

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

**Soutenue publiquement le Lundi 24 Octobre 2016  
Par Melle. DESCAMPS MADELINE**

---

**Titre**

**Les complications infectieuses  
suite à la prise d'un traitement anti-TNF  
dans la maladie de Crohn.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame NEUT Christel, Maître de conférences en Bactériologie à la faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Assesseur :** Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre extérieur :** Monsieur RAJAN Jean-Paul, Pharmacien d'officine, Neuville en Ferrain



## 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 :  
VANDENDRIESSCHE

Professeur Xavier

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> 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
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire Médicaments et Molécules

## 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	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	.GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### 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 Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***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>

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

## Remerciements

A Mme Christelle NEUT, Directrice de thèse et Maître de conférences en Bactériologie à la faculté de Pharmacie de Lille 2, qui a encadré et guidé mon travail lors de la rédaction de cette thèse.

A Monsieur Benjamin Bertin, Assesseur de thèse et Maître de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille 2, qui a accepté de présider le jury de ma thèse. Merci pour les précieux enseignements dispensés dès la première année de pharmacie.

A Monsieur Jean-Paul RAJAN, docteur en pharmacie à Neuville-en-Ferrain qui a accepté de faire partie du jury de ma thèse comme membre extérieur.

A ma fidèle binôme Kelly AUGAIT sans qui toutes mes études auraient été beaucoup plus fastidieuses.

A mes parents et à ma sœur pour leur soutien inconditionnel pendant toutes mes années d'études.

A mon conjoint pour m'avoir accompagnée et soutenue pendant toutes les péripéties survenues,

A mes collègues et amies de la Pharmacie de la Mairie à Loos,

A mes amis de longue date, et à ceux rencontrés pendant ces six années d'études, merci.

## Liste des Abréviations :

AC : Anticorps

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C-Réactive

EBV : Virus d'Epstein-Barr

HSV : Herpès Simplex Virus

Ig : Immunoglobuline

IO : Infection Opportuniste

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TNF : Tumor Necrosis Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPH : Virus du Papillomavirus Humain

VZV : Virus Varicelle-Zona



# Table des mati

## ères

Liste des Abréviations .....	8
Introduction.....	13
I. Présentation générale de la maladie de Crohn. ....	15
1. Physiopathologie de la maladie.....	15
2. Données épidémiologiques .....	16
3. Causes de la pathologie.....	17
4. Déséquilibre de la flore intestinale et immunologie.....	17
5. Diagnostic et symptomatologie de la pathologie.....	19
6. Prise en charge et traitement de la maladie de Crohn .....	20
II. Les anticorps anti-TNF Alpha.....	23
1. L'infliximab (Rémicade®) .....	25
a. Description et mécanisme d'action .....	25
b. Indications dans la MC .....	26
c. Effets indésirables .....	27
2. L'adalimumab (Humira®) .....	28
a. Description et mécanisme d'action .....	28
b. Indications dans la MC .....	29
c. Effets indésirables .....	29
III. Les maladies infectieuses opportunistes sous anti-TNF .....	31
1. La tuberculose.....	33
a. Généralités sur la pathologie .....	33
b. Cas des anti-TNF.....	36

c.	Incidence de TB sous anti-TNF $\alpha$ .....	37
d.	Facteurs de risque .....	38
e.	Conduite à tenir en diagnostic.....	38
f.	Traitement de la tuberculose sous anti-TNF .....	41
2.	Hépatites B et C .....	44
a.	Hépatite B.....	44
i.	Généralités sur la pathologie.....	44
ii.	Situation lors d'une prise d'anti-TNF.....	47
iii.	Diagnostic, dépistage et prévention.....	48
iv.	Conseils à délivrer.....	51
b.	Hépatites C.....	51
i.	Généralités sur la pathologie.....	51
ii.	Situation lors d'une prise d'anti-TNF.....	54
iii.	Diagnostic, dépistage et prévention.....	55
3.	L'infection par le VIH .....	56
a.	Rappels généraux sur la pathologie.....	56
b.	Conséquence de la thérapie immunomodulatrice par anti-TNF dans la MC.....	58
c.	Mesures préventives.....	59
d.	Approche diagnostique et de dépistage.....	59
e.	Traitement de l'infection.....	61
4.	Les infections par virus herpétiques (CMV, HSV, VZV, EBV), papillomavirus humain et le virus de la grippe. ....	62
a.	L'infection par le Cytomegalovirus (CMV).....	62
i.	Rappels généraux sur la pathologie.....	62
ii.	Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie.....	63
iii.	Mesures préventives .....	64
iv.	Diagnostic, dépistage et traitement.....	64
b.	L'infection par l'herpès simplex (HSV) .....	65
i.	Rappels généraux sur l'infection .....	65
ii.	Impact de la thérapie immunomodulatrice sur la maladie .....	66
iii.	Mesures préventives .....	67

iv.	Diagnostic, dépistage et traitement. ....	67
c.	L'infection à VZV.....	68
i.	Aspects généraux sur l'infection.....	68
ii.	Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie .....	69
iii.	Mesures préventives .....	69
iv.	Diagnostic, dépistage et traitement. ....	71
d.	L'infection par le virus EBV .....	71
i.	Aspects généraux de l'infection.....	71
ii.	Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie .....	72
iii.	Mesures préventives .....	73
iv.	Diagnostic, dépistage et traitement de l'infection.....	73
e.	L'infection par le papillomavirus.....	74
i.	Rappels généraux de l'infection .....	74
ii.	Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie. ....	75
iii.	Mesures préventives .....	76
iv.	Diagnostic, dépistage et le traitement de l'infection .....	77
f.	La grippe .....	78
i.	Rappels généraux sur l'infection .....	78
ii.	Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie. ....	80
iii.	Mesures préventives .....	80
iv.	Diagnostic, dépistage et traitement de l'infection.....	81
5.	Les infections bactériennes autre que la tuberculose .....	82
a.	L'infection par <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	82
b.	L'infection par <i>Legionella pneumophila</i> .....	84
c.	L'infection par des espèces de <i>Salmonella</i> .....	85
d.	L'infection à <i>Listeria monocytogenes</i> .....	85
e.	L'infection par les espèces de <i>Nocardia</i> .....	86
f.	L'infection à <i>Clostridium difficile</i> .....	87
6.	Les infections fongiques et parasitiques.....	89
a.	Immunsation et chimioprophylaxie.....	89
b.	Prise en charge des infections.....	90

