou sur le

sol, de se baigner en eau douce dans certaines régions tropicales. Il leur est, au contraire, conseillé de porter des chaussures fermées sur les sols boueux ou humides. (101)

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF, comme avant toute instauration de traitement immunosupresseur, il serait utile de s'assurer que le patient n'ait pas séjourné en zone endémique et qu'il ne présente pas une hyperéosinophilie sanguine ou des symptômes évocateurs d'anguillulose. Dans le cas contraire, il faudra rechercher l'helminthiase en réalisant des examens parasitologiques des selles. (91)

III - LA LEISHMANIOSE

III.1 - Classification du parasite

La leishmaniose est une infection due à un protiste flagellé du genre *Leishmania*. Ce genre *Leishmania* comprend une trentaine d'espèces qui, selon leur tropisme, peuvent induire chez l'homme des leishmanioses cutanées (LC), viscérales (LV) ou cutanéomuqueuse (LCM). Les *Leishmania* appartiennent à l'ordre des Kinétoplastidés et à la famille des Trypanosomatidés. (102)

En France, *L. infantum* est l'espèce incriminée dans la LV. Elle a un tropisme habituellement viscérotrope. (103) (104)

III.2 - Epidémiologie

Environ 100 cas de leishmaniose (toute origine confondue) sont rapportés chaque année en France. Il y a cinq foyers (Cévennes, Corse, Côte d'Azur, Provence et Pyrénées Orientales), tous situés dans le bassin méditerranéen. (105)

Le principal réservoir de LV en France est le chien. (106)

Des cas de leishmanioses cutanées et viscérales ont été décrits chez des patients français traités par anti-TNF. (79) (107) (108)

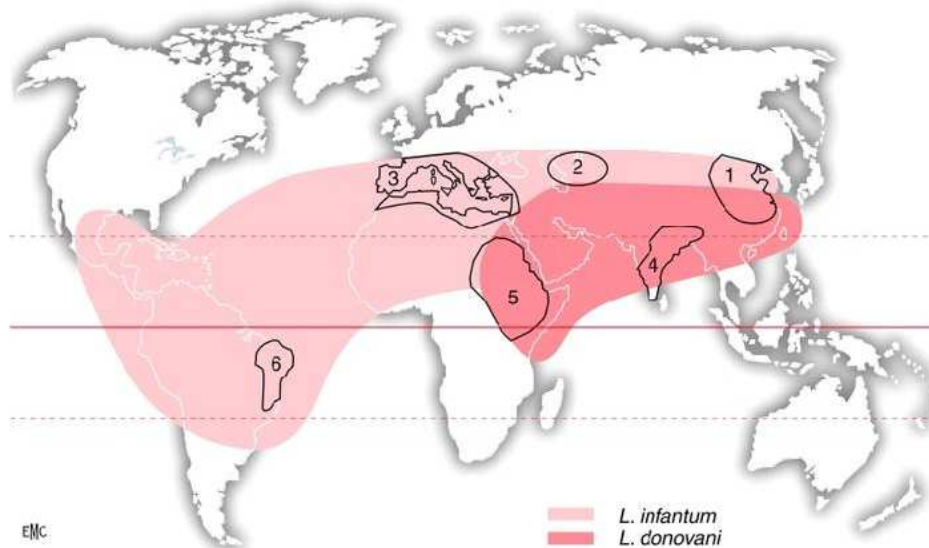


Figure 14 : Distribution géographique des *Leishmania* responsables de leishmaniose viscérale (*L. infantum*, *L. donovani*) et localisation des principaux foyers d'endémie : foyers chinois (1), centre-asiatique (2), méditerranéen (3), indien (4), est-africain (5) et nord-est brésilien (6). (109)

III.3 - Formes évolutives

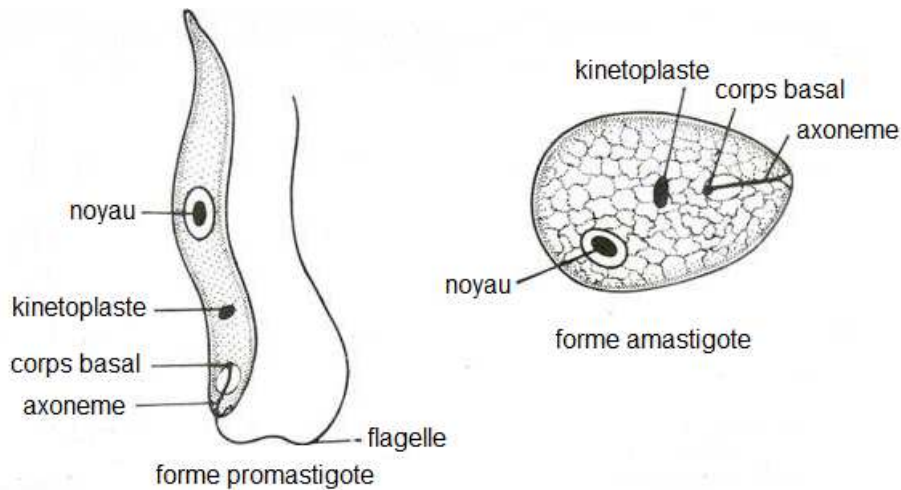


Figure 15 : Schéma des formes promastigotes et amastigotes de *Leishmania donovani*. (110)

La forme amastigote est un petit corpuscule arrondi ou ovalaire de 2 à 6 μm de diamètre, possédant un noyau, un kinétoplaste et une ébauche de flagelle. Cette forme est située à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononucléés des vertébrés. (109)

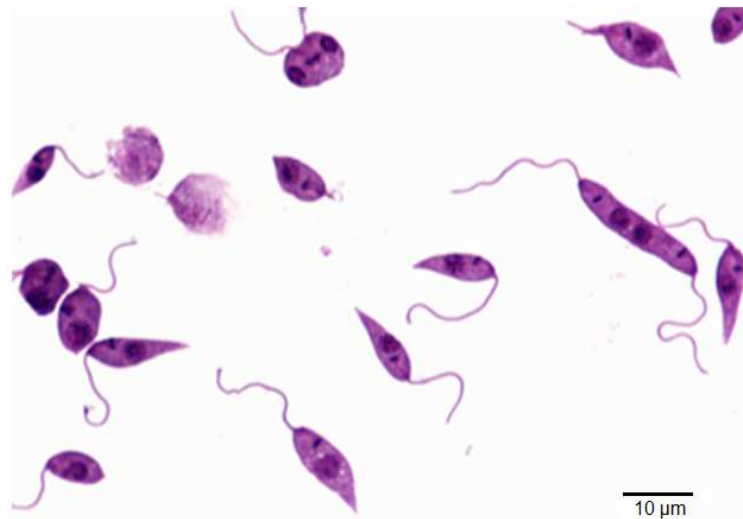


Figure 16 : Photographie au microscope de formes promastigotes de *Leishmania* obtenues en culture (x100). (111)

La forme promastigote est un organisme allongé mesurant 10 à 25 μm de longueur avec un noyau central, un kinétoplaste et un long flagelle libre situés en position antérieure. Ce stade est présent dans le tube digestif du phlébotome vecteur.

III.4 - Cycle

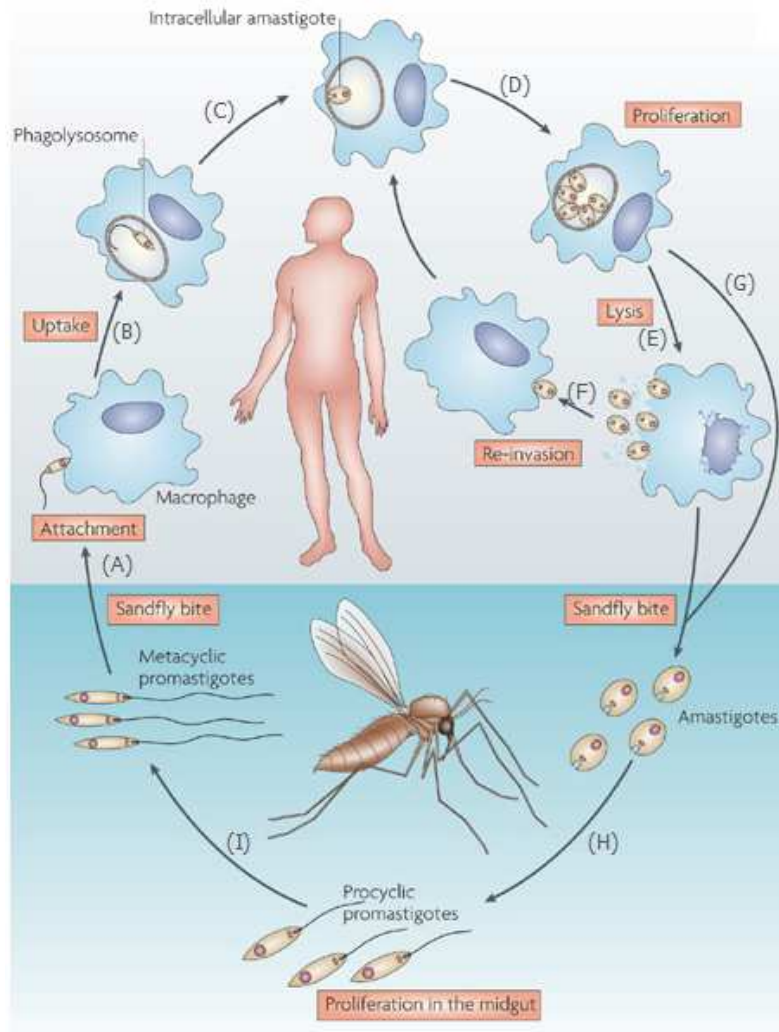


Figure 17 : Cycle évolutif de *Leishmania*. (112)

La Leishmaniose est transmise par la pique de phlébotomes femelles qui inoculent, au cours de leur repas sanguin, le parasite sous forme promastigote dans la peau (A). Ces promastigotes sont phagocytés par les cellules dendritiques et les macrophages (B) et se transforment aussitôt en amastigotes (dépourvus de flagelle) (C).

Les amastigotes se multiplient (D), détruisent la cellule hôte (E) et infectent aussitôt de nouvelles cellules phagocytaires (F).

Lorsqu'un phlébotome femelle pique un mammifère malade, il ingère les formes amastigotes intracellulaires (G).

Elles se transforment en promastigotes dans le tube digestif de l'insecte (H).

Ces promastigotes se multiplient, s'attachent à l'épithélium intestinal et migrent vers la partie antérieure du tube digestif de l'insecte où a lieu leur transformation en promastigotes métacycliques infectants (I) qui sont régurgités lors d'un nouveau repas sanguin (A).

La leishmaniose est transmise à l'homme par régurgitation de leishmanies sous formes promastigotes métacycliques lors du repas sanguin des phlébotomes femelles. Ces promastigotes sont phagocytés par des cellules hôtes (monocytes, PNN, cellules

dendritiques mais principalement par les macrophages) et il se forme un phagolysosome. (113)

Dans les phagocytes mononucléés, les promastigotes se transforment en formes amastigotes. Ces dernières se multiplient jusqu'à la lyse de la cellule hôte. Les amastigotes libérés infectent de nouvelles cellules phagocytaires et peuvent migrer vers des tissus. *L. infantum* a un tropisme pour les organes profonds. (109)

Lors du repas sanguin, les phlébotomes s'infectent en ingérant les amastigotes. Ces derniers se transforment en promastigotes dans le tube digestif de l'insecte. (114)

Lors du repas suivant du phlébotome, un nouvel hôte sera infecté. L'activité des phlébotomes femelles est maximale à la tombée du jour. (108) (114)

III.5 - Clinique

La LV se révèle généralement après une durée d'incubation de 3 à 6 mois. (106)

Elle se manifeste souvent par une triade de symptômes associant une fièvre irrégulière parfois qualifiée de « fièvre folle », une pancytopénie quasi permanente et une hépatosplénomégalie. Le patient peut également présenter une pâleur cutanéomuqueuse témoignant de l'anémie, une splénomégalie pouvant se compléter d'une altération de l'état général (amaigrissement, asthénie, diarrhée, toux sèche...) et une adénopathie. (106) (108) (115)

L. infantum est plus rarement impliquée dans les formes de LC localisée. Celle-ci survient souvent après une incubation de 1 à 4 mois. (106)

La lésion rencontrée est souvent ulcérée, elle est bordée d'un bourrelet périphérique congestif en relief et recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse assez facile à arracher. Elle est parfois qualifiée de « forme humide ». (106)

Dans de rares cas, elle se présente sous forme de squames blanchâtres : c'est la « forme sèche ». (106)

Leishmaniose et anti-TNF

Une patiente vivant dans les Pyrénées Orientales et suivie pour une arthrite juvénile idiopathique a d'abord été traitée par Enbrel® puis par Remicade®. Au décours de sa 7^{ème} cure d'infliximab, elle a développé une LV. (116) (118)

Une femme de 53 ans vivant dans la région des Cévennes était traitée par infliximab pour une polyarthrite rhumatoïde. Elle a présenté une LV après avoir reçu sa neuvième dose d'infliximab. (117)

Une Italienne de 69 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde a présenté une LV 25 mois après avoir débuté son traitement par adalimumab. Elle était cependant également traitée par methotrexate depuis longtemps. (117)

III.6 - Diagnostic

L'examen direct au microscope des biopsies d'organes (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques...) met en évidence le parasite sous forme amastigote, typiquement au sein de cellules phagocytaires. Le parasite, de petite taille (2 à 5 µm), est caractérisé par la présence simultanée du noyau rond ou ovalaire et du kinétoplaste punctiforme ou bacilliforme (forme allongée). (108)

L'examen direct est possible après coloration d'un prélèvement de moelle osseuse au MGG ou après leuco-cytocentrifugation d'un prélèvement de sang périphérique. Cette méthode a une sensibilité plus grande chez l'immunodéprimé. (108)

La culture sur milieux spécifiques (milieu NNN ou Nicolle-Novy-McNeal, milieu de Schneider) permet d'une part, l'obtention des formes promastigotes et, d'autre part, de typer les souches par identification isoenzymatique. Cependant la culture nécessite une incubation à 24-26°C, elle est lente et demande 4 à 6 semaines avant d'être déclarée négative. (119) (120)

Les techniques de biologie moléculaire sont basées sur la détection et l'analyse des acides nucléiques parasitaires dans tout type d'échantillon (sang, moelle osseuse, foie, rate, peau...). La technique par PCR est réservée à des laboratoires spécialisés. Elle apporte un gain de sensibilité et une spécificité proche de 100%. De plus, elle permet un diagnostic rapide et un typage moléculaire des souches. (106)

Les différentes techniques sérologiques utilisées présentent une très bonne spécificité pour le diagnostic des LV. L'immunofluorescence indirecte sur promastigotes en culture est de plus en plus délaissée pour les méthodes enzyme linked immuno

sorbent assay (*ELISA*) dont la spécificité et la sensibilité varient beaucoup selon les antigènes utilisés. La technique de confirmation par immuno-empreinte ou Western-Blot est très sensible et très spécifique mais n'est pratiquée que dans quelques laboratoires spécialisés. (108)

La positivité d'un test d'intradermoréaction, basé sur l'hypersensibilité retardée, permet le diagnostic d'une LV. Elle repose sur l'injection intradermique d'une suspension de promastigotes tués par la chaleur et le phénol. La positivité du test se visualise par une papule d'au moins 5 mm de diamètre à la 48^{ème} ou à la 72^{ème} heure. Cette méthode est surtout utilisée pour les études épidémiologiques. (120) (121)

La LV associe des signes cliniques à une pancytopénie, un syndrome inflammatoire et une hypergammaglobulinémie polyclonale. L'examen hématologique peut donc orienter le diagnostic. (108)

Dans le cas d'une LC, le prélèvement est souvent réalisé au niveau du bourrelet inflammatoire car il contient de nombreux parasites.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des formes amastigotes à partir du prélèvement tégumentaire. La technique de PCR peut également être utilisée pour confirmer le diagnostic et a l'avantage de typer la souche plus rapidement que la technique d'électrophorèse isoenzymatique. L'intradermoréaction est positive. En revanche, les méthodes sérologiques n'ont pas d'intérêt. (106)

III.7 - Le traitement

En France, l'amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) demeure le traitement de première intention chez les patients immunodéprimés atteints d'une LV. Le schéma thérapeutique chez l'immunodéprimé comprend 10 injections quotidiennes de 3 à 4 mg/kg. Le produit fait également l'objet d'essais de chimioprophylaxie secondaire. (109) (114)

L'amphotéricine B existe également sous forme « standard ». Elle est commercialisée sous le nom de fungizone[®] et représente un antileishmanien puissant utilisé dans le traitement de toutes les formes de leishmanioses. Il s'utilise seulement en perfusion IV lente (6 à 8 heures) et s'administre un jour sur deux. Le traitement est institué

à doses progressives pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg/j. Cette forme est soumise à une prescription hospitalière. (122)

Pour éviter les signes d'intolérance, on associe des antihistaminiques injectables ou des corticoïdes. Des guérisons peuvent s'obtenir à partir d'une dose totale de Fungizone® de 1 g, mais elles nécessitent souvent de dépasser les 2 g. A fortes doses, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose. (109)

Le traitement historique est l'antimoine pentavalent. Actuellement, seul l'antimoniote de N-méthylglucamine (Glucantime®) est commercialisé en France. Sa teneur en antimoine est de 8,5 %. (85 mg/mL).

Toutefois, son utilisation est associée à des problèmes d'intolérance (stibio-intolérance et stibio-intoxication) et à l'apparition de résistance.

Les signes de stibio-intolérance sont de type anaphylactique (frissons, hyperthermie, arthromyalgies, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymies, hémorragies, troubles digestifs), ils se manifestent dès les premières injections et régressent à l'arrêt de celles-ci.

Les signes de stibio-intoxication (hyperthermie, atteinte hépatique, atteinte rénale, troubles cardiaques, atteinte pancréatique...) surviennent en fin de cure et traduisent un surdosage lié à l'accumulation du produit, ils sont potentiellement mortels. (109) (114)

Il constitue le traitement de première intention de la LC. Son administration se fait par voie parentérale : soit en injection intramusculaire (IM) profonde, soit en injection IV lente. La posologie est de 20 mg de dérivé pentavalent d'antimoine (Sb^v)/kg/j, sans dépasser 850 mg/j (soit 60 mg/kg d'antimoniote de méglumine), en cure de 20 jours dans la LC et de 28 jours dans la LV. Le produit est administré à doses progressives, pour atteindre la dose quotidienne complète le troisième jour. (109) (123)

Un Français de 48 ans traité pour une spondylarthrite ankylosante par infliximab a développé une leishmaniose oculaire après avoir reçu sa neuvième perfusion. Douze injections de Glucantime® ont permis la résolution des lésions oculaires. (107)

La pentamidine est une diamine aromatique introduite dans le traitement de la LV à la fin des années 1930. L'iséthionate de pentamidine commercialisée sous le nom de

Pentacarinat[®] est d'avantage utilisé dans le traitement des LC. Il s'administre à la dose de 4 mg/kg/injection IM ou IV un jour sur deux. (109)

La miltéfosine (Impavido[®]) est un phospholipide alkylé développé comme antinéoplasique et indiqué en France dans la prise en charge de métastases cutanées de cancers du sein. Son mode d'action spécifique n'est pas connu mais il inhibe le métabolisme des phospholipides présents dans la membrane plasmique des *Leishmania*. Sa posologie est de 100 mg administrés quotidiennement pendant 28 jours. En France, il est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU nominative) chez les patients en échec thérapeutique. (108) (109)

Après traitement, il n'y a pas de contre-indication à reprendre le traitement par anti-TNF, à condition d'une surveillance en raison du risque de réactivation de la parasitose. (124) (125)

Certains auteurs ont recommandé d'instaurer un traitement prophylactique chez les patients immunodéprimés en raison du risque élevé de rechute de la LC. (123)

III.8 - Moyens de prévention

Les mesures concrètes consistent à éviter la piqûre infectante des phlébotomes femelles. Ainsi l'emploi de répulsifs sur la peau, sur les vêtements et sur les moustiquaires permet de diminuer le nombre de contaminations. Cependant, du fait de la faible fréquence en France de leishmaniose et de sa difficulté de mise en place, la lutte généralisée contre les phlébotomes n'est pas mise en place. (105)

PARTIE C : LES INFECTIONS FONGIQUES

Le règne spécifique des *fungi* (ou champignons) regroupe des organismes eucaryotes uni- ou pluricellulaires. Il se distingue du règne végétal par l'absence de pigment assimilateur dans leur structure et du règne animal par leur immobilité et leur mode de nutrition « par absorption ». Il se présente soit sous forme levure soit sous forme filamenteuse. (126) (127)

I - LA COCCIDIOSE (OU MALADIE DE POSADAS)

I.1 - Classification du champignon

Coccidioides immitis et *Coccidioides posadasii* sont des mycètes du genre *Coccidioides* qui appartiennent aux Ascomycètes, ordre des Onygnales, famille des Onygenaceae. (127)

I.2 - Epidémiologie

Le champignon n'est présent que sur les sols alcalins, dans les régions avec des climats semi-arides, c'est-à-dire des étés chauds et secs avec peu de précipitation. (128)