IV. Conseils globaux pour la mise sous traitement par des anti-TNF dans la MC. ....	91
1. Les antécédents médicaux du patient. ....	92
2. L'examen clinique approfondi. ....	92
3. Des tests de laboratoire ....	93
4. Le dépistage de la tuberculose.....	93
5. La vaccination ....	94
Conclusion.....	95
Références .....	96

## Introduction

La maladie de Crohn est une affection chronique, décrite en 1932 par un gastro-entérologue, le Dr Burrill Crohn. Elle résulte de l'inflammation intermittente ou continue d'une ou plusieurs parties de l'intestin.

Aujourd'hui, le nombre de patient atteints de maladie de Crohn est estimé à un million en Europe, alors qu'en France le nombre de patients atteints de cette maladie s'élève à environ 60 000.

Elle est due à l'exposition d'un individu, probablement génétiquement prédisposé, à un ou des facteurs de risque environnementaux, induisant une augmentation de la perméabilité intestinale, autorisant le passage de molécules étrangères à l'intérieur de la paroi, responsable d'une activation, non contrôlée de la réponse inflammatoire avec excès, non contrôlé, de la production de protéines de l'inflammation.

Le traitement de la maladie inflammatoire de l'intestin ou maladie de Crohn a été révolutionné au cours de la dernière décennie avec l'utilisation croissante des molécules dites immunomodulatrices.

Les patients atteints de maladie de Crohn sont rendus immunodéprimés par ce type de traitement. Les molécules immunomodulatrices couramment utilisées dans les affections intestinales inflammatoires sont les corticostéroïdes, les thiopurines, les inhibiteurs de méthotrexate, la calcineurine, et plus récemment les agents de facteur de nécrose anti-tumoraux (ou anti-TNF) ou d'autres produits biologiques. Leurs modes d'action diffèrent, mais ils ont tous un impact dans une certaine mesure sur la réponse immunitaire du patient.

Parmi ces nouveaux médicaments qui viennent donc agir sur le système immunitaire, se trouvent les médicaments appelés anti-TNF.

Avec une telle immunomodulation induite par les anti-TNF, le potentiel de survenue d'infection opportuniste est une préoccupation importante pour les patients atteints de MICI. En effet, les infections opportunistes posent particulièrement des

problèmes pour le clinicien car elles sont souvent difficiles à reconnaître et sont associées à des taux élevés de morbidité et de mortalité. De plus, elles sont potentiellement graves et difficiles à traiter efficacement.

Une infection opportuniste peut être généralement définie comme une infection progressive causée par un micro-organisme qui a limité (ou non) un pouvoir pathogène dans des circonstances ordinaires, mais qui est capable de provoquer une maladie grave à la suite de l'effet de prédisposition d'une autre maladie ou de son traitement.

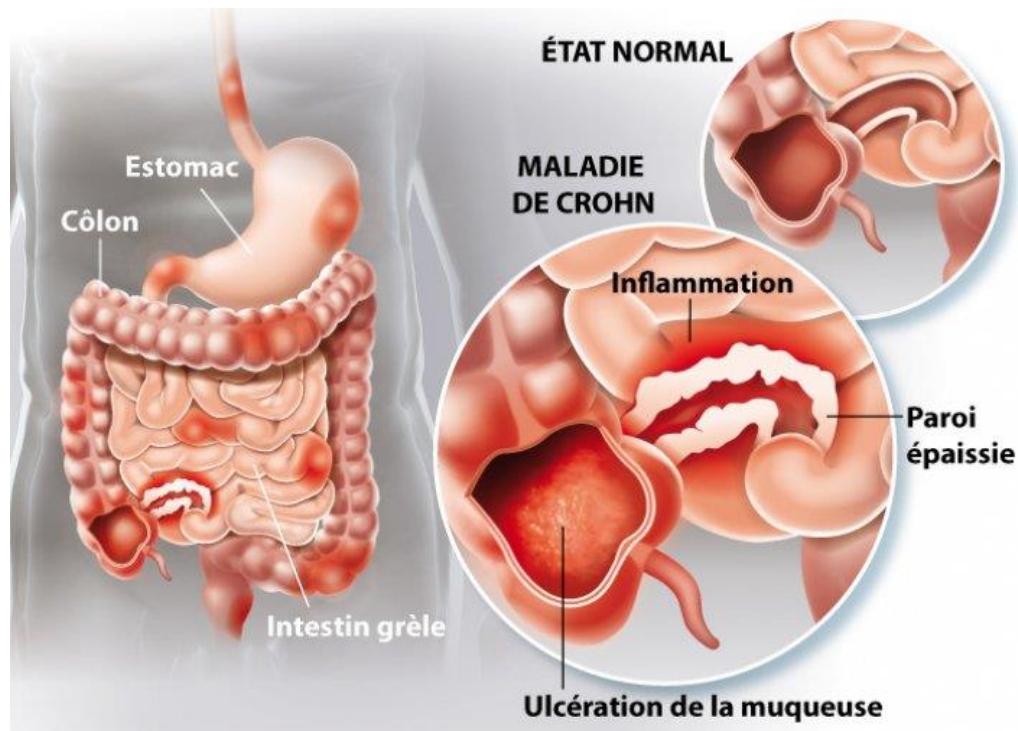
Nous aborderons dans ce travail, après un rappel de la pathologie et de ses traitements, les différentes infections pouvant survenir durant l'immunodépression provoquée par les traitements anti-TNF virales, bactériennes et fongiques. Pour finir, il sera judicieux de rappeler les bons conseils à délivrer aux patients afin de diminuer le risque de survenue de ces infections avant et pendant la mise en place du traitement en question.

# I. Présentation générale de la maladie de Crohn.

## 1. Physiopathologie de la maladie.

La maladie de Crohn appartient à un ensemble de pathologies appelé « maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » ou encore MICI. Dans ces pathologies, deux formes principales se distinguent à savoir la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (1).

Au cours de cette thèse, nous nous focaliserons sur les complications dans la maladie de Crohn uniquement.

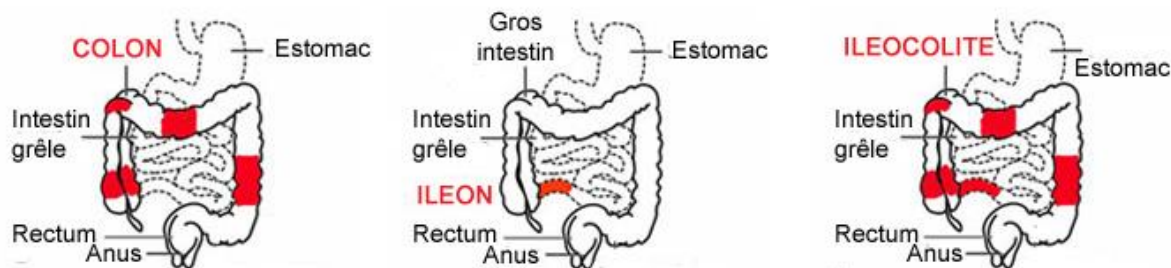


**Figure 1 : Schéma représentatif de l'intestin atteint de maladie de Crohn.**

Source : <http://ramsaygds.fr>

La MC est une maladie inflammatoire de l'intestin pouvant atteindre toutes les parties du tube digestif, allant de la cavité buccale jusqu'à l'anus. L'inflammation chronique de la paroi intestinale provoquée dans cette maladie peut conduire à la perte de fonction physiologique de l'intestin.

Deux formes peuvent être distinguées selon la partie du tube digestif touchée dans la MC : la forme iléale (ou iléocœcale) et la forme colique pure.



**Figure 2 : Schéma explicatif des différentes formes de la MC.**

Source : <http://reflexions.ulg.ac.be>

L'atteinte sous la forme iléale est la plus fréquente et est retrouvée chez environ deux tiers des patients malades. C'est également la forme présentant le plus de complications (sténose, fistules, abcès).

Il s'agit d'une maladie chronique qui comporte des phases d'activité d'intensité variable alternant avec des phases de rémissions. La majorité des patients présentent une complication de type fistule ou sténose au cours de l'évolution de leur maladie.

## 2. Données épidémiologiques

La MC a été décrite en 1932 par le Docteur Burill Crohn, gastroentérologue américain (2).

Les données épidémiologiques de la MC évoluent constamment depuis sa découverte et se sont énormément modifiées ces dernières années.

Il faut savoir que le pic d'âge du début de la MC se situe entre 20 et 25 ans. Malgré cela, la maladie peut se manifester à n'importe quel âge, de l'enfance jusqu'à plus de 70 ans (3).

Même si l'étiologie précise de la MC ne soit pas encore totalement établie, l'apparition de la maladie est liée au mode de vie des pays industrialisés et notamment l'alimentation.

On estime aujourd'hui qu'un million de patients seraient atteints par la MC dans la Communauté Européenne avec une augmentation d'environ 50 800 nouveaux cas par an (4).



### **3. Causes de la pathologie**

A l'heure actuelle, la cause exacte de la MC n'est pas encore entièrement identifiée. En effet, cette pathologie est multifactorielle et de nombreuses composantes semblent être étroitement impliquées pour provoquer ce phénotype complexe. Elle est due à une susceptibilité génétique, une flore intestinale qui vient à être perturbée, un dysfonctionnement immunitaire et un rôle de l'environnement extérieur.

La contribution d'une cause génétique dans les maladies inflammatoires intestinales est clairement prouvée, en particulier pour la MC. En effet, Il a été montré que le fait d'avoir un membre de la fratrie atteint augmentait de plus de 26 fois le risque de développer la maladie.

De plus, il est quasiment certain que les facteurs environnementaux ont un rôle important dans l'apparition de la MC. Des études ont montré l'implication de plusieurs facteurs tels que le tabac, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alimentation, le stress et les infections (5).

### **4. Déséquilibre de la flore intestinale et immunologie.**

Les patients atteints de MC présentent une activation des réponses immunitaires à la fois innée et acquise et mais aussi une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries entériques commensales.

Alors que chez les sujets sains, la tolérance à ces bactéries est due aux cellules T régulatrices, aux lymphocytes B, aux Lymphocytes T natural killers, et aux cellules dendritiques sécrétant le TNF- $\alpha$ , l'interleukine 10, les interférons  $\alpha$  et  $\beta$  ainsi que la prostaglandine J2 (6).

La « dysbiose » qui correspond à un déséquilibre entre les bactéries dites protectrices et les celles délétères, est une voie de recherche pour la compréhension de la physiopathologie des MICI comme la MC (7).

Dès les premières recherches sur la maladie, il a été supposé que la flore commensale ou des agents infectieux avaient un lien avec l'apparition et l'évolution

clinique des maladies inflammatoires de l'intestin. Effectivement, les deux sites majoritairement touchés par les lésions à savoir l'iléon terminal et le côlon, sont aussi ceux qui contiennent la plus grande densité de micro-organismes.