Le risque d'infection est le plus élevé en Amérique. *C. immitis* n'est présent qu'en Californie, alors que *C. posadasii* se trouve en Amérique centrale, en Amérique du Sud et dans certaines régions d'Amérique du Nord. (128)

L'incidence de la coccidiose en dehors du continent Américain est plus faible mais des cas de patients sous anti-TNF ont été signalés en raison de la mobilité des patients, essentiellement via les voyages. (128)

Il semble exister des facteurs de prédisposition génétique. En effet, le risque de dissémination est plus élevé chez les Philippins, les Amérindiens, les Hispaniques, les individus de race noire et ceux de type asiatique. Ce risque est également plus important pendant le troisième trimestre de grossesse, la période du post-partum immédiat, chez les patients recevant un organe et chez les immunodéprimés. (128)

L'exposition environnementale aux poussières de sol reste le principal facteur de risque d'infection. C'est pourquoi les agriculteurs, les archéologues et les travailleurs

travaillant dans le bâtiment sont les personnes les plus exposées au champignon.
(128)

I.3 - Cycle

Cette infection s'acquiert par inhalation d'arthrospores infectieuses. La gravité de la maladie est fonction de la taille de l'inoculum. (129)

Ce sont des mycètes dimorphes c'est-à-dire qu'ils sont présents dans les sols à température ambiante sous forme de mycélium et dans les tissus de l'organisme sous forme de sphérules. Quand le sol devient sec, les hyphes se développent en arthrospores. (130) (131)

L'individu inhale les spores. Celles si peuvent résister à des conditions extrêmes : chaleur excessive, dessiccation. Elles peuvent rester viables dans le sol pendant des années. Une fois inhalées, la température du corps leur permet de changer et de se développer en sphérules. (131)

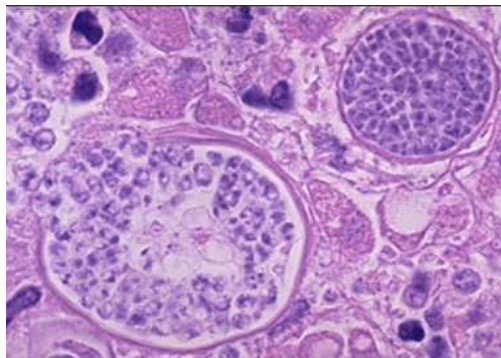


Figure 18 : Sphérules de *Coccidioides immitis* visibles au microscope. (132)

*Chaque sphérule de 10 à 80 µm de diamètre comporte 2 à 5 µm de diamètre.
La sphérule à gauche de l'image expulse les endospores.*

Les sphérules libèrent, par rupture de la paroi, des endospores qui peuvent régénérer des sphérules et ainsi propager l'infection. (130)

La période d'incubation dure quelques semaines. Parfois, la maladie se développe après plusieurs années car l'infection se réactive. (133)

Ce cycle existe également chez les animaux (chats, chiens, chevaux, ânes, moutons, cochons, rongeurs, ...) (131)

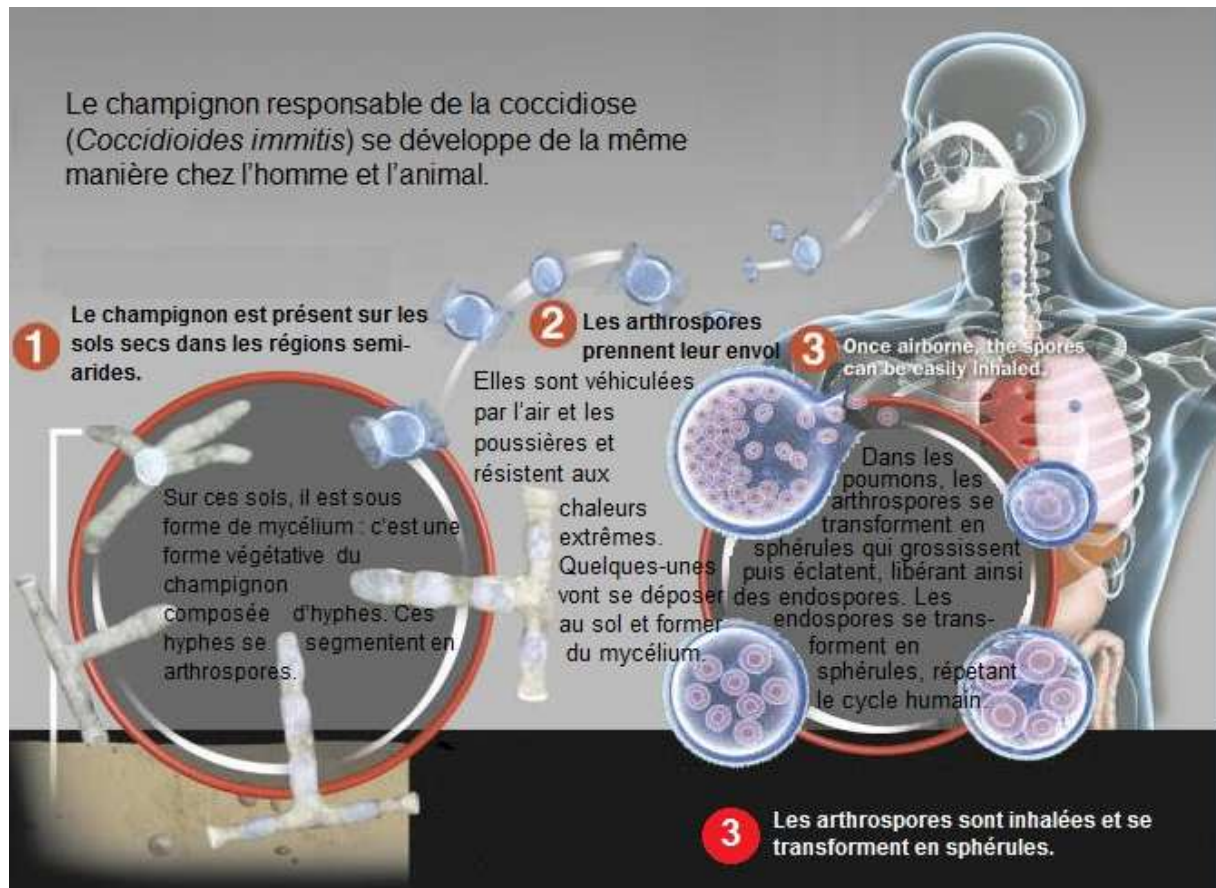


Figure 19 : Cycle de *Coccidioides immitis*. (134)

I.4 - Clinique

Le sujet immunocompétent est généralement asymptomatique ou présente des symptômes indiscernables d'autres maladies respiratoires : de la fièvre, des maux de gorge, une fatigue, une toux et des maux de tête. Bien que la fatigue puisse persister pendant plusieurs mois, la majorité des symptômes se rétablissent spontanément chez 95% des patients en quelques semaines. (128)

Parfois, il y a une atteinte pulmonaire nommée Fièvre de la vallée ou « rhumatisme du désert » qui est associée à l'apparition d'érythèmes, de myalgies, d'arthralgie ou à une atteinte méningée. Cette maladie évolue soit vers la guérison après calcification des lésions, soit vers une forme chronique disséminée évocatrice de tuberculose. (129)

La dissémination de la maladie est plus fréquente chez les patients immunodéprimés et pendant la grossesse. Dans la plupart des cas, elle résulte d'une dissémination hémotogène, pouvant causer de la fièvre, une toux et des sueurs nocturnes. (128)

En se propageant dans les méninges, *Coccidioides immitis* provoque une méningite qui correspond à la complication la plus grave de la maladie, avec des symptômes tels

que des céphalées, des nausées, des vomissements et une altération de l'état mental. (128)

Coccidiose et anti-TNF

Les formes sont souvent plus sévères chez les patients traités par anti-TNF. (135)

En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) a signalé 4 décès dus à l'infection par le champignon chez des patients sous infliximab.

D'après *Bergstrom et al*, les patients traités par anti-TNF sont plus susceptibles de développer une coccidiose par rapport à ceux ne recevant ces traitements. (136)

I.5 - Diagnostic général

a) Types de prélèvement

La manipulation en laboratoire est très dangereuse, elle doit se faire sous une hotte à flux laminaire. (137)

Les prélèvements pouvant aider au diagnostic sont nombreux : crachat, exsudats cutanés, urines, sang, biopsie cutanée, biopsie d'organes (bronche, ganglion,...), LCR , liquide pleural, liquide synovial... (137)

b) Diagnostic mycologique

Examen direct: On confirme l'infection par la découverte dans les prélèvements de grosses sphérules (de 10 à 60 µm). Les endospores mesurent 2 à 4 µm. (137)

Mise en Culture : Lorsqu'on cultive la levure sur gélose de Sabouraud à température ambiante, des colonies duveteuses blanches à brunes se développent rapidement et facilement. Ces colonies s'observent aussi sur des géloses au sang à 37°C. (138)

Inoculation animale: En l'absence de sphérules caractéristiques à l'examen microscopique, la confirmation de l'infection par *Coccidioides* est souhaitable par

inoculation chez la souris qui développe progressivement la maladie après injection par voie intrapéritonéale des prélèvements. (130)

Sérologie : La sérologie peut être utile pour poser le diagnostic et suivre la réponse au traitement. Les anticorps IgM spécifiques de *C. immitis* sont détectés à partir de la première semaine par technique *ELISA*. A partir du deuxième mois, alors que les anticorps type IgG apparaissent, les IgM disparaissent. Les IgG sont également détectés par technique *ELISA* ainsi que par immunodiffusion. (129) (130)

c) Diagnostic indirect

Imagerie : Des nodules pulmonaires non spécifiques peuvent être rencontrés lors d'une radiographie thoracique. (139)

Intradermoréaction à la coccidioïdine et à la sphéruline : Une réaction positive traduit un contact avec le champignon et elle le restera généralement toute la vie. En cas de dissémination, elle peut se négativer. Il existe cependant des réactions croisées avec *Histoplasma capsulatum*. La Coccidioïdine et la sphéruline sont des antigènes obtenus par filtrat de culture. (130)

I.6 - Le traitement

Le champignon est sensible à l'amphotéricine B et aux autres antifongiques azolés. Cependant, chez le patient traité par anti-TNF, le fluconazole (Fungizone®) apparaît comme le traitement de première intention. En cas d'échec, l'amphotéricine B IV (Fungizone®) et l'itraconazole (Sporanox®) pourront être utilisés. (135) (140) (141)

I.7 - Moyens de prévention

A ce jour, il n'y a pas de vaccin mais le projet « Valley Fever Vaccine Project » a identifié des protéines ayant prouvé leur efficacité dans la prévention des décès et une diminution de la charge fongique de souris ayant la coccidiose. Des études sont toujours en cours pour développer un vaccin chez l'homme. (142)

Les gens à risque de développer la maladie doivent éviter l'exposition à la poussière et les sols contaminés. Ainsi, l'humidification des sols, le goudronnage des pistes d'aéroport, l'utilisation de mesures de filtration, le confinement lors des tempêtes et le port de masque N95 sont à privilégier. Ces masques filtrent 95% des particules de plus de 0,3 µm. (143) (144)

Ils doivent éviter d'habiter dans les zones de forte endémie et d'avoir des activités qui augmentent la probabilité d'inhalation de poussières comme les fouilles archéologiques, la construction et le jardinage. (143)

En cas de blessure cutanée, il est recommandé de laver la plaie avec de l'eau et du savon. (143)

II - LES ASPERGILLOSES

II.1 - Classification du champignon

Ils appartiennent à la classe des Ascomycetes, à l'ordre des Eurotiales et à la famille des Trichocomaceae. (145) Il existe plus de 250 espèces du genre *Aspergillus*. (146)

II.2 - Morphologie du champignon

Leur mycélium cloisonné présente une reproduction sexuée qui aboutit à la formation d'asques, chacun comportant huit ascospores et une reproduction asexuée qui aboutit à la formation de phialides organisées en « têtes aspergillaires ». Cette structure caractérise le genre *Aspergillus*. (145)

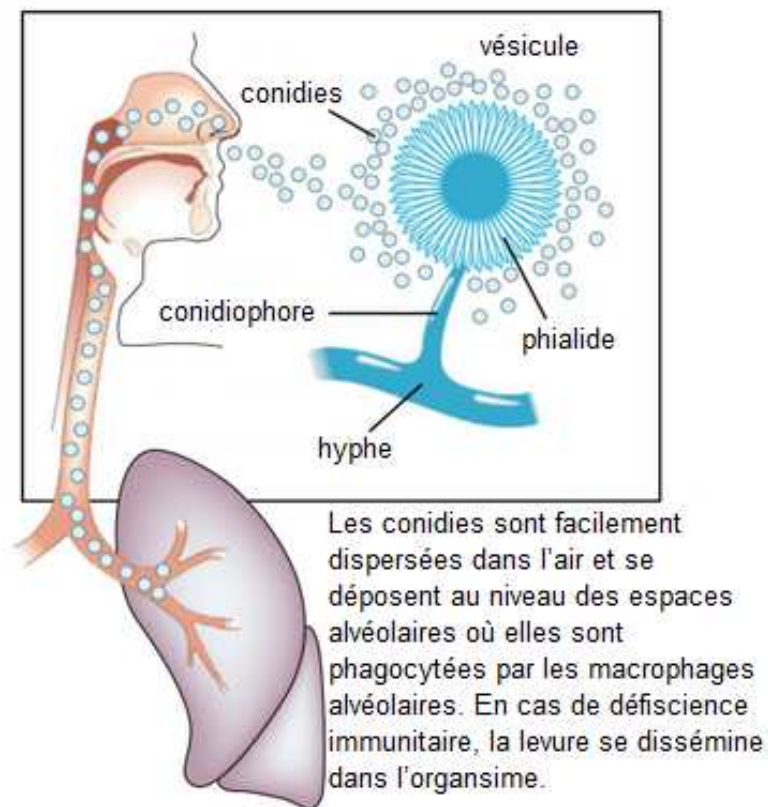


Figure 20 : Cycle évolutif d'*Aspergillus fumigatus* chez l'homme. (147)

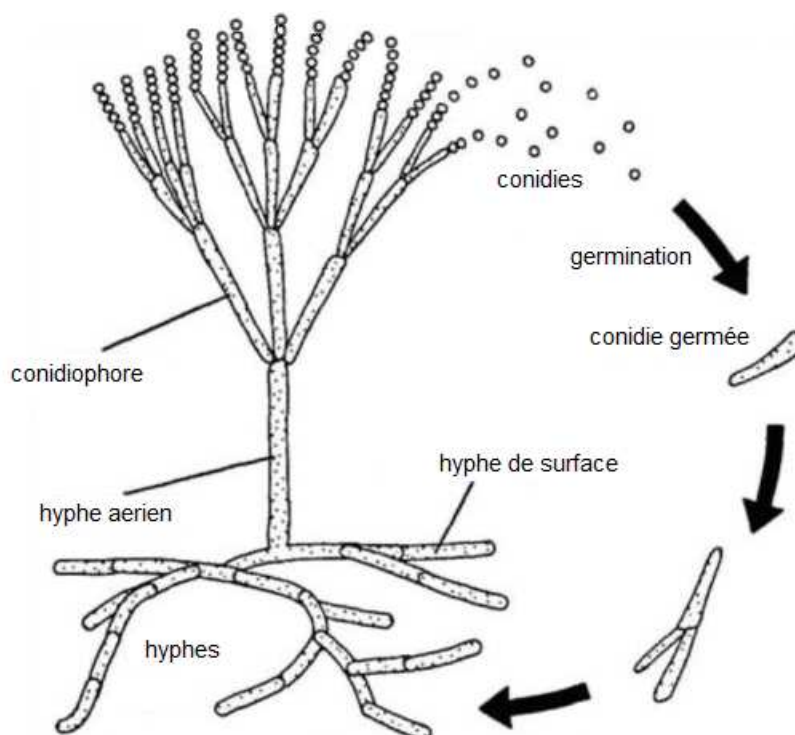


Figure 21 : Cycle évolutif d'*Aspergillus fumigatus* dans l'environnement. (148)

II.3 - Epidémiologie

Aspergillus fumigatus est l'espèce la plus souvent impliquée en pathologie humaine et animale. (145)

a) Facteurs de virulence du champignon

1) Caractéristiques biologiques

L'humidité favorise le développement et la survie des espèces du genre *Aspergillus* qui sont capables de se développer dans une grande variété de milieux nutritionnels. (145)

- en milieu rural : dans les matières organiques en décomposition, le compost, le terreau, les céréales moisies, la paille humide, le foin, les bâtiments où sont présents les animaux d'élevages... (145)

- en milieu urbain : dans les réfrigérateurs, les conduits d'aération, les faux plafonds, les poussières, la terre des plantes en pot... (145)

- dans l'alimentation : sur certains fruits et légumes, dans le pain, certains condiments et les aliments lyophilisés. (145)
- dans l'eau et l'air : les spores aspergillaires sont au quatrième rang des spores fongiques les plus retrouvées. A proximité des centres de compostage, il peut y avoir jusqu'à 10^6 conidies par mètre cube d'air. (145)
- en milieu hospitalier : au niveau des grilles d'aération, dans les gaines de ventilation, les faux plafonds. Ils sont présents dans l'air ambiant, dans tous les services car ils sont très facilement véhiculés. (145)
- dans les travaux de construction et de démolition : Il y a une corrélation entre les travaux de démolition réalisés à proximité de chambre de patients « à risque » et la survenue de cas d'aspergillose invasive. (149) Les travaux intra-hospitaliers représentent 2/3 des cas des aspergilloses invasives des patients hospitalisés. (145)



Figure 22 : Structure de la paroi fongique. (150)

2) Facteurs liés à l'hôte

Le risque d'aspergillose est rare chez les individus immunocompétents car ils présentent différents niveaux de défense. Le tapis muqueux de l'arbre trachéo-bronchique permet aux spores de diamètre supérieur à $5 \mu\text{m}$ d'être dégluties au niveau du carrefour oropharyngé. Les plus petites peuvent stagner et l'immunité innée va alors intervenir pour protéger l'individu. (145)

L'immunité innée fait intervenir au niveau de l'arbre trachéo-bronchique les macrophages alvéolaires, les PNN, les cellules NK, les plasmocytes, les pneumocytes de type 2, les cellules épithéliales et toutes les substances qu'ils secrètent (cytokines, chimiokines, immunoglobulines, lysozyme, lactoferrine, récepteurs...). (145)

L'individu inhale les spores, celles-ci sont habituellement éliminées par le mouvement du tapis mucociliaire et les cellules du système immunitaire (macrophages, polynucléaires neutrophiles et monocytes). Mais en cas de déficit immunitaire, les spores peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires et se développer sous forme filamenteuse. (151)

Ces filaments peuvent être responsables d'une nécrose au niveau pulmonaire (aspergillose pulmonaire nécrosante) mais également envahir le parenchyme, notamment celui de l'artère pulmonaire. Les filaments peuvent disséminer dans d'autres organes. C'est ce qu'on appelle l'aspergillose pulmonaire invasive. (151)

Le dépôt des spores sur une plaie, une peau lésée ou sur un site opératoire peut conduire à une aspergillose cutanée. Il peut aussi y avoir contamination par voie digestive. (146)

De plus, l'existence d'une pneumopathie infiltrante diffuse, d'une neutropénie prolongée ou d'une corticothérapie à doses élevées sont des facteurs de risque d'aspergilloses chez des patients déjà traités par anti-TNF. (66)

b) Mécanisme d'invasion

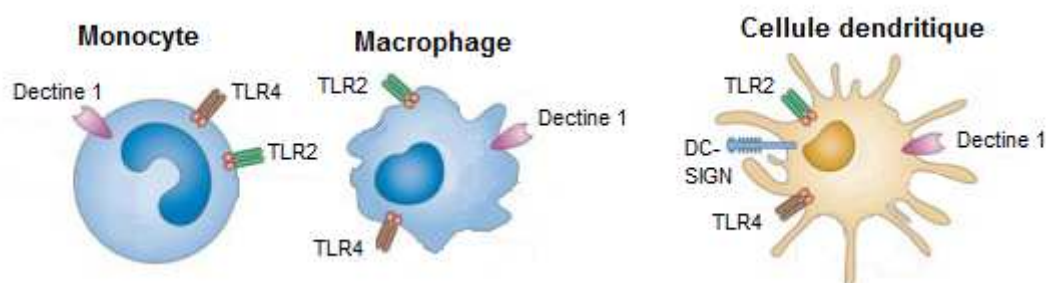


Figure 23 : Les PRR spécifiques de chaque type cellulaire. (152)

PRR	PAMP
TLR2	β -(1,3)-D glucanes
TLR4	Polysaccharides
Dectine1	β -(1,3)-D glucanes
DC-SIGN	Polysaccharides

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des PAMP spécifiques des PRR.

A la surface des cellules phagocytaires, Les PRR (pattern recognition receptors) vont reconnaître un motif exprimé à la surface des spores aspergillaires : les PAMP (Pathogen-associated molecular pattern). Cette reconnaissance facilite l'ingestion du champignon par les cellules phagocytaires.