Des analyses ont révélé une rupture de l'équilibre entre les bactéries « protectrices » et les bactéries « délétères » chez les patients atteints de MC avec une diminution de l'abondance de *Clostridium* et d'autres bactéries à Gram positif, et une augmentation des bactéries à Gram négatif, notamment *Escherichia* spp (8)(9).

Outre ce déséquilibre, certains microorganismes sont suspectés d'être déclencheurs de la maladie de Crohn tels que *Mycobacterium avium* ssp *paratuberculosis*, *Escherichia coli* adhérents invasifs (AIEC) (10).

En effet, une colonisation anormalement importante de la muqueuse iléale des patients atteints de MC par des *Escherichia coli* a été montrée aussi bien par des analyses métagénomiques que par des techniques classiques de cultures cellulaires ou de biologie moléculaire. Ces souches, appelées AIEC, peuvent coloniser la muqueuse intestinale en adhérant et en se répliquant dans les cellules épithéliales intestinales. Elles peuvent également survivre et se répliquer dans les macrophages, induisant alors la sécrétion d'une grande quantité de TNF (11).

La microflore entérique peut stimuler la réponse immunitaire soit par des adjuvants, soit par des antigènes. Les adjuvants stimulent une réponse immunitaire innée impliquant les cellules dendritiques et autres cellules présentatrices d'antigène, tandis que les antigènes microbiens stimulent la prolifération clonale des populations de lymphocytes T.

L'origine exacte de la dysbiose et la colonisation anormale par *Escherichia coli* chez les patients souffrant de MC doit encore être élucidée. Diverses explications ont été suggérées telles que l'hypothèse hygiéniste incriminant l'utilisation fréquente d'antibiotiques et de substances microbicides, l'élimination partielle de la microflore entérique à la suite d'une gastroentérite aiguë infectieuse, à *Salmonella* spp. *Campylobacter* spp, ou encore certains composants alimentaires (sucres raffinés par exemple) utilisés dans les pays développés qui pourraient favoriser la croissance de certaines espèces bactériennes (12).

## 5. Diagnostic et symptomatologie de la pathologie.

Le diagnostic de la MC repose sur une gamme de différents arguments cliniques et paracliniques. Celui-ci est généralement établi lors des périodes de poussées car les signes y sont plus marqués (13).

Les symptômes révélateurs de la MC peuvent être :

- Une diarrhée prolongée,
- Des douleurs abdominales sans explication,
- Une altération de l'état général avec anémie et amaigrissement,
- Une atteinte proctologique (fistule, abcès, fissure),
- Des complications : syndrome occlusif, poussées sévères,
- Une gastroentérite aiguë.

La confirmation du diagnostic de la MC nécessite la réalisation d'une endoscopie oesogastro-duodénale et d'une iléo-coloscopie avec des biopsies étagées même en territoires apparemment sains. Le tube digestif pourra alors présenter des lésions discontinues, des érosions aphtoïdes, des ulcérations serpigneuses ou encore des sténoses.



**Figure 3 : Images endoscopiques de l'intestin pathologie.**

*Source : A.Chetibi-K.Chaou Service de chirurgie générale CHU de Beni Messous.*

## 6. Prise en charge et traitement de la maladie de Crohn

Les objectifs de la prise en charge des patients atteints de la MC sont la rémission des signes fonctionnels de la maladie, la prévention des rechutes et des complications ainsi que la limitation de la progression des lésions (14).

Le choix du traitement varie selon l'activité de la maladie, sa sévérité, l'extension des lésions aux différentes parties du tube digestif, la présence ou non de complications, les facteurs de risque de récurrences, le terrain et la compréhension du traitement par le patient lui-même.

De plus, la MC est une maladie chronique qui évolue par poussées imprévisibles. Il faut donc distinguer les traitements utilisés lors de l'induction de la rémission et les traitements de maintien de la rémission.

La stratégie thérapeutique classique pour chaque forme est la suivante :

- **MC d'activité légère à modérée sans complication majeure de forme iléale ou iléocolique** : Le traitement d'induction de rémission indiqué est le budénoside qui est un corticoïde local dont l'action est limitée à l'intestin.

Son utilisation sera préférée à celle de la 5-ASA (mésalazine), dont les spécialités en France sont Pentasa® et Fivasa®, dont l'efficacité n'est pas supérieure au placebo (15).

Si le premier traitement n'induit pas de réponse sous 4 à 8 semaines, une corticothérapie systémique à 1 mg/kg par jour sera mise en place. Enfin, en dernière intention et si la rémission n'est toujours pas obtenue, un traitement comprenant des corticoïdes, de l'azathioprine et éventuellement un anti-TNF ajouté sera administré au patient. Lorsque la rémission est obtenue, le patient reçoit un traitement de maintien par azathioprine et/ou anti-TNF.

- **MC d'activité légère à modérée sans complication majeure de forme colique étendue** : Le premier traitement d'induction de la rémission est une corticothérapie systémique.

Le budénoside ne doit pas être administré pour cette localisation. En cas d'échec de ce premier traitement, comme pour les formes iléales et iléo coliques un

traitement combinant des corticoïdes, de l'azathioprine et éventuellement un anti-TNF sera mis en place. Lorsque la rémission clinique est obtenue le patient reçoit un traitement de maintien de la rémission constitué d'azathioprine et d'anti-TNF.

- **MC d'activité sévère ou présentant des complications ou une forme étendue** de l'intestin grêle : Le traitement d'induction de la rémission comprend d'emblée des corticoïdes systémiques, l'azathioprine et un anti-TNF.  
Le traitement de maintien de la rémission sera constitué d'azathioprine et d'anti-TNF comme pour les autres formes.

En plus de ces traitements, des mesures associées à la prise en charge médicamenteuse sont primordiales. Elles comportent l'arrêt du tabac qui est un facteur délétère dans la MC, la correction des carences, la prise d'antalgiques et une psychothérapie de soutien.

Dans certains cas, les interventions chirurgicales sont indiquées en cas de MC compliquée avec sténose iléale et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie ou fistule vésicale. Dans ces cas, il s'agit d'indications de nécessité et non de principe (14).

Pour cause, la chirurgie doit être la plus économe possible car elle ne guérit pas la maladie. En effet, l'exérèse des segments atteints ne met pas à l'abri d'une récurrence. Cette dernière se produit généralement au-dessus de l'anastomose iléo-colique et environ la moitié des patients opérés nécessitent une ré-intervention dans les 10 ans qui suivent la première chirurgie. C'est pour cette raison que le traitement chirurgical de la MC doit se limiter à l'ablation des segments lésés du grêle ou du côlon (14).

	Spécialité DCI	Indication	Principaux effets indésirables
Anti-inflammatoire local	Pentasa® Fivasa® mésalazine	Poussée d'intensité faible à modérée Prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récurrentes	Maux de tête, nausées, vomissements, perte de cheveux et diarrhée Allergies exceptionnelles, pancréatite aiguë, hépatite, myocardite, pneumopathie
	Action locale Entocort® budénoside	Poussées d'intensité légère à modérée pour les formes iléales et iléocoliques droites seulement	Effets indésirables des corticoïdes avec fréquence moindre du fait du moindre passage dans la circulation systémique
Corticoïdes	Action systémique Cortancyl® Solupred® (PO) prednisone, prednisolone Solumédrol (IV) methylprednisolone hémisuccinate Colofoam®/ Betnesol® (rectal) hydrocortisone acetate/ betaméthasone phosphate disodique	Poussées d'intensité légère à sévère pour les formes iléales, iléocoliques, coliques et étendues.	Ostéoporose, troubles de croissance, syndrome de Cushing, cataracte, troubles cutanés, immunodépression, HTA, prise de poids ⚡ Corticodépendance et corticorésistance
	Imurel® (+génériques) azathioprine	Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission	Hématotoxicité, risque accru de mélanome, intolérance digestive
	Hors AMM Purinéthol® 6-mercaptopurine	Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission des formes sévères	Leucopénie, pancréatite aiguë, fièvre, éruption cutanée, alopecie, risque accru de lymphome
	Hors AMM Méthotrexate	Traitement d'induction de la rémission et du maintien de la rémission des formes sévères	Térogène, leucopénie, thrombopénie, anémie, perturbation bilan hépatique
Immunosuppresseurs	Anti-TNF Remicade® (IV) infliximab Humira® (SC) Adalimumab	Poussées sévères et non contrôlées malgré corticoïdes et immunosuppresseurs. Traitement d'entretien	Allergie, augmentation du risque de réactivation de la tuberculose chez des patients ayant une infection latente non traitée

**Figure 4 : Tableau récapitulatif des traitements de la maladie de Crohn.**

Source : *La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine alpha4beta7* - Alice Morel

## II. Les anticorps anti-TNF Alpha

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et en moindre quantité par les LT51. Il joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. En effet, il entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6) et de protéines de l'inflammation C-reactive protein (CRP) (15).

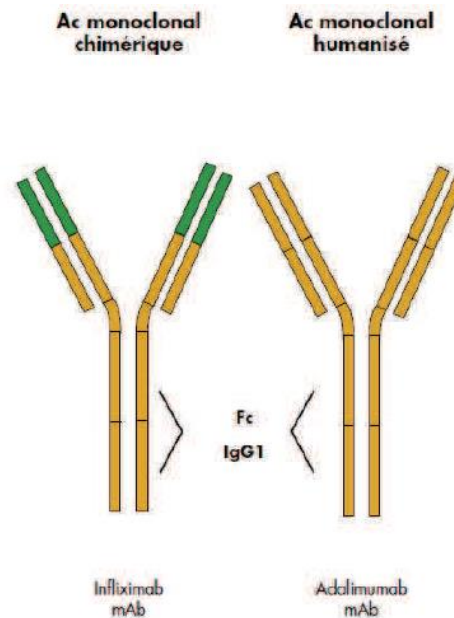
Sa production est accrue dans les MICI car des macrophages isolés de la lamina propria en muqueuse pathologique en synthétisent en excès (16).

Les molécules créées pouvant interagir avec le TNF sont soit des anticorps (Ac) monoclonaux avec différentes structures, soit un fragment de ces Ac (fragment Fab), soit des récepteurs solubles du TNF.

Parmi les Ac monoclonaux, deux molécules sont actuellement disponibles.

Chacune de ces molécules comprend deux fragments Fab liant l'antigène, eux-mêmes reliés à un fragment cristallisable (Fc).

L'Infliximab est chimérique et contient 25 % d'acides aminés murins, l'Adalimumab est totalement humanisé.



**Figure 5 : Schéma des anticorps utiles dans la MC.**

*Source : Etude rétrospective des traitements anti-TNF et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – C. Melchior.*

Actuellement, trois médicaments antagonistes du TNF $\alpha$  sont commercialisés en France à savoir deux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (l'infliximab et l'adalimumab) et un récepteur soluble du TNF $\alpha$  (l'étanercept). En revanche, ce dernier n'est pas indiqué dans la MC et seuls les deux anticorps monoclonaux ont une indication dans cette maladie (17).

Les deux spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées aux collectivités et remboursés à 65%.