A la surface membranaire des cellules dendritiques et phagocytaires, la dectine 1 reconnaît les β -(1,3)-D glucanes présents dans la paroi des conidies. La reconnaissance et l'opsonisation sont favorisées par le DC-SIGN qui est produit par les cellules dendritiques. (145) (153) L'opsonisation correspond à l'interaction entre une molécule dite opsonine fixée sur le pathogène et son récepteur présent sur la cellule phagocytaire. (154) Les TLR (Toll like récepteur) sont présents entre autre à la surface des cellules dendritiques et des macrophages alvéolaires. Le TLR4 reconnaît le lipopolysaccharide et le TLR2 reconnaît les β -(1,3)-D glucanes. (155)

Aspergillus sécrète une protéase capable d'inhiber l'activation du complément (dont le C3) qui se fixe cependant sur les conidies et synthétise des enzymes protéolytiques (dont des protéases et des peptidases) qui altèrent les tissus et favorisent leur invasion au niveau pulmonaire. (145)

Les conidies aspergillaires reconnaissent des protéines situées au niveau de la matrice extracellulaire dont la laminine et la fibronectine et les hydrophobines situées à leur surface augmentent leur adhérence aux cellules de l'arbre trachéo-bronchique. (145) (156)

Cependant l'immunité spécifique participe à la défense anti-aspergillaire. Une réponse Th1 permet la sécrétion d'IL-2, d'IL-12 et d'interferon- γ (IFN- γ). Une réponse Th2 semble être bénéfique dans le cas des aspergilloses bronchopulmonaires allergiques

mais semble délétère en cas d'aspergillose invasive. Les cellules T helper et les lymphocytes Th17 mobilisent les PNN et participent donc à l'immunité anti-aspergillaire. (145)

Il a été prouvé que l'administration de TNF limite l'infection d'*Aspergillus*. Son inhibition semble donc être délétère pour la défense anti-aspergillaire. (157)

II.4 - Clinique

Les champignons appartenant au genre *Aspergillus* peuvent être responsables de différentes formes de mycoses selon l'état immunitaire du patient, allant de l'infection pulmonaire à des formes disséminées plus graves. (158)

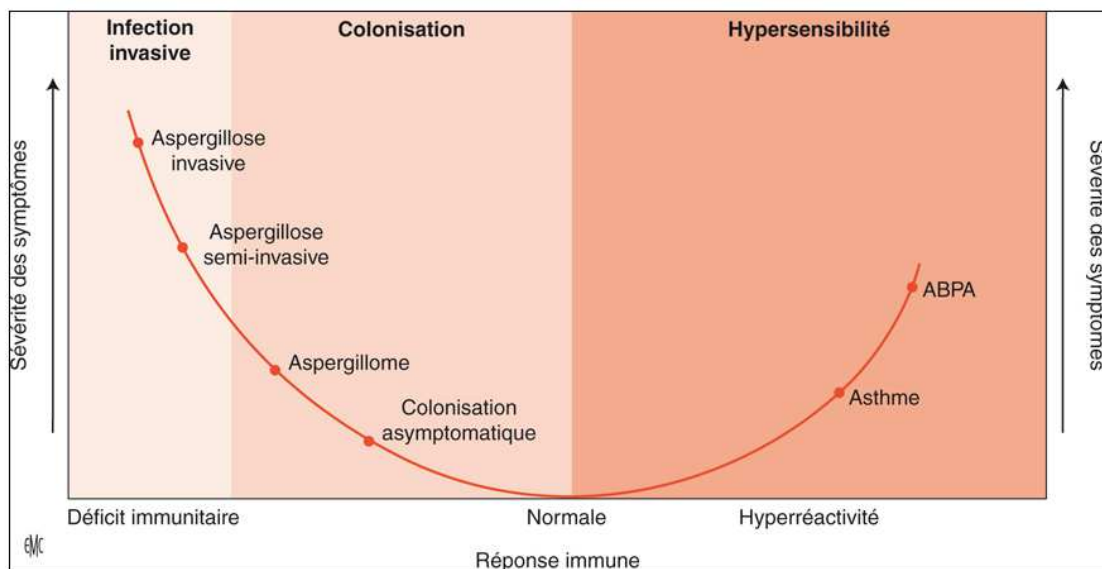


Figure 24 : Spectre clinique des aspergilloses en fonction de l'état immunitaire du patient. (145)
ABPA : aspergillose bronchopulmonaire allergique.

a) L'asthme aspergillaire

Il relève d'une hypersensibilité de type immédiat vis-à-vis d'*Aspergillus* sans infection pulmonaire. L'asthme aspergillaire se manifeste par une dyspnée paroxystique expiratoire avec des sibilances. Il s'aggrave dans les conditions de forte exposition aux spores aspergillaires. Le diagnostic est confirmé par l'élévation des IgE spécifiques aspergillaires, l'hyperéosinophilie, la présence d'*Aspergillus* dans l'expectoration et la présence de précipitines sériques anti-aspergillaires. (159) (160)

Traitement :

Le traitement associe une éviction de l'exposition à l'allergène, des bronchodilatateurs, des mucolytiques et un traitement anti-inflammatoire. (161)

b) Les atteintes superficielles

1) Les formes superficielles de l'aspergillose

Elles sont dues à une inoculation accidentelle, iatrogène par cathétérisme ou par plaie. L'otomycose correspond à l'aspergillose du conduit auditif externe. L'aspergillose cutanée est une infection cutanée qui peut apparaître chez l'immunodéprimé. L'onyxis aspergillaire correspond à une atteinte de la zone sous unguéale distale, son diagnostic est affirmé qu'après vérification de la présence du champignon. (159)

Traitement :

Un traitement antifongique par voie orale (itraconazole ou voriconazole) est associé à une chirurgie, un curetage ou un drainage dans le but de supprimer la masse fongique. (161)

2) La sinusite aspergillaire

Elle correspond au développement du champignon dans les sinus. (162)

La maladie sera plus grave si le patient a un déficit immunitaire. Elle se traduit par des maux de tête chroniques et une obstruction nasale chez les patients sans déficit immunitaire. Mais chez les patients ayant un système immunitaire déficient, la forme est généralement plus invasive. (79)

Traitement :

La sinusite aspergillaire impose l'utilisation d'antifongiques. (162)

c) Les atteintes profondes

1) L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) ou maladie de Hinson-Pepys

Cette infection, causée par une hypersensibilité à *Aspergillus fumigatus*, touche principalement les asthmatiques et les patients porteurs de la mucoviscidose. Elle se manifeste par des épisodes de malaises, une fièvre, une toux et des sifflements. (162)

Le diagnostic repose sur l'hyperéosinophilie, l'élévation des IgE spécifiques aspergillaires, la positivité des tests cutanés vis-à-vis d'*Aspergillus* et la présence de précipitines sériques spécifiques (absentes dans le cas d'un asthme aspergillaire). (159) Les précipitines sont des anticorps qui peuvent s'agréger à des antigènes

solubles et ainsi former des précipités qui correspondent à la formation d'un réseau. (163)

Traitement

Le traitement repose sur la corticothérapie par voie orale ou par aérosol qui peut être associée à l'administration par voie systémique d'itraconazole. (164)

En l'absence de traitement, elle peut conduire à une fibrose qui est alors irréversible. (162)

2) L'aspergillose intracavitaire ou aspergillome

Il correspond au développement du champignon dans une cavité préexistante dans le poumon due à une maladie antérieure telle qu'une tuberculose, une sarcoïdose ou encore un cancer bronchique. Il y a alors formation d'une « truffe mycélienne » résultant de la germination des spores dans cette cavité. (162)

La maladie se manifeste dans les stades les plus avancés par une altération de l'état général avec une perte de poids, une toux chronique, une fatigue et des expectorations sanglantes. L'apparition d'hémoptysies, expectoration de sang provenant des voies respiratoires, est un signe de mauvais pronostic car elles sont mortelles. (162)

On retrouve les filaments dans l'expectoration et le LBA. (129)

Le principal facteur de risque de développer un aspergillome est l'antécédent de tuberculose pulmonaire. Les autres facteurs de risque sont la consommation d'alcool et/ou de tabac, une BPCO, une bronchodilatation et la présence d'un abcès. (165)

Traitement

En cas d'aspergillome, la résection chirurgicale de la cavité parasitée est le traitement de première intention. C'est un acte chirurgical difficile qui ne sera pas réalisable si le patient présente de nombreux foyers ou s'il présente une insuffisance respiratoire grave. Si cette chirurgie n'est pas possible, l'administration d'amphotéricine B ou d'iodure de sodium dans la cavité par le biais d'un cathéter est plus efficace que l'administration par voie orale d'itraconazole. (159) (162)

3) L'aspergillose chronique nécrosante ou aspergillose semi-invasive

Elle survient généralement en cas d'immunodépression : diabète, corticothérapie, tuberculose, BPCO... Elle correspond à une surinfection broncho-pulmonaire chronique qui évolue progressivement vers une nécrose parenchymateuse locale. Le patient présente une toux, une dyspnée, une douleur thoracique et une altération de l'état général. Le diagnostic repose sur l'imagerie radiologique, la mise en évidence d'une invasion aspergillaire à partir d'une biopsie pulmonaire ou d'un prélèvement bronchique. (159) (166)

Traitement

Le traitement repose sur l'intervention chirurgicale en cas d'atteinte des sinus sphénoïdaux et peut être associée à un traitement antifongique. (162)

4) L'aspergillose bronchopulmonaire invasive : ABPI

Elle représente la deuxième cause de mortalité par infection fongique en milieu hospitalier. (162)

Elle touche préférentiellement les individus immunodéprimés, ceux ayant subi une greffe de moelle, ceux soumis à un traitement anticancéreux, les patients neutropéniques de longue durée et ceux soumis à un traitement immunosuppresseur à la suite d'une greffe d'organe. Le traitement par anti-TNF est un facteur favorisant l'aspergillose invasive. (79) (162)

Elle peut causer une pneumopathie, avec une fièvre, parfois accompagnée de dyspnée et d'une toux. Une hémoptysie est le signe d'une évolution de la maladie. (159)

La fièvre est souvent résistante aux traitements antibiotiques. A l'examen, le patient peut présenter des râles bronchiques, un syndrome pleural, une douleur thoracique. (159)

Traitement

En cas d'aspergillose invasive, la conférence du consensus de 2004 préconise en 1^{ère} intention l'utilisation du voriconazole. Il présente une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une meilleure survie par rapport à l'amphotéricine B.

L'amphotéricine B liposomale et la caspofungine sont indiquées en 2^{ème} intention. Effectivement, en cas d'échec, on aura recours à l'amphotéricine B liposomale

(Ambisome[®]) ou à l'amphotéricine B sous forme IV (Fungizone[®]). Elle a une bonne tolérance mais des cas d'hyperthermie, de frissons voire de chocs ont été rapportés. L'amphotéricine B liposomale (Ambisome[®]) sera préférée chez les patients neutropéniques car elle semble plus efficace et présente une meilleure tolérance que l'amphotéricine B désoxycholate (Fungizone[®]). (159) (167) (168) (169)

La caspofungine sous forme IV (Cancidas[®]) ou le posaconazole (Noxafil[®]) pourra également être utilisé mais seul les comprimés gastro résistants à 100 mg de Noxafil[®] sont disponibles en ville. La caspofungine inhibe la synthèse des β -(1,3)-D-glucanes. (167) (141)

L'itraconazole IV peut être une alternative. Le 5-fluorocytosine ou flucytosine (Ancotil[®]) pourra être utilisé en bithérapie sous forme orale ou injectable. Il présente une toxicité médullaire. (159)

Un relais oral par du voriconazole ou de l'itraconazole peut être envisagé chez les patients dont l'infection paraît contrôlée.

L'itraconazole (Sporanox[®]) sous forme orale, délivré en pharmacie hospitalière, sera pris de préférence en fin d'un repas riche en graisse afin de faciliter son absorption. Il a un taux de réponse variable. (159)

Le fluconazole (Triflucan[®]) reste une alternative au traitement. Il a été peu utilisé chez l'homme et semble avoir une activité inconstante. (159)

Chez les patients neutropéniques et les transplantés d'organes le traitement antifongique peut être complété par une exérèse chirurgicale. (169)

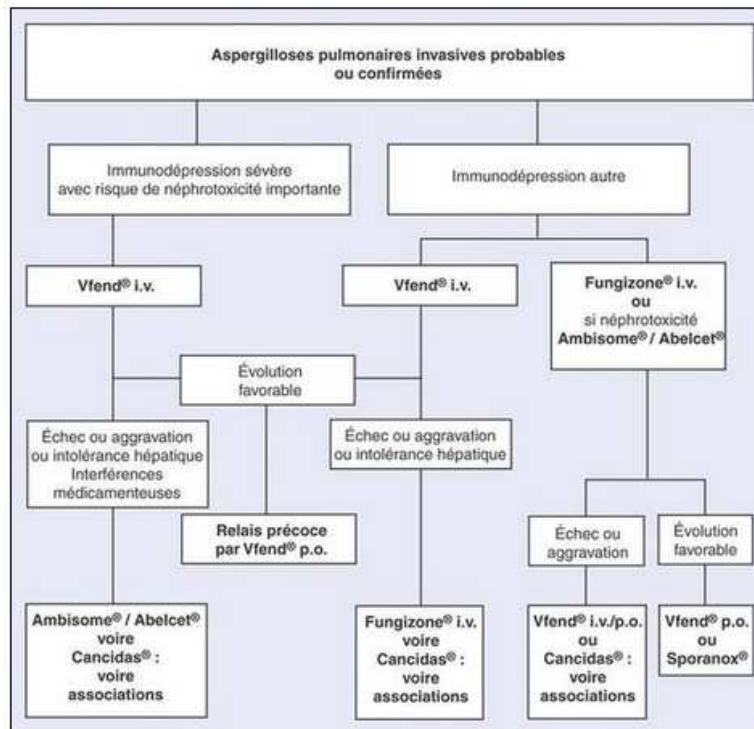


Figure 25 : Arbre décisionnel : traitement médicamenteux des aspergilloses pulmonaires invasives probables ou confirmées. (d'après conférence de consensus, Paris, 13 mai 2004).

*Attitude préférentielle, mais alternative possible : amphotéricines B. (169)

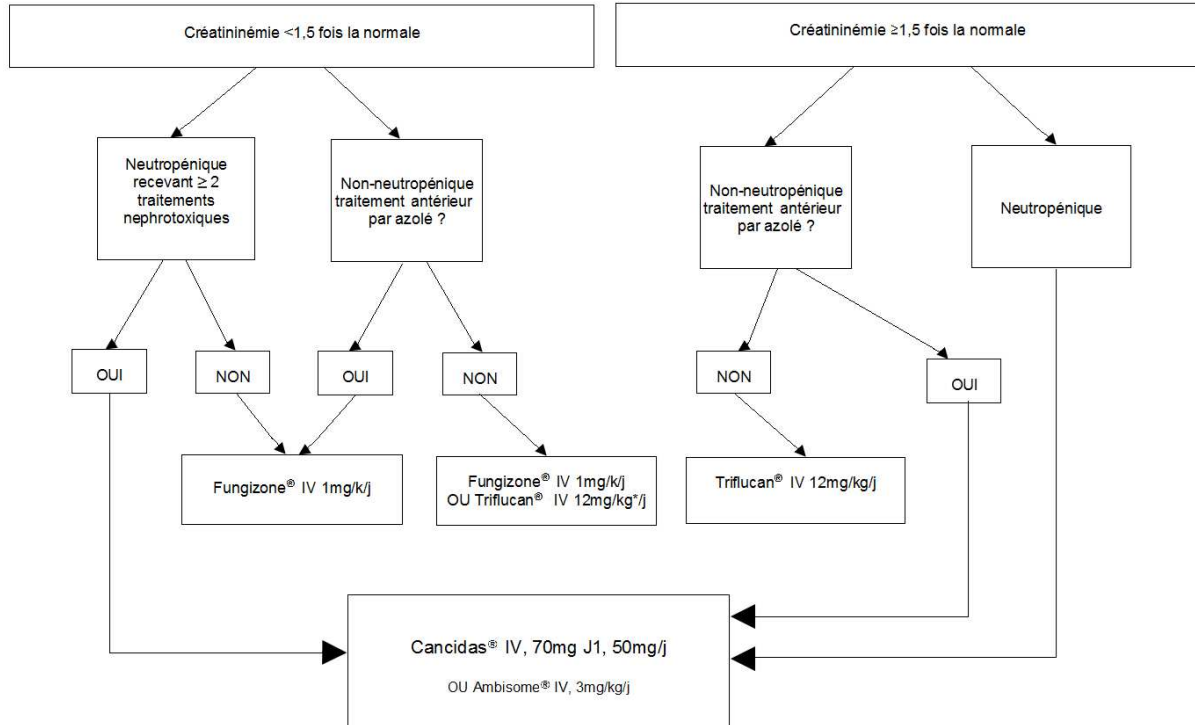


Figure 26 : Stratégie thérapeutique après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce. (D'après conférence de consensus, Paris, 13 mai 2004). (170)

d) Aspergillose et anti-TNF

Des cas d'aspergillose ont déjà été décrits chez l'homme traité par un anti-TNF. (171) (172) (173) (174)

- cas de sinusite aspergillaire

Une étude rétrospective d'une durée de 8 ans (entre 1999 et 2007) menée dans 3 hôpitaux français (CHRU de Nantes, hôpital Cochin et hôpital Lariboisière) a permis d'identifier 6 cas de sinusite aspergillaire sur 550 patients recevant un anti-TNF. Seul 4 patients recevaient encore le traitement anti-TNF au moment du diagnostic et parmi eux, 2 patients étaient également traités par methotrexate et un patient était traité par léflunomide. Ces 4 patients recevaient également de faibles doses de glucocorticoïdes. (175)

Cinq autres cas cliniques de sinusite aspergillaire chez des patients traités par anti-TNF ont été reportés. (175) (162)

- cas d'ABPI

L'ABPI a déjà été décrite chez un patient traité par anti-TNF. (175)

En 1999, un homme de 25 ans suivi pour une maladie de Crohn a développé une aspergillose 5 jours après avoir reçu sa première dose d'infliximab. Il n'avait cependant aucun facteur de risque connu de développer l'infection. C'était le premier cas d'aspergillose invasive constaté sous anti-TNF. (176)

- cas d'aspergillome

Des cas d'aspergillome ont déjà été décrits chez les patients traités par anti-TNF. (177)

II.5 - Diagnostic

La réalisation d'un scanner des sinus permet de diagnostiquer un aspergillome et de rechercher la porte d'entrée aspergillaire. L'analyse mycologique des crachats et l'examen oto-rhino-laryngologie (ORL) sont également importants pour mettre en évidence la présence des champignons du genre *Aspergillus*. Une radiographie du thorax et une TDM thoracique peuvent poser le diagnostic d'une ABPI et d'un aspergillome. (47) (159) (177)



Figure 27 : Le scanner thoracique permet l'observation du « signe du halo ». Il correspond à une hémorragie locale qui entoure le foyer d'infarctus et qui est surtout visible au début de la maladie. (169)

La présence d'*Aspergillus* dans les biopsies bronchiques ou pulmonaires précise le caractère invasif du champignon. (178)

La présence d'*Aspergillus* dans les prélèvements nasopharyngés, les sécrétions bronchiques et l'aspiration transtrachéale est peu fiable car le champignon est ubiquitaire. Le liquide de LBA obtenu au cours d'une fibroscopie est préféré. Ces prélèvements doivent être recueillis dans un récipient stérile et être acheminé idéalement dans les 2 heures au laboratoire. (178)

Le prélèvement sanguin permet de mettre en évidence la présence d'anticorps et d'antigènes. (178)

a) Diagnostic direct

L'examen direct entre lame et lamelle met en évidence des filaments mycéliens septés. L'imprégnation argentique du Gomori-Grocott permet d'augmenter la sensibilité de l'examen. (178)

La culture sur milieu de Sabouraud permet d'obtenir en 3 à 4 jours une colonie plane, veloutée et parfois cotonneuse. Lorsqu'elles sporulent, les colonies se pigmentent. Cette couleur varie en fonction de l'espèce. (178)

La technique d'amplification par PCR peut être utilisée de deux façons afin de diagnostiquer une invasion par *Aspergillus*. Une des techniques est basée sur la spécificité des amorces d'*Aspergillus sp*, l'autre sur la détection de l'ADN fongique dans le sang. (178)

b) Diagnostic indirect

La présence d'antigènes solubles dans le sérum, le LBA, les urines et le LCR est une aide majeure au diagnostic de l'aspergillose invasive. (159) Le galactomannane, un composant essentiel de la paroi relativement spécifique d'*Aspergillus*, est l'antigène le plus fréquemment recherché. Sa détection peut se faire par technique *ELISA* qui permet de diagnostiquer la maladie environ une semaine avant l'apparition des signes radiologiques. (169) Les β -(1,3)-D-glucanes sont d'autres antigènes détectables par des méthodes colorimétriques mais ils ne sont pas spécifiques d'*Aspergillus*. Leurs recherches dans le sérum a donc moins d'intérêt. (145)

La recherche d'anticorps circulants de type précipitine est aussi un outil de diagnostic d'aspergillose. (145)

Cette recherche se fait le plus souvent par immuno-électrophorèse.