Concernant le remboursement de ces spécialités indiquées dans la MC, il faut rappeler que cette pathologie fait partie des « affections de longue durée exonérante ». Cela est dû au fait que le caractère chronique de la MC nécessite un traitement sur le long terme et une thérapeutique particulièrement onéreuse. Les patients concernés ont donc droit à la prise en charge à 100% pour les soins liés à cette pathologie.

Le traitement des formes modérées à actives de la MC se fait par les corticoïdes par voie systémique ou au budésonide. Les immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes sont aussi une option thérapeutique.

Quant aux molécules anti-TNF $\alpha$ , elles peuvent être utilisées chez les patients présentant des signes objectifs de maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Ce sont donc des traitements de 2ème intention.



# 1. L'infliximab (Rémicade®)

## a. Description et mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps spécifique du TNF- $\alpha$ , protéine inflammatoire produite en excès dans la MC. C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant.

Cet anticorps monoclonal chimérique se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et membranaires du TNF- $\alpha$ , mais ne se lie pas à la lymphotoxine alpha (TNF- $\beta$ ).

In vivo, l'infliximab forme rapidement des complexes stables avec le TNF- $\alpha$  humain. Ce processus conduit à la perte de l'activité biologique du TNF- $\alpha$ .

L'infliximab a un temps de demi-vie compris entre 8,5 et 10 jours selon la dose administrée et il faut compter deux à trois mois pour qu'il soit entièrement dégradé au sein de l'organisme (18).



**Figure 6 : Photo du produit Rémicade® utilisé dans la maladie de Crohn.**

*Source : <https://ikrispharmanetwork.com>*

Grâce à ce traitement, l'examen histologique des biopsies coliques obtenues avant et après 4 semaines de d'administration a révélé une réduction du TNF-alpha circulant.

La prise de l'infliximab dans le traitement des patients atteints de la MC est également accompagnée d'une réduction importante de la CRP qui est un marqueur sérique de l'inflammation généralement élevé en situation pathologique (19).

Le traitement par l'infliximab entraîne également une réduction du nombre de cellules capables d'exprimer le TNF- $\alpha$  et l'interféron gamma.

Enfin, des études histologiques complémentaires ont montré que le traitement par l'infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence des marqueurs d'inflammation sur ces sites. Les études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont démontré la cicatrisation des muqueuses chez les patients traités par infliximab (20).

#### **b. Indications dans la MC**

Dès 1999, l'efficacité de ce traitement a été démontrée et l'AMM européenne a été obtenue pour les indications suivantes :

- Le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez des patients adultes n'ayant pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par des corticoïdes et/ou immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- Le traitement de la MC active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Il est également indiqué chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans dans la MC dans le traitement des formes actives et sévères n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel comprenant corticoïdes, immunomodulateurs et un traitement nutritionnel de première intention ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

### c. Effets indésirables

Avec ce traitement, il est possible pour l'organisme de développer des anticorps spécifiques contre l'anticorps thérapeutique apporté. Cela peut n'avoir aucune conséquence et paraître totalement asymptomatique, mais cette immunisation peut aussi être source de réactions allergiques au produit soit d'une diminution de son efficacité.

Dans les études cliniques de l'AMM, ces anticorps ont été détectés chez 4 à 38% des patients, toutefois seul 25% des patients ont développé une réaction à l'injection (21).

De plus, des manifestations allergiques peuvent survenir et cela se produit le plus souvent au cours de la perfusion du produit, ce qui explique et justifie l'hospitalisation et la surveillance du patient lors de la perfusion.

Cette réaction allergique peut s'exprimer par une gêne respiratoire, un malaise, une fièvre, une éruption cutanée, un œdème du visage ou une hypotension. Si la réaction allergique est modérée, la perfusion peut être simplement ralentie, dans une situation plus grave, il s'avère nécessaire d'interrompre le traitement et d'administrer un traitement antiallergique.

Dans certains cas, le traitement peut être repris sous surveillance renforcée.

Plus rarement des réactions d'allergie retardée peuvent survenir (habituellement quelques jours après la perfusion) avec de la fièvre, des douleurs articulaires et/ou musculaires.

D'autres effets secondaires plus rares ont été signalés comme des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de diminution des leucocytes ou de maladies neurologiques démyélinisantes.

Enfin, l'infliximab diminue la quantité de  $TNF\alpha$  responsable de l'inflammation comme on l'attend mais ce facteur participe également activement à la lutte contre certaines infections en temps normal. Grâce à son action très sélective, l'infliximab ne perturbe pas le plus souvent les autres mécanismes de défense de l'organisme contre les pathogènes.

Cependant le risque de réactivation de la tuberculose par exemple est accru chez des patients ayant une infection latente et non traitée, et cette maladie devient alors plus fréquente. Cette thèse vient donc exposer ces complications infectieuses.

Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique de la tuberculose et d'autres pathologies, ce risque a diminué étant donné que les personnes menacées par cette infection sont désormais mieux identifiées et préalablement traitées.

## **2. L'adalimumab (Humira®)**

### **a. Description et mécanisme d'action**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal produit dans des cellules isolées d'origine humaine. Il est donc lui entièrement humanisé (22).

Il se lie spécifiquement au TNF $\alpha$  soluble et membranaire dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec certains récepteurs du TNF situés à la surface cellulaire.

L'adalimumab module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF $\alpha$ , y compris les variations des molécules d'adhérence responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1).

Une diminution rapide de la concentration sérique de la CRP a également été relevée chez les patients après traitement par Humira®.

Enfin, chez les patients atteints de MC, une réduction du nombre de cellules mononuclées exprimant les marqueurs de l'inflammation dans le côlon ainsi qu'une réduction significative du TNF-alpha a été observée. Des études endoscopiques sur la muqueuse intestinale ont mis en évidence une cicatrisation de la muqueuse chez les patients traités par l'adalimumab (23).

## b. Indications dans la MC

En 2003, l'Adalimumab a obtenu une AMM en Europe dans la MC.

Son indication est le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les patients adultes n'ayant pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré et chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde et/ou un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

L'adalimumab est administré en injection sous-cutanée grâce à un stylo injecteur ou une seringue pré-remplie.



**Figure 7 : Photo du produit Humira® utilisé dans la maladie de Crohn**

Source : <http://maladieverneuil.canalblog.com/>

## c. Effets indésirables

Comme l'infliximab, l'adalimumab n'est pas censé perturber les autres mécanismes de défense de l'organisme. Une augmentation du risque de certaines infections a cependant été remarquée et fera l'objet de cette thèse. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements (corticoïdes ou immunosuppresseurs) peuvent favoriser leur survenue.

L'adalimumab est une protéine exogène et des anticorps dirigés contre ce médicament peuvent être produits comme pour le médicament précédent. Cela peut n'avoir aucune conséquence mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs en association avec l'adalimumab n'empêche pas l'apparition du phénomène d'immunisation (23, 24, 25).

En revanche, l'adalimumab semble être moins immunogène que l'infliximab. En effet, des anticorps anti-adalimumab ont été retrouvés chez 2,8 % des patients atteints de MC ayant participé aux études de phase III (27, 28).

Des réactions locales au point d'injection sont également possibles (observées chez 5% des malades). Il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection, parfois d'une rougeur localisée et d'un gonflement. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption d'un traitement.

Des manifestations allergiques plus importantes sont exceptionnelles avec l'adalimumab. Des éruptions cutanées sont parfois observées lors du traitement ressemblant à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation de la peau.

Des maux de tête peuvent aussi survenir après les injections chez près de 10% des malades. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

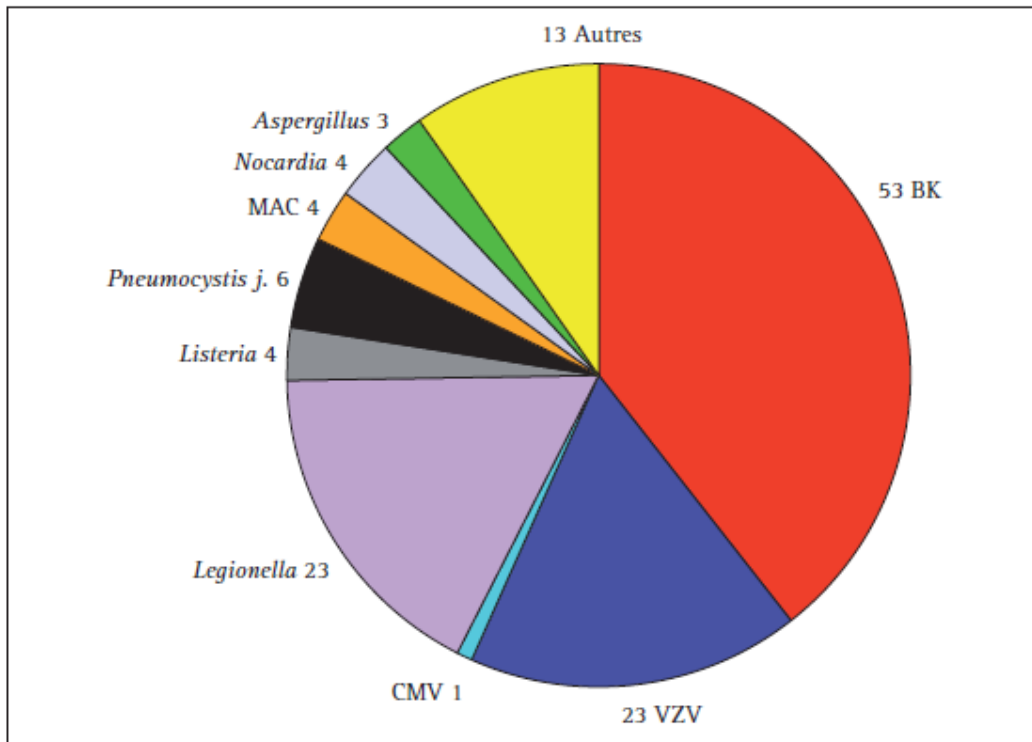
### **III. Les maladies infectieuses opportunistes sous anti-TNF**

Une infection opportuniste (IO) est une infection occasionnée par un microorganisme qui n'a pas ou peu d'effet pathogène en situation normale, mais qui est responsable d'une infection grave à la faveur d'une autre affection ou de son traitement. Comme toujours, l'âge élevé, la dénutrition, les comorbidités et la sévérité de la pathologie constituent des facteurs de risque indépendants et cumulatifs d'IO (29). Bien sûr, les MICI les plus sévères et les plus graves sont celles qui justifient les traitements les plus lourds.

Le risque d'IO n'est pas propre aux molécules anti-TNF. Celui-ci existe quel que soit l'immunomodulateur – corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF – avec un odds ratio entre 3,3 et 4,4 selon les molécules. Plus que la nature du traitement administré, ce sont les associations thérapeutiques qui démultiplient le risque d'IO (30).

La nature de ces IO est très variable. L'observatoire national français RATIO a colligé entre 2004 et 2007 tous les cas d'infections observées quelle que soit l'indication et le type d'anti-TNF, ce qui a permis de lister les microorganismes responsables d'IO dans notre pays (31).

La tuberculose représentait de très loin la première cause d'IO. Comme cela a été observé depuis le début des années 2000, il est probable que la systématisation du dépistage selon les modalités citées plus haut ait peu à peu réduit le nombre de cas déclarés de tuberculose. Parmi les autres IO recensées, il faut souligner la fréquence des infections virales par les virus du groupe herpes (HSV, VZV, EBV et CMV), qui sont heureusement plus souvent des réactivations que des primo-infections qui peuvent alors être très sévères. Enfin, plusieurs micro-organismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti-TNF, au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*.