II.6 - Prévention

Les patients à risque peuvent porter les masques FFP2 arrêtant au minimum 92% des particules et se voir administrer des aérosols ou des injections d'amphotéricine B. Ils doivent se laver régulièrement les mains et éviter les activités exposant à la dispersion des poussières. (159) (179)

III - LA CRYPTOCOCCOSE

III.1 - Classification

Cryptococcus neoformans est une levure encapsulée de 5 à 7 µm de diamètre responsable de la cryptococcose. (180) Les champignons du genre *Cryptococcus* appartiennent à la classe des Blastomycètes et à l'ordre des Cryptococcales. (127)

III.2 - Structure

Ces levures sont constituées d'une capsule, d'une paroi, d'une membrane plasmique et d'un cytoplasme. La capsule mucilagineuse de nature polysaccharidique, facteur majeur de virulence, se compose principalement de deux macromolécules : le galactoxylomannane (GalXM) et le glucuronoxylomannane (GXM). La coloration à l'encre de Chine détecte ces composants et permet le diagnostic en microscopie optique. (181) (182)

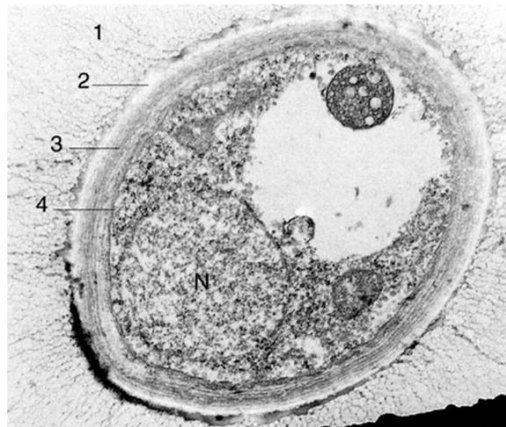


Figure 28 : Aspect de *Cryptococcus neoformans* en microscopie électronique à transmission.
($\times 31\ 000$; 3,1 cm = 1µm) (Cliché de JF Michiels). (183)
1 : capsule, 2 : halo, 3 : paroi, 4 : membrane cytoplasmique, N: noyau.

L'espèce *Cryptococcus neoformans* se subdivise en trois variétés et quatre sérotypes. La variété *grubii* (*C. n. grubii*) correspond au sérotype A, la variété *neoformans* (*C. n. neoformans*) correspond au sérotype D alors que la variété *gatti* (*C. n. gatti*) correspond aux sérotypes B et C. En France, ce sont les sérotypes A et D qui sont le plus souvent impliqués dans la cryptococcose. (181)

III.3 - Epidémiologie

Chez les patients français immunodéprimés, la variété *neoformans* est celle qui se rencontre le plus souvent. (184) Cette variété est cosmopolite et retrouvée très fréquemment dans la nature et dans les sols enrichis en matières organiques, notamment dans les fientes d'oiseaux (pigeons, moineaux, perdrix, poules...). (181)

III.4 - Cycle

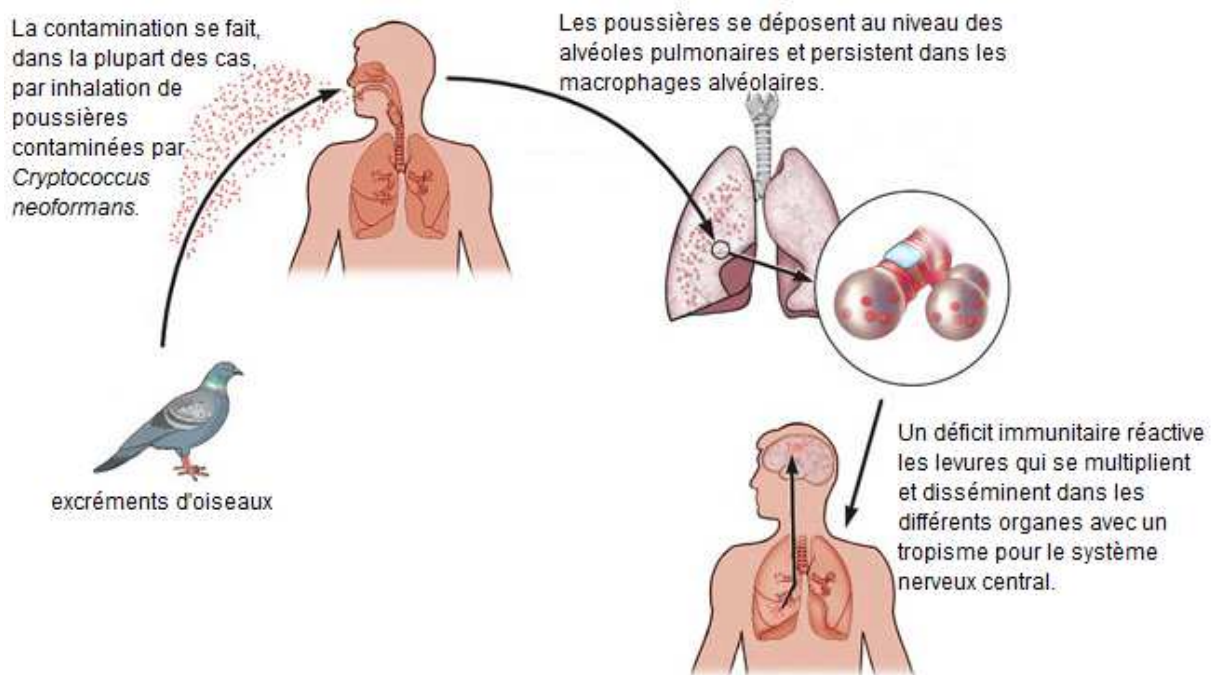


Figure 29 : Cycle évolutif de *Cryptococcus neoformans*. (185)

La contamination se fait le plus souvent par inhalation de la levure contenue dans les poussières. Elle se dépose au niveau des alvéoles pulmonaires et persiste dans l'organisme, probablement dans les macrophages alvéolaires. L'apparition d'un déficit immunitaire réactive les levures de leur phase dormante qui se multiplient et se disséminent. Elles peuvent ainsi franchir la barrière hémato-encéphalique et l'envahir. (129) (186)

Les lésions cutanées (panaris, cellulite) peuvent être induites par transmission via des blessures de la peau. Quelques cas de transmission via des fientes de pigeons et de chauve-souris ont été décrits. (180)

III.5 - Clinique

Elle se manifeste, dans la plupart des cas, par une pneumopathie qui correspond à l'invasion de la levure dans les poumons. Les principales manifestations sont une toux, une fièvre modérée, une douleur thoracique, un amaigrissement et une hémoptysie. (180)

La cryptococcose se présente également sous la forme de lésions cutanées témoignant d'une dissémination hématogène. Les lésions sont d'aspect variable : papules, ulcérations, nodules, vésicules, abcès, cellulites... mais l'aspect évoque souvent des lésions à *Molluscum contagium*. (186)

Une atteinte articulaire se manifeste par des douleurs locales, parfois associées à des abcès ossifluants ou à des localisations cutanées. (66) (186)

Elle peut également se manifester par une méningo-encéphalite qui correspond le plus souvent à des céphalées et une fièvre modérées. Dans 20 à 50% des cas, elle peut s'exprimer sous forme de vertiges, d'irritabilité, de troubles de l'idéation, de crises convulsives, d'obnubilation voire de coma, de paralysie d'un nerf crânien ou même de déficit moteur. En l'absence de traitement, elle conduit à l'aggravation des symptômes puis au décès. Si elle est traitée, il survient malgré tout chez un patient sur cinq. (180)

Cryptococcus neoformans peut se localiser dans tout autre organe, le développement au niveau de la prostate est possible. (180)

Cryptococcose et anti-TNF

Toutes ces atteintes de la cryptococcose se sont déjà manifestées chez des patients traités par anti-TNF. (66)

III.6 - Diagnostic

L'examen direct au microscope est celui qui pose le plus souvent le diagnostic. La coloration à l'encre de Chine permet l'identification dans les tissus ou liquides prélevés (LCR, LBA, liquide d'abcès) de levures entourées d'un halo clair. (180)



Figure 30 : *Cryptococcus neoformans* : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine.
Présence d'un bourgeon ($\times 1\ 000$) et d'un halo clair entourant la levure
après mélange du liquide biologique avec une suspension à l'encre de Chine. (183)

D'autres colorations permettent de visualiser le cryptococque. La coloration au MGG peut, par exemple, être utilisée sur des frottis de moelle. L'hémalun-éosine safran (HES) permet de visualiser la levure en rose entourée d'un halo clair correspondant à la capsule polysaccharidique. Le bleu alcian colore la capsule polysaccharidique en bleu et le mucicarmine la colore en rouge. La coloration de Gomori-Grocott peut aussi être utile pour visualiser des levures. (184)

Cependant, la capsule peut apparaître après coloration au bleu alcian sans apparaître avec celle au mucicarmine. La réaction tissulaire dépend de l'organe observé et de l'état d'immunodépression du sujet. (184)

La levure pousse à 37°C sur milieu Sabouraud sous forme de colonies blanc-crème qui s'obscurissent avec le temps. Elles sont visibles en 2 à 4 jours après l'incubation. (184) La culture de la levure sur un milieu autre que ceux contenant de la cycloheximidine est un signe d'infection. (181)

La détection d'antigène est réalisée dans le sérum car les titres antigéniques y sont plus élevés. La technique habituellement utilisée est basée sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps spécifiques du polysaccharide capsulaire. La détection par *ELISA* est plus rarement pratiquée, elle perd de sa valeur dans la détermination des titres antigéniques élevés. Ces tests sont souvent très sensibles et spécifiques. Il existe quelques faux positifs dans le sérum dus à la

présence de facteurs rhumatoïdes, à des perfusions de macroglobulines, ou à des infections ayant des antigènes croisés avec *C. neoformans* (comme *Trichophyton asahii*). Le prétraitement du prélèvement par la pronase qui est une enzyme protéolytique permet d'éliminer les faux négatifs. (186)

Dans le cas d'une suspicion de cryptococcose méningée, une imagerie cérébrale de type IRM ou scanner peut être réalisée. Cependant, dans la moitié des cas, les images obtenues sont normales. (181)

Une radiographie ou un scanner thoracique peuvent être réalisés en cas de doute d'une atteinte pulmonaire, des nodules pulmonaires non spécifiques d'une infection par *Cryptococcus neoformans*. (139)

L'uroculture permet de s'assurer de l'absence de la levure au niveau urinaire. Le massage prostatique permet d'avoir un meilleur échantillon. (181)

III.7 - Le traitement

En cas de méningo-encéphalites ou de pneumopathies sévères, le traitement repose sur l'association d'amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j de Fungizone®) et de 5-fluorocytosine (100 à 150 mg/kg/j d'Ancotil®) pendant au moins deux semaines qui seront suivies par dix semaines de traitement par le fluconazole (Triflucan®) à la posologie de 400 mg/j. Le traitement sera associé à quelques ponctions lombaires évacuatrices si le patient souffre d'hypertension intracrânienne. (180) (184)

L'amélioration clinique est généralement lente et la rémission n'est obtenue qu'après au moins 6 semaines de traitement d'attaque. (180)

En cas de lésion d'un nerf crânien, le risque d'avoir des séquelles tel que la surdité ou la cécité après guérison est élevé. (180)

III.8 - Prévention

Il n'existe pas de vaccin disponible pour prévenir l'infection. Les patients doivent éviter le contact étroit avec les oiseaux et les endroits massivement contaminés par leurs fientes. (180) (186)

IV - LA PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE

IV.1 - Classification

Pneumocystis jirovecii est un champignon bien qu'il ait été longtemps considéré comme un parasite. Il appartient à la famille des *Pneumocystidaceae*. (126)

IV.2 - Morphologie

Pneumocystis jirovecii est décrit sous trois formes.

Le kyste ou asque à paroi épaisse mesure 4 à 6 µm de diamètre et contient 8 corps intrakystiques ou ascospores qui seront libérés et transformés en futures formes trophiques.

La forme trophique est une structure mononucléée à paroi mince et mesure environ 2 µm.

Le prékyste est formé à partir d'une forme trophique, il a d'abord un noyau puis en contient jusqu'à huit. Sa paroi s'épaissit au cours des divisions cellulaires. (187) (188)

Comme tout champignon, il contient du β (1-3)-D-glucane présent essentiellement dans la paroi des kystes. (189)

IV.3 - Epidémiologie

La pneumocystose est une maladie ubiquitaire qui se développe chez les patients immunodéprimés. C'est la pathologie indicatrice du sida la plus fréquente.

La contamination est aérienne et la localisation du champignon est principalement pulmonaire. (168)

L'utilisation d'anti-TNF augmente le risque de développer une pneumocystose. (190)

Le délai moyen entre l'introduction d'anti-TNF et l'apparition de l'infection est estimé à trois semaines. (66)

Les facteurs de risque sont un âge supérieur à 65 ans, l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente, l'importance d'une lymphopénie et l'usage de la corticothérapie. (66)

IV.4 - Cycle

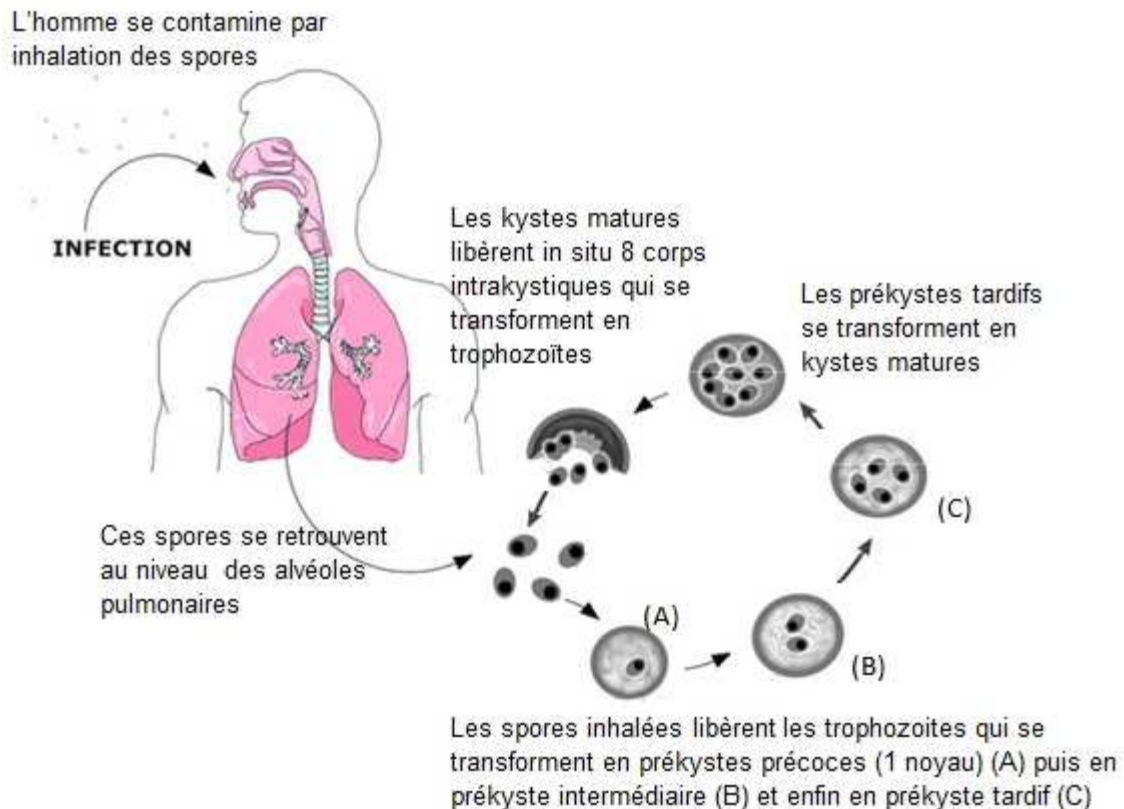


Figure 31 : Schéma du cycle de vie de *Pneumocystis jiroveci*. (191)

La transmission est le plus souvent interhumaine et se fait par voie aérienne. L'hôte inhale le champignon présent dans le milieu extérieur. Chez les patients immunodéprimés, le champignon remplit les espaces alvéolaires ce qui active les macrophages alvéolaires mais rend difficile la phagocytose. Les spores se transforment en prékystes qui deviennent des kystes. Ces kystes libèrent les trophozoïtes qui se transforment en prékystes puis en kystes, répétant le cycle. (192) (193)

IV.5 - Clinique

L'infection par *Pneumocystis jiroveci* se manifeste le plus souvent par une toux, une dyspnée, une fièvre, une cyanose et une détresse respiratoire. (187) (194)

Pneumocystose et anti-TNF

Une base de données a répertorié 74 cas de pneumocystose chez des patients traités par infliximab entre 1998 et 2003. Parmi ces patients, 27 étaient de sexe masculin, 47 de sexe féminin. L'âge moyen d'apparition de l'infection était de 55 ans. Beaucoup d'entre eux étaient traités pour une polyarthrite rhumatoïde et avaient un traitement immunosuppresseur. (195)

Une étude menée aux Etats-Unis d'Amérique entre janvier 1998 et décembre 2003 a répertorié 84 cas de pneumocystose chez des patients traités par infliximab. La plupart d'entre eux avaient d'autres traitement immunosuppresseurs (tel que le methotrexate, la prednisone, l'azathioprine, la cyclosporine). (195)

IV.6 - Diagnostic

La radiographie pulmonaire objective une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale. La TDM montre de multiples opacités dites en « verre dépoli » mais respectant les sommets. (139) (189)

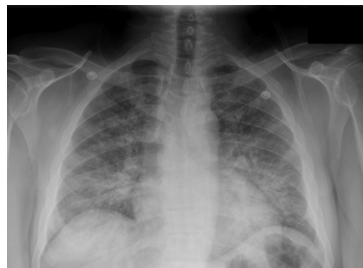


Figure 32 : La radiographie pulmonaire montre une pneumopathie diffuse bilatérale. (193)

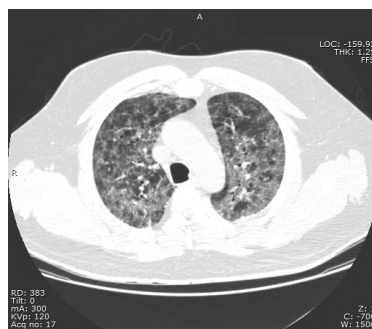


Figure 33 : L'imagerie obtenue par TDM montre des opacités en verre dépoli. (193)

Le diagnostic se fait également par la mise en évidence de l'agent sous formes trophiques ou kystiques dans le liquide de LBA après coloration au Giemsa ou au bleu de Toluidine et/ou par immunofluorescence directe. Le LBA est recueilli soit par fibroscopie, soit par expectoration de crachats. (196)

La coloration Giemsa RAL[®] permet de mettre en évidence les formes végétatives (apparaissant comme des amas spumeux contenant un noyau coloré en rouge) et kystiques (de forme sphériques d'environ 5 µm de diamètre et contenant huit corps intrakystiques. (168)

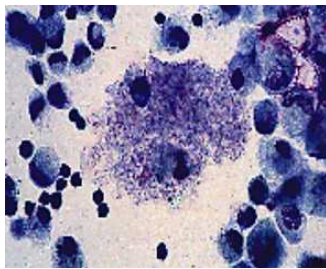


Figure 34 : Amas spumeux visibles dans un liquide broncho-alvéolaire après coloration au Giemsa. (189)

Les kystes prennent l'aspect de « ballons dégonflés » bleutés, généralement en amas lorsqu'ils sont mis en évidence à l'aide de la coloration de Gomori-Grocott, du bleu de toluidine ou de la technique d'imprégnation argentique de Musto. (168)

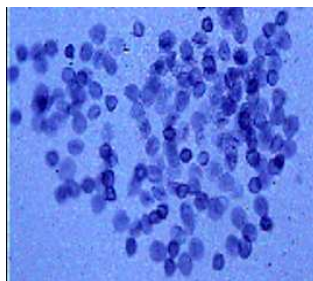


Figure 35 : Coloration des kystes de *Pneumocystis jirovecii* dans un liquide broncho-alvéolaire avec la technique de Musto. (189)

L'immunofluorescence permet d'augmenter la sensibilité de détection de l'agent grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre celui-ci. (192)

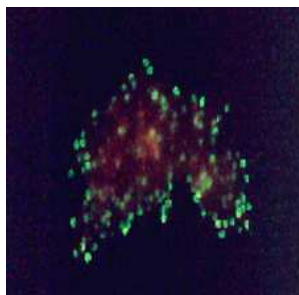


Figure 36 : Technique de l'immunofluorescence pour mettre en évidence les kystes dans un liquide broncho-alvéolaire. (189)

Afin d'augmenter le diagnostic, des techniques de PCR en temps réel ont été développées. Elles semblent utiles lorsque les techniques plus classiques de mise en évidence de kystes de *Pneumocystis jiroveci* sont négatives. (192)

La présence de bêta-glucanes dans le sérum peut confirmer le diagnostic. (168) Un test commercialisé (Fungitell test[®]) approuvé par la FDA utilise une technique de dosage du β (1-3)-D-glucane. Le test est positif chez les patients développant des infections fongiques profondes comme la pneumocystose. (189)

IV.7 - Traitement

Le traitement le plus efficace est l'association de triméthoprimine au sulfaméthoxazole (Bactrim[®]) à la dose de 100 mg de sulfaméthoxazole et 20 mg de triméthoprimine/kg/j pour une durée de trois semaines. En cas d'intolérance ou d'inefficacité, des alternatives existent : l'utilisation de pentamidine (Pentacarinat[®]) par voie intraveineuse, de l'atovaquone (Wellvone[®]) per os et celle de la dapsonne (Disulone[®]) per os. (194)

IV.8 - Prévention

A ce jour, les données sont insuffisantes pour recommander systématiquement une prophylaxie chez les patients traités par anti-TNF. Elle doit être proposée au cas par cas : l'équipe médicale doit tenir compte de l'immunodépression, de la durée du traitement et de la maladie. Le traitement de référence est l'association de triméthoprimine au sulfaméthoxazole (Bactrim[®]). Les alternatives sont les aérosols de pentamidine (Pentacarinat[®]), l'utilisation de dapsonne (Disulone[®]) et celle d'atovaquone (Wellvone[®]). (174)

V - LES CANDIDOSES

V.1 - Classification

Les champignons du genre *Candida* appartiennent au phylum des Ascomycètes, à la classe des Saccharomycètes, à l'ordre des Saccharomycétales (levures bourgeonnantes) et au groupe des saccharomycétales mitosporiques. (197)

Parmi les 100 000 espèces décrites, environ 200 espèces sont pathogènes chez les vertébrés. (198)

V.2 - Epidémiologie

De façon générale, il existe de nombreux facteurs de risque au développement des candidoses : les âges extrêmes (vieillard, prématuré), une maladie sous-jacente débilitante, le diabète, la présence de nombreuses comorbidités, la convalescence d'une opération chirurgicale majeure, la présence de dysfonction(s) organique(s), l'hémodialyse, les brûlures étendues, la neutropénie, la présence de cathéters intravasculaires, l'exposition à de nombreux antibiotiques (surtout ceux à large spectre), l'immunosuppression... (199)

Les candidoses sont des infections principalement opportunistes. La plupart des candidoses sont dues à l'espèce *Candida albicans*. (200)

La prescription des antagonistes du TNF est associée à une augmentation des risques de candidose.

En France, *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment responsable des infections profondes. Les espèces *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis* ont également été identifiées comme étant à l'origine des candidoses systémiques. (158)

V.3 - Morphologie

Candida albicans se reproduit principalement selon un processus asexué ce qui lui permet d'exister sous quatre stades morphologiques différents.

La forme blastospore (ou blastoconidie) est une petite cellule ronde ou ovoïde mesurant 2 à 12 µm qui se multiplie par bourgeonnement.

La forme pseudo-filament (ou pseudo-mycélium) se forme par croissance tubulaire à partir des bourgeons.

Les filaments vrais sont de véritables formes filamenteuses ramifiées. Chaque article est cloisonné. (201)

Les chlamydospores sont des cellules sphériques, réfringentes et volumineuses possédant deux parois. Elles sont acidophiles, acido-résistantes et spécifiques de *Candida albicans*. Leur recherche sert au diagnostic. (202)

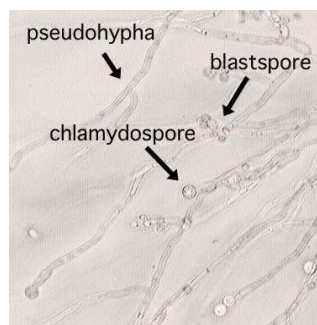


Figure 37 : Image microscopique (x200) de *Candida albicans*. (203)

Pseudohypha : pseudo-filament, blastospore : blastospore, chlamydospore : chlamydospore

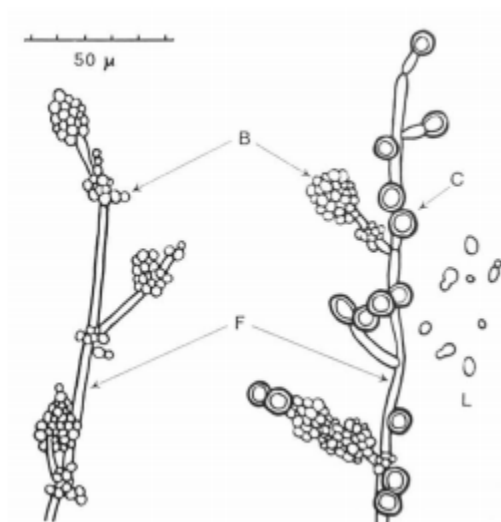


Figure 38 : Morphologie de *Candida sp.* et de *Candida albicans*.

L : blastospores et blastospores bourgeonnantes, B : amas de blastospores, F : filaments mycéliens, C : chlamydospores caractéristiques de *C. albicans*. D'après Segretain et al (204)

Plus rarement, *Candida albicans* se multiplie de manière sexuée. Cette reproduction se compose de trois étapes.

La première étape est celle de la fusion des cytoplasmes de deux cellules.

La deuxième est la caryogamie, au cours de laquelle il y a fusion de deux noyaux haploïdes pour donner un noyau diploïde.

Ensuite, la méiose conduit à des noyaux de nouveau haploïdes. (127)

V.4 - Cycle

Candida albicans est une levure commensale des cavités naturelles de l'homme sain, elle est présente dans le tube digestif et la sphère oropharyngée. L'infection à *Candida* se fait la plupart du temps par contamination endogène. (201)

La colonisation de la levure est souvent liée à une altération des mécanismes de défense.

Le facteur favorisant le plus souvent impliqué dans la prolifération est l'administration d'antibiothérapie à large spectre. Elle supprime la flore bactérienne habituelle du tube digestif.

A l'occasion d'une muqueuse lésée, l'invasion se fait par translocation à travers la barrière intestinale. (199)

Un déficit immunitaire va conduire à la dissémination de la levure dans tout l'organisme. (205)

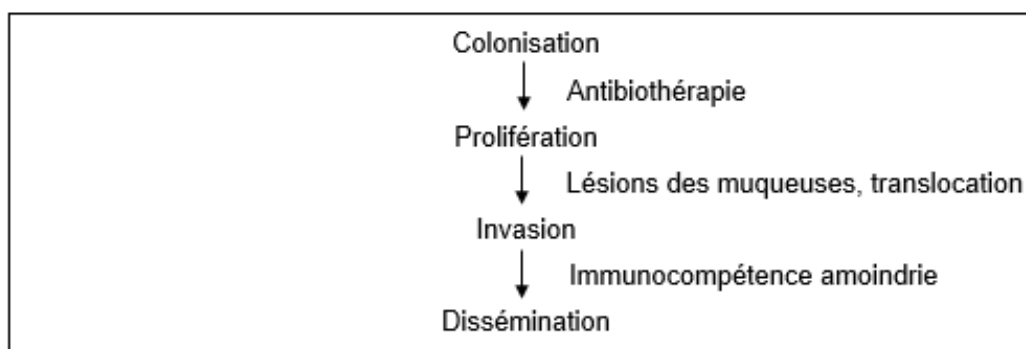


Figure 39 : Mécanisme de l'infection à *Candida albicans*. (205)

Plus rarement, la contamination est d'origine exogène. La levure pénètre soit à partir de solutés injectables, soit par manuportage. (206)

V.5 - Mécanisme d'invasion

La paroi des *Candida* est principalement constituée de polysaccharides : les glucanes, la chitine et les mannanes. Les glucanes en association avec la chitine assurent la rigidité de la membrane. Les mannanes sont des polymères de mannose et sont toujours associés à d'autres molécules : les liaisons covalentes avec les protéines forment des glycoprotéines (mannoprotéines), celles avec des lipides forment des glycolipides. (207)

Les mannoprotéines (dont l'adhésine Camp65p) participent à l'adhésion des levures aux parois des tissus. Elles se couplent à des protéines présentes à la surface des cellules épithéliales. Les adhésines se fixent à des récepteurs spécifiques de l'hôte. Elles se lient notamment à l'iC3b qui est un analogue d'intégrine. Ce « récepteur » a une forte homologie structurale avec le récepteur CR3 présent à la surface des PNN et des macrophages. (208)

Lors de la phagocytose, les levures sont internalisées dans le phagosome. Ce compartiment fusionne avec les lysosomes pour former les phagolysosomes. Ces phagolysosomes participent au processus fongicide car ils ont la particularité d'avoir un pH acide (d'environ 5) et de contenir des enzymes lysosomales catabolisantes. Cependant les levures arrivent à se reproduire et à filamenter dans les macrophages. (206)

Candida albicans secrète des protéases, qui jouent également un rôle dans l'adhésion de la levure mais ce mécanisme reste mal connu. (208)

Leur virulence est due aussi à leur capacité à pouvoir former des filaments. En effet, elles peuvent passer de la forme levure à la forme « filament ». (206)

V.6 - Clinique

Les candidoses peuvent être séparées en deux groupes selon le site de croissance. (199)

a) Les infections superficielles ou cutané-muqueuses

Les levures du genre *Candida* peuvent affecter la peau et les muqueuses et être responsables de candidoses au niveau de la cavité buccale, de l'appareil génital, de l'œsophage, des plis cutanés et des ongles. Ces infections sont liées à une modification de l'environnement à savoir de l'hydratation, du pH, des concentrations de nutriments ou de l'environnement microbien de la peau et des muqueuses. (158)

1) Les candidoses cutanées

Elles apparaissent sur des peaux lésées (brulées, écorchées) ou sur des zones de transpiration qui allient chaleur, humidité et macération comme l'aîne, les aisselles, les plis sous-mammaires et les zones interdigitales. (158)

2) Les candidoses oropharyngées

Le muguet est une des candidoses les plus connues qui infecte la cavité buccale. Elle se développe principalement chez les nouveau-nés, les patients traités par antibiotiques et les patients immunodéprimés. Elle se manifeste par des granulations blanchâtres qui vont donner un aspect pseudo-membraneux blanc-jaunâtre pouvant coloniser le pharynx et l'œsophage. (158)

3) Les candidoses œsophagiennes

Elles sont très fréquentes chez les patients atteints du SIDA. Elles ont déjà été diagnostiquées chez des patients traités par anti-TNF. (79)

4) Les candidoses génitales ou vulvo-vaginales

L'espèce *Candida albicans* est fréquemment responsable de candidoses vulvo-vaginales chez la femme. Les principaux symptômes sont un prurit, des brûlures vulvaires et des leucorrhées généralement blanchâtres. Ces candidoses ne sont pas considérées comme infections sexuellement transmissibles. Il existe de nombreuses causes de récurrence : certains médicaments (dont l'usage répété des antibiotiques), les œstrogènes, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. (158)

Chez l'homme, la candidose génitale, plus rare, débute par un érythème au niveau du gland et du prépuce qui s'accompagne de petites vésicules à leur surface. (158)

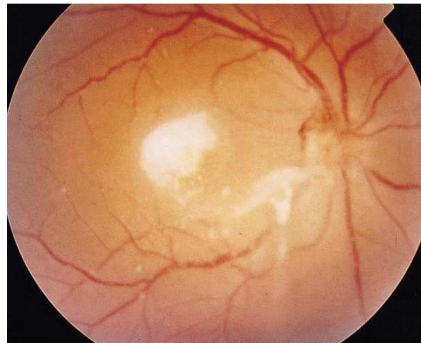


Figure 40 : Fond d'œil en cas d'endophtalmie à levures du genre *Candida*. (199)

b) Les infections profondes

Ces champignons peuvent également être à l'origine de candidoses systémiques. On parle de candidoses disséminées lorsqu'une levure du genre *Candida* a été identifiée dans plusieurs tissus. (199) Chez les patients à risque de développer une septicémie, ces infections se manifestent par une fièvre prolongée résistante au traitement par antibiotiques. (158)

Les chercheurs ont identifié de nombreux facteurs de risques telles que la neutropénie prolongée, l'allo- et autogreffe de moelle, la corticothérapie, la chirurgie digestive lourde, la réanimation, la prématurité, les brûlures étendues, etc. Toutes les localisations peuvent se voir, mais le rein et les valvules cardiaques sont souvent touchés. (158)

1) Candidoses oculaires

Un examen répété du fond d'œil peut révéler la présence d'une infection hémotogène. Il doit être réalisé de façon régulière chez les patients ayant une candidémie (c'est-à-dire ceux présentant une infection à levures prouvée par la présence d'au moins une hémoculture positive à *Candida*) ou ceux suspects de candidose systémique. L'atteinte oculaire est toutefois rare. Ces lésions sont constituées d'exsudats blancs et ont un aspect cotonneux. (199)

2) Les candidoses pulmonaires

Elles surviennent lorsque l'infection est disséminée. Une candidose disséminée se traduit par une hyperthermie résistante aux antibiotiques à large spectre souvent associée à des lésions cutanées, à une inflammation de la choroïde et de la rétine et à l'isolement de la levure dans différents prélèvements biologiques et hémocultures. Le diagnostic d'une pneumonie à *Candida* repose sur la biopsie pulmonaire, elle peut être accompagnée de la recherche d'antigènes circulants. (129)

c) Candidoses et anti-TNF

Un patient de 26 ans suivi pour une maladie de Crohn a développé une candidose disséminée à *C. glabrata* 10 jours après avoir reçu sa première dose d'infliximab.(209) Aux Etats Unis, la FDA a répertorié en moyenne 7 cas supplémentaires de candidoses pour 100 000 personnes traitées par anti-TNF. (210)

V.7 - Diagnostic

Il repose sur l'examen direct du prélèvement, la mise en culture et l'étude des réactions immunologiques de l'hôte.

a) Diagnostic indirect

1) Prélèvement

Les candidoses peuvent toucher une multitude d'organes. De nombreux types de prélèvements seront exploitables pour faire le diagnostic : crachats, liquides de LBA, écouvillonnages de bouche, ongles, selles, sang, biopsies de tissus,... Ils doivent être recueillis dans des récipients stériles et être acheminés rapidement au laboratoire (dans les 2 heures si possible).

2) Examen direct

Il peut être réalisé à l'état frais. L'utilisation d'un colorant (bleu de toluidine, fluorochrome, noir chlorazole) permet de visualiser plus facilement la levure. Elles peuvent être également visibles après coloration des frottis au MGG ou au Gomori-Grocott.

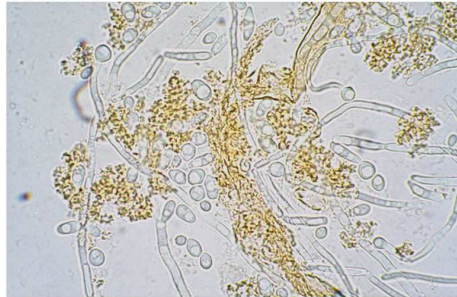


Figure 41 : Examen direct sans coloration réalisé à partir d'une hémoculture positive après 48 heures d'incubation dans un automate de type Bactec® 9240. On observe la présence de formes levures et de formes filamenteuses (tubes germinatifs et pseudofilaments). Grossissement x 400. La subculture a permis d'identifier *C. albicans*. (201)

3) Mise en culture

Elle pousse sur différents milieux, notamment à 37°C en 48H environ sur le milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol. Les colonies sont blanches, crémeuses, épaisses et lisses.

4) Identification

Les milieux chromogènes permettent de discriminer les espèces selon leur couleur et de faire une identification présomptive responsable de la pathologie chez le patient ainsi que d'apprécier les associations éventuelles de plusieurs espèces dans un prélèvement.

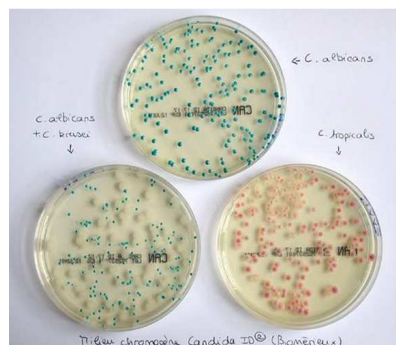


Figure 42 : Isolement des levures sur milieu chromogène Candida ID® après 48H d'incubation à 35°C. Les colonies de *C. albicans* sont pigmentées en bleu. Les colonies de *C. tropicalis* sont mates et pigmentées en rose. La troisième boîte contient une association de *C. albicans* (colonies bleues) et de *C. krusei* (colonies blanches, identification présomptive sur l'aspect mat et plat, confirmée par un test au latex KruseiColor® sur les colonies). (201)

5) Recherche d'Antigènes

Elle est réservée à la recherche des mannanes et des β -(1,3)-D-glucanes. Le test Platelia™ *Candida* ag est une technique immuno-enzymatique de type sandwich sur microplaque pour la détection de l'antigène mannane de *Candida* dans le sérum. Le mannane est un des constituants majeurs de la paroi, il représente plus de 7% du poids sec de *C. albicans*. (211)

6) Antifongigramme (ou test de sensibilité in vitro aux antifongiques)

Il est le plus souvent réalisé pour les levures isolées des prélèvements profonds. (158) (181) (212)



Figure 43 : Étude de la sensibilité aux antifongiques systémiques par la galerie colorimétrique Fungitest®.

La souche 4136 (*C. albicans*) est sensible à tous les antifongiques testés. (201)

b) Diagnostic indirect

Recherche des anticorps

Plusieurs techniques sont utilisées : technique *ELISA*, l'immunofluorescence, les techniques d'immunoprécipitation (immunodiffusion, immunoelectrophorèse, électrocosynérèse). Leur performance sont inégales et chaque laboratoire utilise sa propre technique ce qui pose des problèmes de standardisation et de comparaison des résultats. De plus, l'interprétation est difficile car certaines espèces sont commensales (dont *C. albicans* et *C. glabrata*).

Cette méthode est généralement indiquée pour le suivi des patients à risque de candidose profonde. (201)

V.8 - Traitement

Le traitement repose sur le changement des éventuels cathéters souvent colonisés ainsi que l'utilisation éventuelle d'un antifongique systémique. (158)

Un consensus en 2004 a proposé une stratégie thérapeutique pour la prise en charge des candidoses profondes en fonction de l'insuffisance rénale.

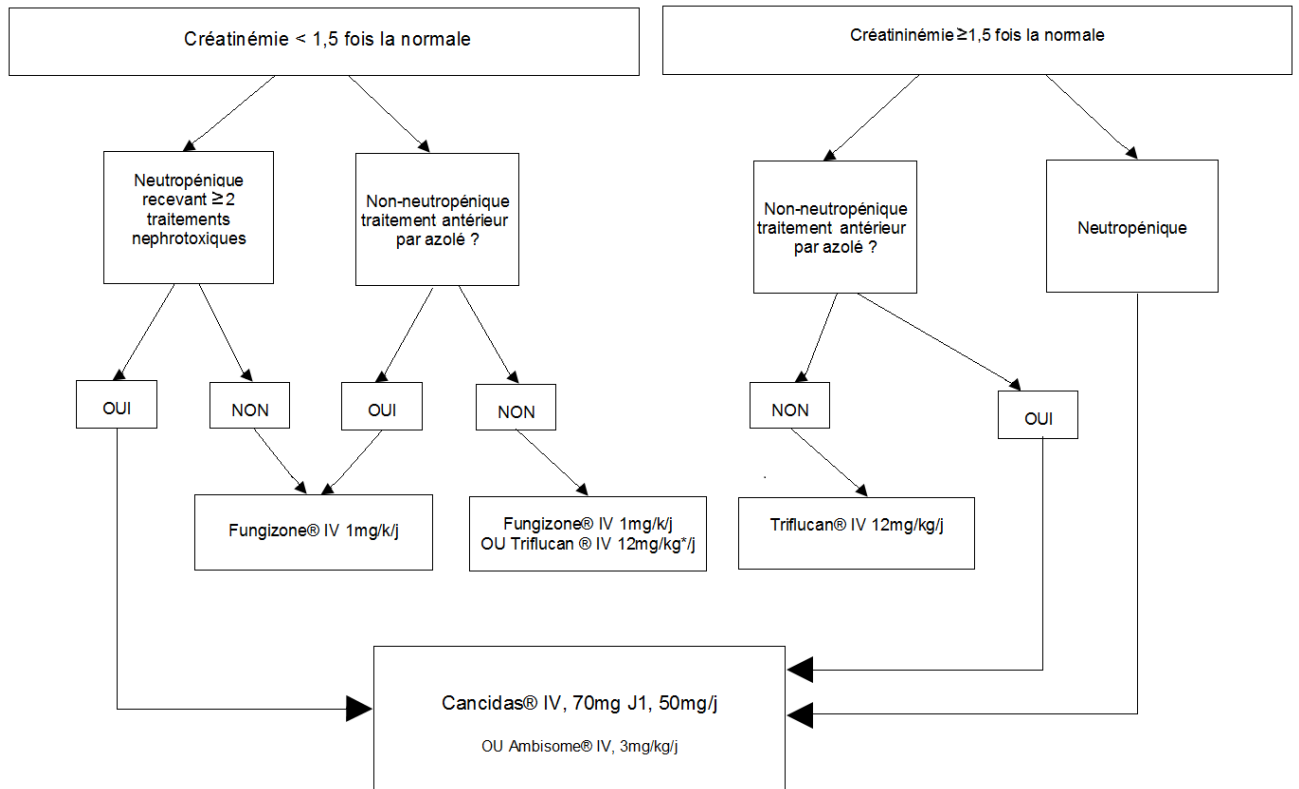


Figure 44 : Stratégie thérapeutique après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce. (D'après conférence de consensus, Paris, 13 mai 2004). (213)

VI - L'HISTOPLASMOSE

VI.1 - Classification

L'histoplasmosse est une infection essentiellement due à un champignon dimorphe *Histoplasma capsulatum*. Ce champignon appartient au phylum des Ascomycètes, à la classe des Eurotimocètes, à l'ordre des Onygnales et à la famille des Onygnaceae. (127) (214) (215)

VI.2 - Epidémiologie

Il existe deux variétés d'*Histoplasma capsulatum* : *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum* (*H c* var. *capsulatum*) et *Histoplasma capsulatum* variété *duboisii* (*H c* var. *duboisii*). (216)

La variété *capsulatum* est présente dans les régions d'endémie (la plus importante est située à l'Est des Etats-Unis) et la variété *duboisii* n'est présente qu'en Afrique subsaharienne. (216)

En France, les cas sont importés principalement de Guyane, des Antilles et de l'Afrique subsaharienne. (217)

D'autres facteurs de risque de développer une histoplasmosse disséminée ont été identifiés : le sida, le jeune âge (les nourrissons), les malignités hématologiques, la transplantation d'organe solide, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'administration de corticoïdes et les carences congénitales en cellules souches. (13) (218)

VI.3 - Morphologie

Histoplasma capsulatum est un champignon dimorphique car il est présent sous deux formes morphologiques en fonction de la température et des facteurs nutritionnels. (215)

La forme levure est présente dans les tissus ou en culture à 37°C. Elle a une forme ovoïde et mesure 2 à 4 µm de diamètre. (215)

La forme filamenteuse est présente dans le sol ou à des températures inférieures à 35 °C. Elle est composée de filaments septés. (215)

Les macroconidies ont une paroi épaisse et mesurent 7 à 15 µm de diamètre. Elles sont généralement tuberculées ou ornées de projections cylindriques courtes.

Les microconidies ont une paroi lisse et mesurent 2 à 5 µm de diamètre. (215)

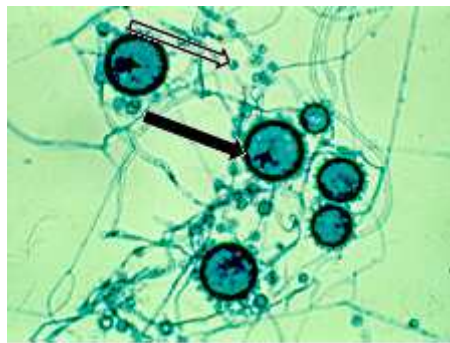


Figure 45 : Aspect microscopique d'une forme filamenteuse d'*Histoplasma capsulatum*. (219)
Les macroconidies sont les larges spores tuberculées (flèche pleine) et les microconidies (flèche ouverte) sont les petites spores.

VI.4 - Cycle

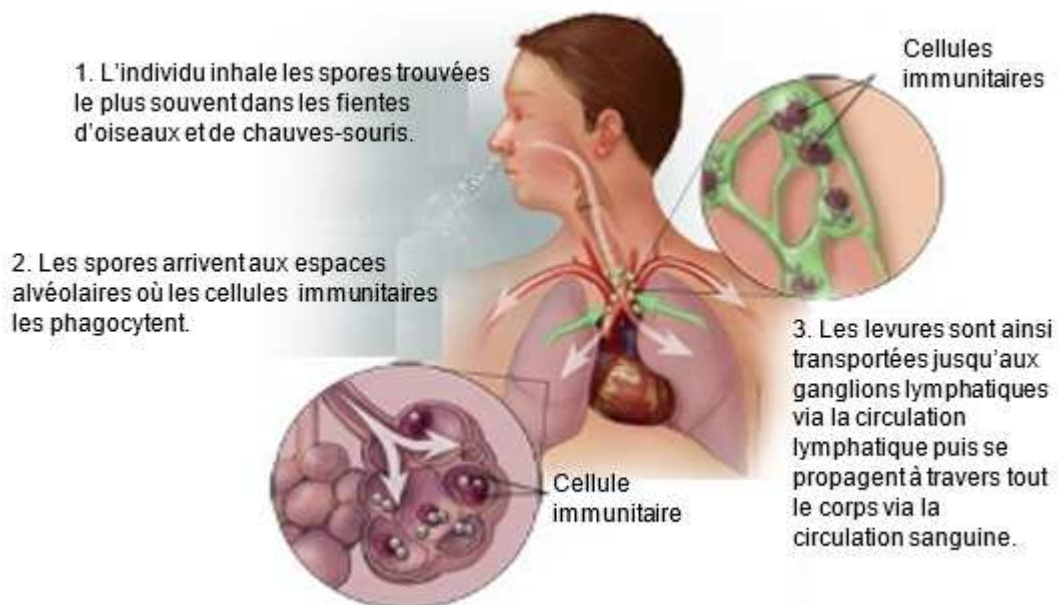


Figure 46 : Cycle de vie d'*Histoplasma capsulatum*. (220)

L'agent se trouve dans les milieux humides enrichis en fientes d'oiseaux (poulet, pigeons, étourneaux...) ou de chauve-souris. Le vent peut transporter le champignon sur plusieurs kilomètres. (181)

Les spores fines, appelées microconidies, et les fragments de filaments présents dans le sol sont inhalés lors de la respiration. Ils vont atteindre les alvéoles pulmonaires puis vont germer en levures dans les macrophages. (181) (217)

L'incubation dure environ 3 semaines. (221)

VI.5 - Mécanisme d'invasion

Les microconidies sont inhalées et se transforment en levures au niveau des alvéoles pulmonaires. Elles sont phagocytées par les macrophages elles s'étendent aux ganglions hilaires puis à la circulation générale. Cette migration active les lymphocytes T CD4 et libère des cytokines.

En cas d'immunité cellulaire défaillante, le risque d'une infection disséminée est élevé. En cas d'immunosuppression, il peut y avoir réactivation d'un foyer latent. (222)

VI.6 - Clinique

Elle se manifeste généralement par une toux, une dyspnée, de la fièvre et un état de malaise. (13)

a) L'histoplasmose pulmonaire aiguë

Cette entité clinique passe inaperçue ou peut être marquée par un syndrome grippal parfois associé à un érythème ou à des arthralgies. On aperçoit à la radiographie pulmonaire un infiltrat nodulaire, des adénopathies hilaires et des calcifications en cas de contamination ancienne. (129)

b) L'histoplasmose pulmonaire chronique

Elle se manifeste souvent chez des patients tabagiques âgés de plus de 50 ans présentant déjà une atteinte pulmonaire (emphysème, bronchopathie chronique). L'infection ressemble à une tuberculose avec toux, dyspnée, expectorations, Le diagnostic repose sur l'imagerie radiographique avec la mise en

évidence d'un infiltrat interstitiel, dense et nodulaire, pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire. (129) (217)

c) L'histoplasmosse disséminée

En cas d'un déficit de l'immunité cellulaire, elle apparaît parfois plusieurs années après la première contamination. Le patient perd du poids et peut présenter une fièvre, une pneumonie, une méningite, une endocardite et des ulcères de la bouche, de la langue, du nez et du larynx. (221) La radiographie pulmonaire montre dans la moitié des cas un infiltrat interstitiel ou réticulonodulaire diffus avec quelques nodules de 1 à 2 mm de diamètre. Il y a parfois un épanchement pleural, des granulomes calcifiés et exceptionnellement des infiltrats cavitaires. (129)

d) Histoplasmosse et anti-TNF

Des cas de *H c var. capsulatum* ont déjà été décrits chez des patients traités par anti-TNF donc seule cette variété est envisagée dans cette thèse. Chez ces patients, l'histoplasmosse a été identifiée comme la cause la plus fréquente d'infection fongique invasive. (13) (214) (218) (223)

En 2008, la FDA a signalé 240 cas d'histoplasmosse chez des patients recevant de l'infliximab, de l'adalimumab et du certolizumab pegol. (136)

Une américaine de 56 ans présentant une maladie de Crohn depuis l'âge de 26 ans a développé une histoplasmosse disséminée alors qu'elle recevait un traitement d'entretien par infliximab depuis plus d'un an. A l'interrogatoire, elle a révélé une exposition à une pandémie d'histoplasmosse une trentaine d'année auparavant. (224)

VI.7 - Diagnostic :

Les levures sont recherchées dans de nombreux types de prélèvements :

Les prélèvements pouvant aider au diagnostic sont nombreux : lavage bronchopulmonaire, LCR, liquide gastrique, sang, urines, ponction sternale, biopsie hépatique, biopsie splénique, biopsie intestinale, biopsie médullaire, biopsie de peau, biopsie de lésions de muqueuse buccale, pharyngée ou laryngée, ... (216)

a) Diagnostic direct

Examen direct : La coloration au MGG permet de visualiser les levures à partir d'un frottis ou d'une lame de cyto centrifugation. Elles sont ovalaires et entourées d'un halo clair correspondant à leur paroi épaisse non colorée. (216)

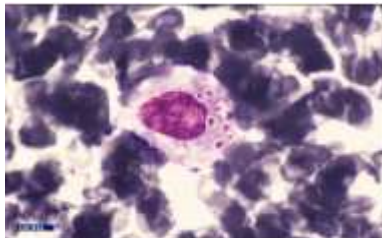


Figure 47 : Mise en évidence de levures d'*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* dans un liquide de LBA après coloration au MGG. (x1000) (225)
Image Anofel

D'autres colorations permettent de visualiser les levures dans les coupes histologiques : l'HES, l'acide périodique-schiff (PAS) et l'imprégnation argentique. (216)

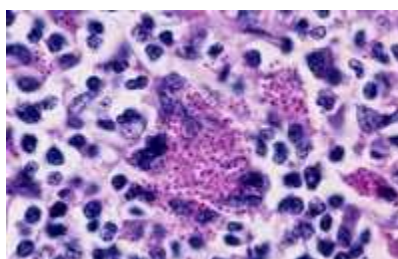


Figure 48 : Mise en évidence d'*Histoplasma capsulatum* dans un ganglion lymphatique humain après imprégnation au PAS (x 250). (226)

Mise en culture : La culture est dangereuse pour le technicien et doit être réalisée en tubes dans des laboratoires disposant d'un poste de sécurité microbiologique. Le champignon peut être cultivé sur milieu de Sabouraud, sur gélose cultivé à la pomme de terre (PDA), sur gélose cœur-cerveau (BHI agar). On obtient une colonie duveteuse blanche puis ocre à verso marron, plane à centre surélevé. (216)

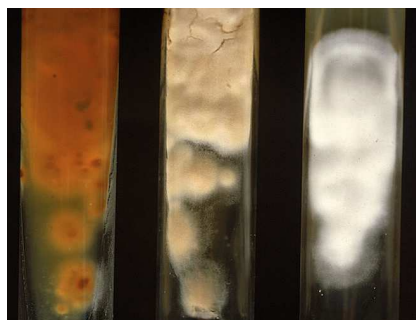


Figure 49 : La colonie d'*Histoplasma capsulatum* est duveteuse blanche, puis ocre à verso marron, plane à centre surélevé. (216)

recherche d'Antigènes : La recherche d'antigènes circulants est plus sensible dans les formes disséminées d'histoplasmose (> 90%) que dans les formes chronique (40%). (216)

b) Diagnostic indirect

Imagerie : Chez les patients dont on soupçonne une infection à *H c var. capsulatum*, une radiographie pulmonaire doit être effectuée même si elle peut être normale alors que le champignon est présent. (13)



Figure 50 : Radiographie de thorax montrant un infiltrat disséminé chez un patient infecté par *H C var. capsulatum*. (227)

Recherche d'Anticorps : Ils sont plus souvent recherchés par immunodiffusion ou par fixation du complément. Ces techniques sont peu utilisées car les anticorps peuvent mettre 2 à 6 semaines à apparaître.

Les tests sérologiques ont une sensibilité moyenne d'environ 50% chez les immunodéprimés et n'ont pas une bonne spécificité car il existe des réactions croisées avec d'autres champignons. (227)

VI.8 - Traitement

Chez le patient immunodéprimé ayant une forme disséminée, le traitement repose sur l'utilisation de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) pendant 14 jours suivi d'un relais avec l'itraconazole. (140) En seconde intention, le patient sera traité par amphotéricine B (Fungizone®). (172) En cas d'hypoxie, la méthylprednisolone peut être associée au traitement. (13)

En cas d'atteinte modérée, sera utilisé en première intention l'itraconazole (Sporanox®) et en seconde intention de fortes doses de fluconazole (Triflucan®).(140)

VI.9 - Prévention

Il faut éviter l'exposition aux poussières d'un milieu contaminé. Si cependant cette mesure ne peut être respectée, il est conseillé d'arroser avec de l'eau le terrain pour éviter le transport des poussières. Le port des combinaisons, des gants de protection et des filtres HEPA (filtres à particule aériennes à haute efficacité) est conseillé.

PARTIE D : LES CONSEILS ASSOCIES A LEUR DELIVRANCE

I - PATIENT

Voici une fiche qui peut être associée à la délivrance d'un traitement par anti-TNF.

L'équipe médicale vous a prescrit un médicament anti-TNF, il appartient à la catégorie des biothérapies.

Il est important de suivre rigoureusement la prescription de votre médecin spécialiste. Contactez-le en cas de problème de santé et en cas d'intervention chirurgicale même dentaire.

1- Modalités d'administration

Certains anti-TNF peuvent être auto-administrés. Si votre médecin vous a autorisé à réaliser vous-même votre injection, voici quelques rappels :

Lavez-vous les mains avant la manipulation du matériel,

Choisissez un site d'injection en les variant,

Utilisez le tampon alcoolisé fourni pour désinfecter le site d'injection,

N'arrêtez pas brutalement votre traitement et ne diminuez pas vous-même les doses ou les rythmes d'injection.

En cas d'oubli d'une injection le jour prévu, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

2- Conservation

Les anti-TNF doivent être conservés entre +2 et +8°C dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés.

Si toutefois, votre anti-TNF est resté à une température inférieure à 25°C, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien pour savoir s'il doit être jeté.

3- Effets indésirables :

Signaler à votre médecin ou à votre pharmacien tout signe qui pourrait vous faire penser à une infection (fièvre, rhume, infection urinaire, perte de poids, fatigue...)

4- Les déchets

Tous les déchets piquants, coupants ou tranchants, qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique, doivent être collectés dans des mini-collecteurs PCT de couleur jaune.

Le dispositif Cyclamed permet de collecter les médicaments à usage humain et ne sont donc pas adaptés à la collecte de déchets d'activités de soins à risque infectieux.

Ces déchets ne doivent pas non plus être éliminés avec les ordures ménagères.

II - PHARMACIEN

II.1 - Préparation de l'injection

Ci-joint un récapitulatif concernant la préparation de l'injection pour chaque anti-TNF.

Médicament	Délai entre la sortie du réfrigérateur et l'injection	Préparation de l'injection
Cimzia®	30 minutes	Pas de donnée
Enbrel®	15 30 minutes	<p>1-Retirer le capuchon en plastique et nettoyer le bouchon gris avec un tampon imbibé d'alcool.</p> <p>2-Retirer le protège aiguille, vérifier que la seringue contient bien 1 ml d'eau pour préparations injectables (eau PPI) et insérer l'aiguille dans le rond central du bouchon gris du flacon.</p> <p>3-Enfoncer très lentement le piston afin que l'eau PPI arrive dans le flacon sans avoir formé de la mousse.</p> <p>4-Si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes, recommencer l'opération avec un autre flacon.</p> <p>5-En retirant partiellement l'aiguille dans le flacon et en le retournant, aspirer la solution d'Enbrel® reconstituée et s'assurer que la seringue ne contient pas de bulle d'air.</p>
Humira®	Jusqu'à 14 jours	<p>1-Retirer le capuchon en plastique blanc et nettoyer le bouchon avec un tampon imbibé d'alcool.</p> <p>2-Retirer l'emballage de l'adaptateur et le fixer sur le bouchon du flacon, bien qu'il soit encore dans son emballage transparent.</p> <p>3-Poser le flacon muni de l'adaptateur sur le plan de travail propre.</p> <p>4-Ouvrir partiellement l'emballage et tirer lentement sur le piston blanc jusqu'à 0,1 ml au delà de la dose prescrite.</p> <p>5-Insérer ensuite l'embout de la seringue dans l'adaptateur présent sur le flacon et la faire tourner dans le sens des aiguilles d'une montre sans la serrer excessivement.</p> <p>6-Lorsque la seringue est bien mise en place, pousser à fond sur son piston.</p> <p>7-Retourner le flacon et tirer lentement sur le piston jusqu'à 0,1 ml au-delà de la dose prescrite pour faire passer la solution dans la seringue.</p> <p>8-Retirer de la seringue l'adaptateur avec le flacon et la fixer à l'aiguille.</p>
Simponi®	30 minutes	Pas de donnée

Tableau 11 : Tableau récapitulatif de la préparation de l'injection de Cimzia®, Enbrel®, Humira® et Simponi®.

Remicade® est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Les instructions concernant son utilisation, sa reconstitution, son administration et sa manipulation ne sont destinées qu'aux médecins ou aux professionnels de santé.

II.2 - Injection de la solution

Ci-joint un tableau rappelant les étapes nécessaires à la réalisation de l'injection de Cimzia®, Enbrel®, Humira® et Simponi®.

Cimzia®, Enbrel® et Humira®	Simponi®
<p>- Se laver soigneusement les mains puis choisir son site d'injection - Nettoyer le site d'injection par un mouvement circulaire avec un tampon alcoolisé</p>	
<p>1- Pincer doucement la peau désinfectée avec une main et maintenir le pli. Avec l'autre main, tenir la seringue à 45° par rapport à la peau et pousser d'un mouvement rapide toute l'aiguille dans la peau. 2- Enfoncer le piston d'un mouvement lent afin de vider la seringue. 3- Une fois l'injection faite, retirer la seringue et, en respectant le même angle d'inclinaison, relâcher la peau.</p>	<p>1- Retirer le protège aiguille en le tordant légèrement. 2- Appuyer fermement le stylo sur la peau sans appuyer sur le bouton, le tenir fermement dans la main avec un angle de 90° et pousser l'extrémité ouverte du stylo jusqu'à ce que le manchon de sécurité glisse entièrement sous la membrane transparente. 3- Appuyer sur le bouton et le maintenir appuyé jusqu'à entendre 2 « clic » qui indique que l'aiguille a été insérée pour le 1^{er}, et que l'injection est terminée pour le second. Puis enlever le stylo du site d'injection.</p>
<p>4- Comprimer le site d'injection à l'aide d'une compresse sans frotter puis le recouvrir éventuellement d'un pansement.</p>	
<p>5- La seringue et l'aiguille ne doivent pas être réutilisées et doivent être jetées dans le collecteur de couleur jaune.</p>	<p>5- L'injection est correctement réalisée lorsqu'un indicateur jaune apparaît dans la fenêtre de lecture. Le stylo doit être jeté dans un collecteur de déchets de couleur jaune.</p>

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des étapes nécessaires à l'injection de la solution de Cimzia®, Enbrel®, Humira® et Simponi®.

Remicade® est administré à l'hôpital ou à la clinique, soit par un médecin, soit par un infirmier. Les patients ne doivent pas reconstituer, diluer ou s'administrer le produit.

II.3 - Numéros et liens utiles

Service d'information médicale du laboratoire AbbVie (commercialisant Humira®) :
01.45.60.13.00

Service d'information médicale du laboratoire MSD France (commercialisant Remicade® et Simponi®) : 01.80.46.40.40

Service d'information médicale du laboratoire Pfizer (commercialisant Enbrel®) :
01.58.07.30.00

Service d'information médicale du laboratoire UCB pharma (commercialisant Cimzia®) : 01.47.29.44.35

Consulter la base de donnée publique des médicaments et consulter le résumé des caractéristiques d'un médicament : site des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes : <http://www.sante.gouv.fr>

Suivre les recommandations sur les stratégies de prise en charge HAS (Haute Autorité de Santé) : www.has-sante.fr

S'informer sur un médicament et suivre l'actualité : ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) : ansm.sante.fr

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Spécificité de la reconnaissance des formes soluble et membranaire du TNF.....	16
Figure 2 : Schéma récapitulatif du mécanisme d'action du TNF.	19
Figure 3 : Schéma des 5 anti-TNF.....	26
Figure 4 : Tachyzoïte de la souche <i>Toxoplasma gondii</i> présent dans une cellule péritonéale de souris, vue au microscope électronique.....	47
Figure 5 : Trois bradyzoïtes (flèches) présents dans un kyste du cerveau d'une souris.....	48
Figure 6 : Quatre sporozoïtes (flèches) présents dans l'un des 2 sporocystes	48
Figure 7 : Cycle évolutif de <i>Toxoplasma gondii</i>	49
Figure 8 : Aspect de la toxoplasmose cérébrale en imagerie par résonance magnétique.....	52
Figure 9 : Femelle adulte libre de <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	56
Figure 10 : Larve rhabditoïde de <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	56
Figure 11 : Larve strongyloïde infestante L3 de <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	56
Figure 12 : Cycle évolutif de <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	57
Figure 13 : Larve d'anguillule dans un prélèvement de LBA.	59
Figure 14 : Distribution géographique des <i>Leishmania</i> responsables de leishmaniose viscérale	62
Figure 15 : Schéma des formes promastigotes et amastigotes de <i>Leishmania donovani</i>	63
Figure 16 : Photographie au microscope de formes promastigotes de <i>Leishmania</i>	63
Figure 17 : Cycle évolutif de <i>Leishmania</i>	64
Figure 18 : Sphérules de <i>Coccidioides immitis</i> visibles au microscope.....	72
Figure 19 : Cycle de <i>Coccidioides immitis</i>	73
Figure 20 : Cycle évolutif d' <i>Aspergillus fumigatus</i> chez l'homme.	77
Figure 21 : Cycle évolutif d' <i>Aspergillus fumigatus</i> dans l'environnement.	78
Figure 22 : Structure de la paroi fongique.....	79
Figure 23 : Les PRR spécifiques de chaque type cellulaire.	80
Figure 24 : Spectre clinique des aspergilloses en fonction de l'état immunitaire du patient. .	82
Figure 25 : Arbre décisionnel : traitement médicamenteux	87
Figure 26 : Stratégie thérapeutique après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce.....	87
Figure 27 : Le scanner thoracique permet l'observation du « signe du halo ».....	89
Figure 28 : Aspect de <i>Cryptococcus neoformans</i> en microscopie électronique à transmission.	91
Figure 29 : Cycle évolutif de <i>Cryptococcus neoformans</i>	92

Figure 30 : <i>Cryptococcus neoformans</i> : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine.	94
Figure 31 : Schéma du cycle de vie de <i>Pneumocystis jiroveci</i>	97
Figure 32 : La radiographie pulmonaire montre une pneumopathie diffuse bilatérale.	98
Figure 33 : L'imagerie obtenue par TDM montre des opacités en verre dépoli.	98
Figure 34 : Amas spumeux visibles dans un liquide broncho-alvéolaire	99
Figure 35 : Coloration des kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans un liquide broncho-alvéolaire	99
Figure 36 : Technique de l'immunofluorescence pour mettre en évidence les kystes	99
Figure 37 : Image microscopique (x200) de <i>Candida albicans</i>	102
Figure 38 : Morphologie de <i>Candida sp.</i> et de <i>Candida albicans</i>	102
Figure 39 : Mécanisme de l'infection à <i>Candida albicans</i>	103
Figure 40 : Fond d'œil en cas d'endophtalmie à levures du genre <i>Candida</i>	106
Figure 41 : Examen direct sans coloration réalisé à partir d'une hémoculture positive.....	108
Figure 42 : Isolement des levures sur milieu chromogène Candida ID® après 48H d'incubation à 35°C.	108
Figure 43 : Étude de la sensibilité aux antifongiques systémiques	109
Figure 44 : Stratégie thérapeutique après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce.	110
Figure 45 : Aspect microscopique d'une forme filamenteuse d' <i>Histoplasma capsulatum</i> . ..	112
Figure 46 : Cycle de vie d' <i>Histoplasma capsulatum</i>	112
Figure 47 : Mise en évidence de levures d' <i>Histoplasma capsulatum</i> var <i>capsulatum</i>	115
Figure 48 : Mise en evidence d' <i>Histoplasma capsulatum</i> dans un ganglion lymphatique humain	115
Figure 49 : La colonie d' <i>Histoplasma capsulatum</i> est duveuteuse blanche, puis ocre à verso marron, plane à centre surélevé.	115
Figure 50 : Radiographie de thorax montrant un infiltrat disséminé	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des indications des anti-TNF.	24
Tableau 2 : Conditions de prescription des traitements anti-TNF.....	27
Tableau 3 : Indications des différents anti-TNF.....	27
Tableau 4 : Recommandations des posologies d'Infliximab (Remicade®).....	29
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des différentes formes commercialisées d'Enbrel®.	30
Tableau 6 : Recommandations des posologies d'Etanercept (Enbrel®).....	31
Tableau 7 : Recommandations des posologies d'Adalimumab (Humira®).....	33
Tableau 8 : Recommandations des posologies de Golimumab (Simponi®) chez les adultes.	36
Tableau 9 : Tableau indiquant les contre-indications.....	44
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des PAMP spécifiques des PRR.....	81
Tableau 11 : Tableau récapitulatif de la préparation de l'injection.....	122
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des étapes nécessaires à l'injection.....	123

BIBLIOGRAPHIE

1. Paquet J. Potentialités anti-inflammatoires de l'inhibition génomique et transcriptionnelle du TNF-[alpha] par une approche de type oligonucléotidique [Internet]. Nancy 1; 2010 [cited 2015 Jan 28]. Available from: <http://www.theses.fr/2010NAN10067>
2. Sibilja J, Wachsman D. Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-35940/> [Internet]. 2013 Nov 4 [cited 2013 Nov 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11591/resultatrecherche/31>
3. MacEwan DJ. TNF ligands and receptors – a matter of life and death. *Br J Pharmacol*. 2002 Feb;135(4):855–75.
4. Bazzoni F, Beutler B. The Tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–25.
5. Gueydan C, Coessens E. Avancées et perspectives de la recherche sur le facteur de nécrose tumorale (TNF). *médecine/sciences*. 1997;13(1):83.
6. Sany J. Anti-TNF α en rhumatologie : conséquences en réanimation. *Réanimation*. 2006 Aug;15(4):265–9.
7. Féger F, Vainchenker W. Hématopoïèse et facteurs de croissance. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/sa/13-16906/> [Internet]. [cited 2015 May 10]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/785/resultatrecherche/9>
8. Bouscary D, Roux C, Ravaud P. Myélome multiple : Physiopathologie. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-16818/> [Internet]. [cited 2015 May 28]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/17187/resultatrecherche/32>
9. Communications affichées. *Rev Rhum*. 2010 Nov;77:A131–325.
10. Cohen-Solal M, de Vernejoul M-C. Perte osseuse de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2005 Apr;72(4):365–9.
11. Couffinhal T, Dufourcq P, Daret D, Duplaà C. Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/02488663/v0022i11/01004726/> [Internet]. [cited 2015 May 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/5885/resultatrecherche/2>
12. Binard A, Saraux A. Inflammation rhumatismale. *EMC - Appar Locomoteur*. 2006 Jan;1(1):1–20.
13. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013 Mar 28;5:79–99.
14. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines*. *Chest*. 2000 Apr 1;117(4):1162–72.

15. Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. *Br J Pharmacol.* 2012 Jun 1;166(3):806–22.
16. Batteux F. Apoptose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47457/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Jun 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61262/resultatrecherche/1>
17. Projet caspase-8 (Activation de la caspase-8 dans des contextes apoptotiques et non apoptotiques: Caractérisation...) | ANR - Agence Nationale de la Recherche [Internet]. [cited 2015 May 28]. Available from: [Projet caspase-8](#)
18. Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Jun;9(6):482–93.
19. Lanfant-Weybel K, Lequerré T, Vittecoq O. Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Médicale.* 2009 May;38(5):774–87.
20. El Maghraoui A. Arthrite juvénile idiopathique. *Presse Médicale.* 2014 Jan;43(1):27–33.
21. Prieur A-M. Arthrite juvénile idiopathique : classification et nosologie. *Rev Rhum.* 2003 Jun;70(6):482–7.
22. Quartier P, Prieur A-M. Arthrites juvéniles idiopathiques. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-37509/> [Internet]. [cited 2015 Feb 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/28389/resultatrecherche/9>
23. Job-Deslandre C. Arthrites juvéniles idiopathiques. *EMC - Appar Locomoteur.* 2007 Jan;2(2):1–16.
24. Job-Deslandre C. Arthrite juvénile idiopathique : critères de classification. *Rev Rhum Monogr.* 2010 Apr;77(2):93–5.
25. Musset L, Ghillani-Dalbin P. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2013 Oct;28(5–6):281–6.
26. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [Eurekasante.fr](http://www.eurekasante.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html) par Vidal. [cited 2015 Jun 11]. Available from: <http://www.eurekasante.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>
27. Combe B. Fiche additive : Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (III). Traitement : Traitements anti-« tumor necrosis factor » (TNF) dans la polyarthrite rhumatoïde. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-32781/> [Internet]. [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8523/resultatrecherche/3>
28. Wendling D. Spondylarthrite ankylosante. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ap/14-20520/> [Internet]. [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8251/resultatrecherche/1>

29. Feydy A, Gossec L, Bazeli R, Thévenin F, Pluot E, Rousseau J, et al. le point sur... - IRM et spondylarthropathie. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/02210363/00919-C2/1057/> [Internet]. 2010 Feb 9 [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/264700/resultatrecherche/3>
30. Spondylarthrite [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Jun 11]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite.html>
31. Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC - Appar Locomoteur. 2007 Jan;2(1):1–12.
32. Jullien D. Psoriasis. /data/books/9782294020995/body/sc0508/ [Internet]. 2008 Sep 12 [cited 2015 Jun 11]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/195509>
33. Guillot B, Guilhou J-J. Le psoriasis et son traitement. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/11698330/v0069i06/02003472/> [Internet]. [cited 2015 Feb 3]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8776/resultatrecherche/36>
34. Rozieres A, Hennino A, Nicolas J-F. Le TNF dans la physiopathologie du psoriasis. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01330002/174/> [Internet]. 2008 Mar 26 [cited 2015 Aug 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/130415/resultatrecherche/6>
35. Carbonnel F. Rectocolite hémorragique. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-29718/> [Internet]. [cited 2015 Feb 3]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10143/resultatrecherche/15>
36. Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. EMC - Gastro-Entérologie. 2012 Oct;7(4):1–19.
37. Rectocolite hémorragique [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Jun 11]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique.html>
38. Marteau P, Jian R. Maladie de Crohn. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-29717/> [Internet]. [cited 2015 Jun 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3433/resultatrecherche/18>
39. Colombel J-F, Mesnard B. Maladie de Crohn. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/es/09-09021/> [Internet]. [cited 2015 Aug 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/20089/resultatrecherche/36>
40. De Saussure P, Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. EMC - Gastro-Entérologie. 2007 Jan;2(3):1–18.
41. Martin T. « Anticorps anti-TNF, quelles applications, quels effets secondaires ? ». Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2006 Apr;46(3):261–6.
42. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Aug;25(4):549–67.

43. Guillaume J-C. Règles de prescription des médicaments en 2007. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2007 Dec;134(12):913–5.
44. CIMZIA [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4989-CIMZIA.html>
45. ENBREL [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1292-ENBREL.html>
46. HUMIRA [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1288-HUMIRA.html>
47. REMICADE [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4220-REMICADE.html>
48. SIMPONI [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cited 2015 Mar 30]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5295-SIMPONI.html>
49. Mahe E, Descamps V. Anti-TNF alpha en dermatologie. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01290012/1374/> [Internet]. 2008 Apr 29 [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/153721/resultatrecherche/15>
50. Flamant M, Bourreille A. Biothérapies et MICI: anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. *Rev Médecine Interne*. 2007 Dec;28(12):852–61.
51. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *EMC - Néphrologie*. 2006 Jan;1(1):1–16.
52. Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GJ. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNF α biologics in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1429–35.
53. Jung SM, Kim H-S, Kim H-R, Kim NY, Lee J-H, Kim J, et al. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Int Immunopharmacol*. 2014 Jul;21(1):20–5.
54. ORTONNE J-P. Prise en charge thérapeutique du psoriasis en plaques : apport des anti-TNF α [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0151963801328-9-C26](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01328-9-C26) [Internet]. 2008 Apr 29 [cited 2015 Jun 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/155496/resultatrecherche/7>
55. Sparsa A. Etanercept. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01328-9-C2/6/> [Internet]. 2008 Apr 29 [cited 2015 Feb 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/155210/resultatrecherche/32>
56. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *EMC - Appar Locomoteur*. 2006 Jan;1(2):1–23.

57. Damiano J. Bioterapias en los reumatismos inflamatorios. EMC - Podol. 2011;13(4):1–7.
58. Comment trier, stocker, collecter et éliminer vos DASRI ? [Internet]. Groupe GC. [cited 2015 Feb 6]. Available from: <http://www.groupegc.com/details-comment+trier+stocker+collecter+et+eliminer+vos+dasri+-56.html>
59. Dastri [Internet]. [cited 2015 Mar 24]. Available from: <http://www.dastri.fr/>
60. Pebret F. Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales. Heures de France; 2003. 596 p.
61. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr 1;70(4):616–23.
62. Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor Necrosis Factor Blockers Influence Macrophage Responses to Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis.* 2008 Dec 15;198(12):1842–50.
63. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res.* 2010 Jun 1;62(6):764–9.
64. Sparsa A. Étanercept : Enbrel®. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2007 Dec;134(12):972–7.
65. Bachelez H. Infliximab : Rémicade®. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01340012/978/> [Internet]. 2008 Mar 27 [cited 2015 Feb 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/130589/resultatrecherche/4>
66. Marie I. Infections opportunistes bactériennes (hormis tuberculose) et fongiques au cours des traitements par anti-TNF α . *Médecine Thérapeutique.* 2010 Oct 1;16(4):379–87.
67. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Legionella - Maladies infectieuses - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/legionella-fra.php>
68. Gouvernement du Canada SC et l'Agence de la santé publique du C. C. difficile [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://canadiensensante.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/disease-maladie/cdifficile-fra.php>
69. Légionellose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/legionellose>
70. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Listéria - Feuillet d'information - Agence de la santé publique du Canada [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/fs-sa/fs-fi/listerios-fra.php>
71. Salmonellose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/salmonellose>

72. Nocardiose (Infection par la Nocardia) [Internet]. Healthline. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://fr.healthline.com/health/nocardiose-infection-par-la-nocardia>
73. CDC - Signs & Symptoms - Nocardiosis [Internet]. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.cdc.gov/nocardiosis/symptoms/index.html>
74. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique: mise à jour 2007. *Rev Rhum.* 2007 Dec;74(12):1312–22.
75. Sibilia J, Duzanski M-O, Varoquier C, Sordet C, Chatelus E, Gottenberg J-E. Biomédicaments et petites molécules immunomodulatrices et immunosuppressives. *EMC - Traité Médecine AKOS.* 2012 Oct;7(4):1–11.
76. Bessières M-H. Toxoplasmose. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesbioemb-47520](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesbioemb-47520) [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61326/resultatrecherche/8>
77. Dardé M-L, Peyron F. Toxoplasme et toxoplasmose. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect.* 2012 Oct;7(4):1–12.
78. Gazzinelli RT, Brezin A, Li Q, Nussenblatt RB, Chan CC. Toxoplasma gondii: Acquired Ocular Toxoplasmosis in the Murine Model, Protective Role of TNF- α and IFN- γ . *Exp Parasitol.* 1994 Mar;78(2):217–29.
79. Marie I, Guglielmino E. Infections opportunistes non tuberculeuses au cours des traitements par les anti-TNF α . *Rev Médecine Interne.* 2010 May;31(5):353–60.
80. Fortier B, Dao A, Ajana F. Toxoplasme et toxoplasmoses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-20353/> [Internet]. [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11881/resultatrecherche/14>
81. Speer CA, Dubey JP, McAllister MM, Blixt JA. Comparative ultrastructure of tachyzoites, bradyzoites, and tissue cysts of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 1999 Oct;29(10):1509–19.
82. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin Microbiol Rev.* 1998 Apr 1;11(2):267–99.
83. Ocular toxoplasmosis [Internet]. TheFreeDictionary.com. [cited 2015 Sep 6]. Available from: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Ocular+toxoplasmosis>
84. Paris L. Toxoplasmose. *EMC - Traité Médecine AKOS.* 2009 Jan;4(3):1–7.
85. Infliximab and Reactivation of Cerebral Toxoplasmosis. *N Engl J Med.* 2005;353(14):1530–1.
86. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic Chorioretinitis and Antitumor Necrosis Factor Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Feb;36(4):262–3.

87. Rodrigues KF de P, Faria e Arantes TE, Muccioli C, Neto JL de A, Pinheiro MM. Incidence of Toxoplasma retinochoroiditis in patients with ankylosing spondylitis after using TNF- α blockers. *Parasitol Int.* 2013 Jun;62(3):272–5.
88. Cordonnier C. Pathologie infectieuse opportuniste de l'immunodéprimé. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/po/06-02693/> [Internet]. [cited 2015 Feb 19]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10819/resultatrecherche/3>
89. Carrière J, Datry A. Parasitoses et immunodépression. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-22596/> [Internet]. [cited 2015 Feb 19]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3368/resultatrecherche/14>
90. Grossesse: quels risques de toxoplasmose avec un chat? [Internet]. [cited 2015 Jun 22]. Available from: http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/grossesse-quels-risques-de-toxoplasmose-avec-un-chat_1007102.html
91. Poirriez J, Justine J-L, Pape PL. Anguillules et anguillulose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-08397/> [Internet]. [cited 2015 Feb 20]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11891/resultatrecherche/1>
92. Nicolas X, Chevalier B, Klotz F. Anguillule et anguillulose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-26085/> [Internet]. [cited 2015 Feb 20]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/28185/resultatrecherche/2>
93. Glize B, Malvy D. Autochthonous strongyloidiasis, Bordeaux area, South-Western France. *Travel Med Infect Dis.* 2014 Jan;12(1):106–8.
94. Cinquetti G, Massoure M-P, Rey P. Traitement des parasitoses digestives (amœbose exclue). *EMC - Gastro-Entérologie.* 2013 Jan;8(1):1–10.
95. Gloro R, Ollivier-Hourmand I, Morin-Fatome A, Rousselot P, Moel GL, Dao T. Anguillulose maligne associée à une fibrose pulmonaire et une hémorragie digestive. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/03998320/00280012/1287/> [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2015 Feb 20]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/99841/resultatrecherche/58>
96. Sturrock RF. Strongyloidiasis: a major roundworm infection of man: D. I. Grove (editor). London: Taylor & Francis, 1989, 336 pp. ISBN 0-85066-732-1. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989 Nov;83(6):804.
97. Boatright MD, Wang BWE. Clinical infection with *Strongyloides stercoralis* following etanercept use for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr 1;52(4):1336–7.
98. Develoux M. Les formes graves de strongyloïdose. *J Anti-Infect.* 2014 Dec;16(4):207–12.
99. Pusztaszeri M, Bouzourene H. Strongyloïdose intestinale et disséminée. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/02426498/00250004/322/> [Internet]. 2008 Feb 21 [cited 2015 Feb

- 20]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/89314/resultatrecherche/7>
100. Nicolas X, Chevalier B, Klotz F, Simon F. Traitement des parasitoses intestinales (amibiase et mycoses exclues). <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-926853/> [Internet]. [cited 2015 Jun 22]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11902/resultatrecherche/7>
 101. Recommandations générales [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/sante/vaccinations-internationales/recommandations-generales>
 102. Dedet J-P. Leishmania (atteinte cutanée et cutanéomuqueuse du Nouveau Monde). <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47510/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Feb 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61315/resultatrecherche/3>
 103. Leishmaniose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2015 Feb 26]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/leishmaniose>
 104. Dedet J-P, Carme B, Desbois N, Bourdoiseau G, Lachaud L, Pratlong F. Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer. *Presse Médicale*. 2013 Nov;42(11):1469–81.
 105. Buffet P. Leishmaniose cutanée. *EMC - Dermatol*. 2008 Jan;3(4):1–11.
 106. Rapp C, Roué R. Leishmanioses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mg/tm-22587/> [Internet]. [cited 2015 Feb 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3363/resultatrecherche/19>
 107. Bousquet E, Mura F, Villain M, Rivière S, Konate A, Schneider C. Complications infectieuses liées au traitement par anti-TNF α : à propos de deux cas de leishmaniose. *J Fr Ophtalmol*. 2012 Nov;35(9):695–9.
 108. Faucher B, Piarroux R. Actualités sur les leishmanioses viscérales. *Rev Médecine Interne*. 2011 Sep;32(9):544–51.
 109. Dedet J-P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-26080/> [Internet]. [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11876/resultatrecherche/26>
 110. Pujari S. Parasite Leishmania Donovanii : Life Cycle, Mode of Infection and Treatment [Internet]. [cited 2015 Feb 27]. Available from: <http://www.yourarticlelibrary.com/zoology/parasite-leishmania-donovani-life-cycle-mode-of-infection-and-treatment/24263/>
 111. Merzougui A, Zerouki A, Berbadj M, Inouri S, Bacha D. B-03 - Prise en charge de la leishmaniose cutanée en Algérie. http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/0399077X/004304HS/24_3/ [Internet]. 2013 Jun 8 [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/826652/resultatrecherche/11>
 112. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*. 2007 Nov 1;5:S7–16.

113. Milon G. Physiologie des cellules monocytaires et macrophagiques. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/sa/13-11037/> [Internet]. [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/822/resultatrecherche/3>
114. Rosenthal E, Marty P. Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *Rev Médecine Interne*. 2009 Jun;30:S24–8.
115. Moltó A, Mateo L, Lloveras N, Olivé A, Minguez S. Leishmaniose viscérale et syndrome d'activation macrophagique chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde traité par adalimumab. *Rev Rhum*. 2010 May;77(3):304–6.
116. Jeziorski E, Blanchet C, Ludwig C, Lalande M, Coste V, Dereure J, et al. Récidive sous forme pseudotumorale d'une leishmaniose viscérale. *Arch Pédiatrie*. 2009 Oct;16:S129–31.
117. Bassetti M, Pizzorni C, Gradoni L, Bono VD, Cutolo M, Viscoli C. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology*. 2006 Nov 1;45(11):1446–8.
118. Jeziorski E, Dereure J, Mac Bullen G, Blanchet C, Ludwig C, Costes V, et al. Mucosal relapse of visceral leishmaniasis in a child treated with anti-TNF α . *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:135–6.
119. Pocholle E, Reyes-Gomez E, Giacomo A, Delaunay P, Housseine L, Marty P. Un cas de leishmaniose féline disséminée dans le sud de la France. *Parasite*. 2012;19(1):4.
120. Dedet J-P. Leishmania (atteinte cutanée de l'Ancien Monde). <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47509/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61314/resultatrecherche/14>
121. Leishmaniose cutanée autochtone en France métropolitaine. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638/01280010/1057/> [Internet]. 2008 Apr 28 [cited 2015 Feb 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/153295/resultatrecherche/8>
122. Fungizone 50 mg injectable boîte - Posologie et propriété [Internet]. [Santepratique.fr](http://www.santepratique.fr). [cited 2015 Jun 22]. Available from: <http://www.santepratique.fr/medicaments-fungizone-50-mg-injectable-boite-1-flacon-50-mg-cip-5603329-utilisation.html>
123. Marie I, Fevre C, Favennec L, Courville P, Bernet J, Levesque H. Leishmaniose cutanée au cours d'une polymyosite. *Rev Médecine Interne*. 2006 Jul;27(7):566–8.
124. Schneider P, Bouaziz J-D, Foulet F, Duong TA, Valeyrie Allanore L, Bagot M. Leishmaniose cutanée multifocale à *Leishmania infantum* sous traitement par adalimumab. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2009 Nov;136(11):815–6.
125. Marty P. Leishmaniose viscérale: épidémiologie, diagnostic et traitement. *Lett Infect*. 2010;25(5):186–90.
126. Germaud P, Boutoille D, Gay-Andrieu F. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus). *EMC - Pneumol*. 2010 Jan;7(1):1–26.
127. Chabasse D. Classification des champignons d'intérêt médical. *EMC - Mal Infect*. 2008 Jan;5(4):1–10.

128. Coccidioidomycosis. 2015 Jan 13 [cited 2015 Jan 16]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/215978-overview#a0104>
129. Chidiac C, Gérard Y. Manifestations pleuropulmonaires des maladies infectieuses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-11075/> [Internet]. [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11742/resultatrecherche/12>
130. Buot G. Coccidioidomycose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47476/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Jan 15]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61281/resultatrecherche/6>
131. Coccidioidomycosis. 2015 Jan 13 [cited 2015 Jan 16]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/215978-overview>
132. Fungal Resp Infections NGR [Internet]. [cited 2015 Feb 11]. Available from: <http://quizlet.com/11920412/fungal-resp-infections-ngr-flash-cards/>
133. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Dec;20(6):1181–95.
134. Life cycle of valley fever [Internet]. Tj's Garden. [cited 2015 May 29]. Available from: <http://tjsgarden.com/2012/12/17/valley-fever-symptoms-in-our-dog/life-cycle-of-valley-fever/>
135. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1959–66.
136. Ordonez ME, Farraye FA, Di Palma JA. Endemic Fungal Infections in Inflammatory Bowel Disease Associated with Anti-TNF Antibody Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Oct;19(11):2490–500.
137. Agence de la santé publique du Canada. Coccidioides spp Fiche technique santé-sécurité: agents pathogènes. cismef [Internet]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/coccidioides-spp-fra.php>
138. Jawetz E, Melnick JL, A A, Edward. *Microbiologie médicale*. Presses Université Laval; 1973. 644 p.
139. Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Infections pulmonaires : le point de vue du radiologue. *J Radiol Diagn Interv*. 2012 Jun;93(6):461–70.
140. Lortholary O, Tod M, Dupont B. Antifongiques. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-20366/> [Internet]. [cited 2015 Jan 13]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11775/resultatrecherche/16>
141. Lacombe K, Girard P-M. Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH : mise au point en 2004. Partie 2 : infections bactériennes, virales et fongiques. *Médecine Mal Infect*. 2004 Jun;34(6):246–56.
142. Hector RF, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis—A Fungal Disease of the Americas. *PLoS Med* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Jan 16];2(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC545195/>

143. Valley Fever Risk and Prevention | Coccidioidomycosis | Types of Fungal Diseases | Fungal | CDC [Internet]. [cited 2015 Jan 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/risk-prevention.html>
144. Prévention de la transmission de la tuberculose en établissement de santé. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07618425/00206-C2/7S75/> [Internet]. 2008 Apr 16 [cited 2015 Jun 22]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/143757/resultatrecherche/1>
145. Gangneux J-P, Bouchara J-P, Chabasse D. Biologie et diagnostic des infections à *Aspergillus*. *Mal Infect* [Internet]. Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/846338/resultatrecherche/3>
146. Morin O. *Aspergillus* et aspergillose : biologie. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-32472/> [Internet]. [cited 2015 Jan 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/15704/resultatrecherche/11>
147. Aspergillosis [Internet]. [cited 2015 Sep 7]. Available from: <http://www.philipcaruso-story.com/aspergillosis/>
148. Life Cycle [Internet]. *Aspergillus - Fungi*. [cited 2015 Feb 13]. Available from: <https://aspergillusproject11.wordpress.com/2013/04/18/life-cycle/>
149. Piens MA, Troncy J, Nicolle MC, Mercatello A, Fiere D, Mojon M. Aspergilloses invasives chez des patients atteints d'hémopathies malignes. A propos de 29 observations. *J Mycol Médicale*. 1993;3(2):79–83.
150. Khoufache K. Aspects toxicologiques d'*Aspergillus fumigatus* sur l'épithélium respiratoire in vitro [Internet]. Paris 12; 2006 [cited 2015 Apr 23]. Available from: <http://www.theses.fr/2006PA120047>
151. Germaud P. « *Aspergillus* » et système respiratoire. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2006 Jan;1(1):1–9.
152. *Candida and Immune System* [Internet]. *imageck.com*. [cited 2015 Sep 7]. Available from: <http://imageck.com/257073869-candida-and-immune-system.html>
153. Lass-Flörl C, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses*. 2013;56(4):403–13.
154. Revillard J-P. *Immunologie*. 4ème édition. De Boeck Supérieur; 2001. 604 p.
155. Israel-Biet D. Les défenses pulmonaires anti-aspergillaires. *Arch Pédiatrie*. 2003 Dec;10, Supplement 5:s563–8.
156. De Groot PWJ, Bader O, de Boer AD, Weig M, Chauhan N. Adhesins in Human Fungal Pathogens: Glue with Plenty of Stick. *Eukaryot Cell*. 2013 Apr;12(4):470–81.
157. Bellocchio S, Montagnoli C, Bozza S, Gaziano R, Rossi G, Mambula SS, et al. The Contribution of the Toll-Like/IL-1 Receptor Superfamily to Innate and Adaptive Immunity to Fungal Pathogens In Vivo. *J Immunol*. 2004 Mar 1;172(5):3059–69.
158. *Candidoses* [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/candidoses>

159. Voisin C, Bervar J-F, Stach B. Aspergillus et aspergilloses : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-08437/> [Internet]. [cited 2015 Jan 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11909/resultatrecherche/28>
160. Roux F, Fournier M. Signes, formes cliniques, diagnostic et pronostic de l'asthme. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/po/06-13495/> [Internet]. [cited 2015 Feb 12]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10843/resultatrecherche/4>
161. LES MYCOSES OPPORTUNISTES [Internet]. [cited 2015 Jul 6]. Available from: <http://slidegur.com/doc/1158264/les-mycoses-opportunistes>
162. Aspergillose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/aspergillose>
163. Kindt T, Goldsby R, Barbara O. Immunologie le cours de Janis Kuby avec questions de révision. 6ème édition. Dunod; 684 p.
164. Mulliez P. Traitement de l'ABPA : une place pour le voriconazole et l'omalizumab ? *Rev Mal Respir.* 2010 Sep;27(7):670–2.
165. Rakotoson JL, Razafindramaro N, Rakotomizao JR, Vololontiana HMD, Andrianasolo RL, Ravahatra K, et al. Les aspergillomes pulmonaires: à propos de 37 cas à Madagascar. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2011 Sep 11 [cited 2015 Feb 13];10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282929/>
166. Philippe B, Germaud P. Aspergilloses chez l'immunocompétent. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07618425/00220005/711/> [Internet]. 2008 Apr 30 [cited 2015 Jan 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/157153/resultatrecherche/17>
167. Lebeaux D, Lanternier F, Lefort A, Lecuit M, Lortholary O. Risque infectieux fongique au cours des maladies systémiques. *Presse Médicale.* 2009 Feb;38(2):260–73.
168. Bourée P. Parasitoses pulmonaires. *EMC - Pneumol.* 2013 Apr;10(2):1–8.
169. GERMAUD P. Aspergilloses pulmonaires : du diagnostic au traitement. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07618417/00606-C2/11/> [Internet]. 2008 Feb 22 [cited 2015 Jan 24]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/93927/resultatrecherche/6>
170. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07618417/00600005/289/> [Internet]. 2008 Feb 22 [cited 2015 Sep 7]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/93871/resultatrecherche/4>
171. Nicolas N, Mariette X, Tubach F, Michelet C, Dellamonica P, Lortholary O, et al. COL2-04 Risque d'infections opportunistes (IO) sous traitement par anti TNF α : résultats finaux des 3 ans de surveillance de l'observatoire RATIO. *Médecine Mal Infect.* 2009 Jun;39, Supplement 1:S2.
172. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009 Jun;3(2):47–91.

173. Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous Infections Due to Tumor Necrosis Factor Blockade: Correction. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 15;39(8):1254–5.
174. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3013–22.
175. Leboime A, Berthelot J-M, Allanore Y, Khalil-Kallouche L, Herman P, Orcel P, et al. Sinus aspergilloma in rheumatoid arthritis before or during tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R164.
176. Invasive Pulmonary Aspergillosis Associated with Infliximab Therapy. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1099–100.
177. Leboime A, Berthelot J-M, Kalouche-Khalil L, Orcel P, Lioté F. Aspergillose sinusienne dans la polyarthrite rhumatoïde avant ou en cours de traitement par anti-TNF alpha. *Rev Rhum*. 2007 Nov;74(10–11):1062–3.
178. Morin O. Aspergilloses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47473/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Jan 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61278/resultatrecherche/17>
179. Choices NHS. Aspergillosis - Prevention - NHS Choices [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 27]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/aspergillosis/Pages/prevention.aspx>
180. Cryptococcose [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2014 Dec 28]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/cryptococcose>
181. Charles P, Loulergue P, Viard J-P, Dromer F, Lortholary O. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Mal Infect*. 2007 Jan;4(3):1–11.
182. Zaragoza O, Rodrigues ML, De Jesus M, Frases S, Dadachova E, Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv Appl Microbiol*. 2009;68:133–216.
183. Gari-Toussaint M, Mondain-Miton V. Cryptococcose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-11097/> [Internet]. [cited 2015 Jan 13]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/11921/resultatrecherche/3>
184. Chabasse D, Brun S. Cryptococcose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47477/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61282/resultatrecherche/49>
185. Que enfermedades contraen las palomas? | [Internet]. [cited 2015 Sep 7]. Available from: <http://curiotende.com/que-enfermedades-contraen-las-palomas/>
186. Dromer F, Lortholary O. Cryptococcose. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-38340/> [Internet]. [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/24725/resultatrecherche/3>

187. Hughes WT. *Pneumocystis Carinii*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cited 2015 Mar 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8137/>
188. Pneumocystose [Internet]. Scribd. [cited 2015 Jan 9]. Available from: <https://fr.scribd.com/doc/38528488/PNEUMOCYSTOSE>
189. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, et al. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation*. 2010 Jun;19(4):327–38.
190. Curtis JR, Martin C, Saag KG, Patkar NM, Kramer J, Shatin D, et al. Confirmation of administrative claims-identified opportunistic infections and other serious potential adverse events associated with tumor necrosis factor α antagonists and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res*. 2007;57(2):343–6.
191. Beck JM, Cushion MT. *Pneumocystis* Workshop: 10th Anniversary Summary. *Eukaryot Cell*. 2009 Apr 1;8(4):446–60.
192. Jarboui MA, Mseddi F, Sellami H, Sellami A, Makni F, Ayadi A. *Pneumocystis* : épidémiologie et approches moléculaires. *Pathol Biol*. 2013 Dec;61(6):239–44.
193. *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia. 2014 Sep 2 [cited 2015 Mar 4]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/225976-overview>
194. Ichai P, Azoulay D, Feray C, Saliba F, Antoun F, Roche B, et al. Pneumopathies à *pneumocystis carinii* et à cytomégalovirus au décours d'hépatites alcooliques traitées par corticoïdes. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/03998320/00260005/532/> [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2015 Mar 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/99145/resultatrecherche/157>
195. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jiroveci* (carinii) Pneumonia After Infliximab Therapy: A Review of 84 Cases. *Dig Dis Sci*. 2007 Apr 11;52(6):1481–4.
196. Ferrand H, Crockett F, Naccache J-M, Rioux C, Mayaud C, Yazdanpanah Y, et al. Manifestations pulmonaires au cours de l'infection par le VIH : démarche diagnostique. *Rev Mal Respir*. 2014 Dec;31(10):903–15.
197. Taxonomic Information for *Candida albicans* - Biological Classifications & Names [Internet]. *Encyclopedia of Life*. [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://eol.org/pages/1013921/names>
198. Moore-Landecker E. *Fundamentals of the fungi*. Prentice-Hall; 1972. 504 p.
199. Pittet D. Candidémie et candidose généralisée. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/an/36-24614/> [Internet]. [cited 2015 Jan 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8957/resultatrecherche/3>
200. Eggimann P, Pittet D. Candidoses du sujet non neutropénique : de la colonisation à l'infection. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/07507658/v0020i04/01003744/> [Internet]. [cited 2015 Sep 24]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/538/resultatrecherche/19>

201. Letscher-Bru V. Candidoses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47475/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Mar 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61280/resultatrecherche/6>
202. Staib P, Morschhäuser J. Chlamyospore formation in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*--an enigmatic developmental programme. *Mycoses*. 2007 Jan;50(1):1–12.
203. Yeast [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Yeast&oldid=643720824>
204. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale de Segretain G Drouhet E Mariat F - [Internet]. [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://www.abebooks.fr/rechercher-livre/titre/diagnostic-de-laboratoire-en-mycologie-m%E9dicale/auteur/segretain-g-drouhet-e-mariat-f/>
205. Lepape A. Candidoses graves en réanimation [Internet]. Conférences d'actualisation 1999, Elsevier, Paris, et SFAR; 1999. Available from: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca99/html/ca99_30/99_30.htm
206. Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *EMC - Mal Infect*. 2005 Jan;2(3):1–15.
207. Dupont B, Laboratoires Squibb. L'écobiologie des candida. Neuilly, France: Laboratoires Squibb,; 1987. 48 p.
208. Baldo A, Mathy A, Vermout S, Tabart J, Losson B, Mignon B. Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables de mycoses superficielles. *Ann Médecine Vét* [Internet]. 2007 [cited 2015 Mar 11];151. Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/24990>
209. Belda A, Hinojosa J, Serra B, García L, Merino C, Molés JR. Candidiasis sistémica y tratamiento con infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun 1;27(06):365–7.
210. Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Invasive Fungal Infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41(Supplement 3):S208–12.
211. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol*. 1999 May;37(5):1510–7.
212. Grillot R. Les mycoses humaines: démarche diagnostique. Elsevier; 1996. 392 p.
213. Dupont B. Conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF Avec la participation de la Société Française d'Hématologie, de la Société Française de Mycologie Médicale et de la Société Française de greffe de moëlle 13 mai 2004, Institut Pasteur, Paris. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/11565233/00140003/142/> [Internet]. 2008 Apr 3 [cited 2015 Mar 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/108366/resultatrecherche/18>
214. Guimarães AJ, Frases S, Gomez FJ, Zancopé-Oliveira RM, Nosanchuk JD. Monoclonal Antibodies to Heat Shock Protein 60 Alter the Pathogenesis of *Histoplasma capsulatum*. *Infect Immun*. 2009 Apr;77(4):1357–67.

215. Liu D. *Molecular Detection of Human Fungal Pathogens*. CRC Press; 2011. 951 p.
216. Bouges-Michel C, Lortholary O. Histoplasmoses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/bio/emb-47479/> [Internet]. 2007 May 16 [cited 2015 Mar 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/61284/resultatrecherche/1>
217. Dupont B. Histoplasmoses. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/887115/resultatrecherche/3> [Internet]. 2014; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/887115/resultatrecherche/3>
218. Kauffman CA. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):115–32.
219. Mycology Online | *Histoplasma capsulatum* [Internet]. [cited 2015 Mar 24]. Available from: http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Dimorphic_Pathogens/Histoplasma/
220. LU P por L. A SU SALUD: Histoplasmosis, una enfermedad de Nuevo Mundo [Internet]. [cited 2015 Sep 7]. Available from: <http://pushandgo.blogspot.fr/2011/04/histoplasmosis-una-enfermedad-de-nuevo.html>
221. SST H: R. Histoplasmosis : Réponses SST [Internet]. 2015 [cited 2015 Mar 12]. Available from: <http://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/histopla.html>
222. Fernandez C, Gazaille V, Werbrouck-Chiroux A, Belmonte O, Sultan-Bichat N, Agape P, et al. Histoplasmosis : aspects clinicopathologiques chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé. À propos de deux cas d'infection à *Histoplasma capsulatum* sur l'Île de la Réunion. *Rev Mal Respir*. 2014 May;31(5):447–53.
223. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, et al. Histoplasmosis after Treatment with Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May;167(9):1279–82.
224. Galandiuk S, Davis BR. Infliximab-induced disseminated histoplasmosis in a patient with Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(5):283–7.
225. ... petites levures d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (MGG x 1000 [Internet]. imagestack.co. [cited 2015 Sep 7]. Available from: <http://imagestack.co/515482004-petites-levures-dhistoplasma-capsulatum-var-capsulatum-mgg-x-1000.html>
226. *Histoplasma Capsulatum Fungus In A Human Lymph Node The Pathogen That Causes Histoplasmosis Pas Stain Lm X250 Stock Photo* | Getty Images [Internet]. [cited 2015 Mar 23]. Available from: <http://www.gettyimages.com.au/detail/photo/histoplasma-capsulatum-fungus-in-a-human-high-res-stock-photography/106452655>
227. Peigne V. Histoplasmosis au cours de l'infection par le VIH. *J Anti-Infect*. 2012 Nov;14(4):186–91.

ANNEXE

Volet 1 de l'imprimé Cerfa n° 12708*02 : médicaments de produits ou de prestations d'exception

cerfa
n° 12708*02

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom _____
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation _____
nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualité (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

date de naissance _____

ASSURÉ(E) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom _____
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation _____

adresse de l'assuré(e) _____

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____
 raison sociale _____
 adresse _____

identifiant _____
 n° structure _____
(AM, PNECS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) ;
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant _____

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date _____

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.
 S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement _____

date _____ signature du prescripteur _____

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____
 raison sociale _____
 adresse _____

identifiant _____
 n° structure _____
(AM, PNECS ou SIRET)

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance _____

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausses déclarations est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'empêchement (articles 113-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.162-1-14 du Code de la sécurité sociale).
 La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.
 Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : HIMPENS

Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : Les infections opportunistes parasitaires et fongiques chez les patients traités par anti-TNF

Mots-clés : TNF, infections opportunistes, parasitaires, fongiques, infliximab, adalimmab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, leishmaniose, toxoplasmose, srongyloïdose, aspergillose, candidose, coccidiose, cryptococcose, histoplasmose, pneumocystose

Résumé : Les inhibiteurs du TNF ont révolutionné la prise en charge de pathologies inflammatoires rhumatismales, dermatologiques et digestives. Cependant, leur utilisation nécessite une surveillance régulière du patient compte tenu de la multitude des risques qu'exposent ces traitements. Parmi eux, les infections parasitaires et fongiques, bien que peu fréquentes, restent peu connues des utilisateurs. Le pharmacien d'officine a donc un rôle dans la prise en charge de la maladie.

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de pharmacie clinique -
Faculté de pharmacie - Université de Lille 2
Pharmacien, praticien hospitalier - CH Haubourdin

Assesseur : Mme STANDAERT Annie, Maître de conférences en parasitologie -
Faculté de pharmacie - Université de Lille 2

Membre extérieur : M. CUGIER Franck, Docteur en Pharmacie - Hersin-Coupigny