**Figure 8 : Détail des 134 cas d'IO sous anti-TNF entre 2004 et 2007 (31).**

Dans le tableau suivant, on remarque clairement que le risque de survenue d'infections opportunistes est beaucoup plus élevé pour les patients sous anti-TNF, et ce, quel que soit la pathologie.

Opportunistic infection	Number of trials	Total number of anti-TNF $\alpha$ antibody patients	Number of anti-TNF $\alpha$ antibody patients experiencing opportunistic infection (%)	Total number of placebo patients	Number of placebo patients experiencing opportunistic infection (%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	22	4,135	8 (0.2)	2,919	0 (0)
Oral or esophageal candidiasis	22	4,135	6 (0.15)	2,919	1 (0.03)
Varicella-zoster	22	4,135	2 (0.05)	2,919	1 (0.03)
Herpes zoster	22	4,135	6 (0.15)	2,919	1 (0.03)
Epstein-Barr virus or cytomegalovirus	22	4,135	2 (0.05)	2,919	1 (0.03)
<i>Nocardia</i>	22	4,135	1 (0.02)	2,919	0 (0)
Herpes simplex	22	4,135	8 (0.2)	2,919	2 (0.07)
Unspecified	22	4,135	6 (0.15)	2,919	3 (0.1)
Total number	22	4,135	39 (0.9)	2,919	9 (0.3)

**Figure 9 : Etude de la survenue d'IO sous anti-TNF versus placebo.**

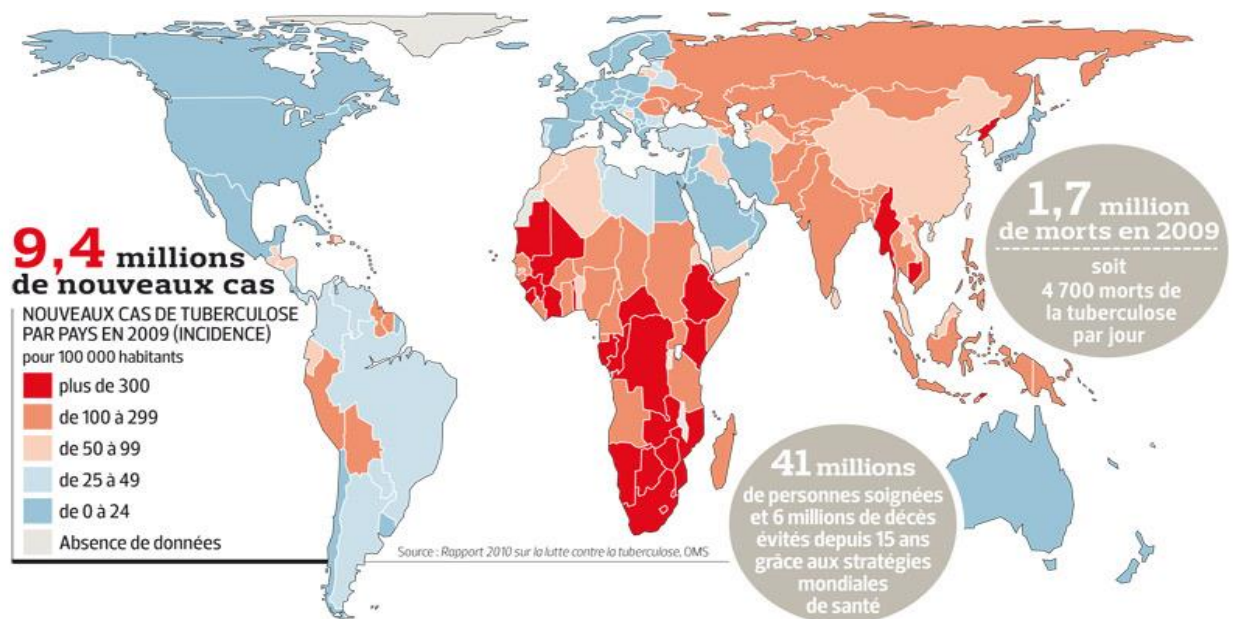
Source : *Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*  
 Alexander C. Ford , MBChB, MD, FRCP 1 , 2 and L. Peyrin-Biroulet , MD, PhD 3



# 1. La tuberculose

## a. Généralités sur la pathologie

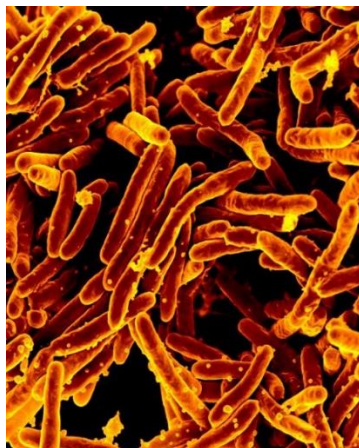
La tuberculose est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une urgence mondiale avec notification en 2011 de 8,7 millions de nouveaux cas de TB, 59 % en Asie, 29 % en Afrique). Ainsi, après le SIDA, ce sont les biothérapies qui contribuent actuellement à l'élargissement de la maladie (32).



**Figure 10 : Carte épidémiologique de la tuberculose en 2010.**

Source : *sante.lefigaro.fr*

La tuberculose est une pathologie infectieuse produite par les bacilles de Koch. Ce sont des bactéries en forme de « bâtonnets » appartenant à la famille des Mycobacteriaceae, de l'ordre des Actinomycetales, de Gram positif et à croissance lente. Ils sont résistants mais sensibles à la chaleur (121°C pendant au moins 15 minutes) (33).



**Figure 11 : Photo microscopique de bacilles de Koch.**

*Source : <http://jacqueshenry.wordpress.com>*

Lors de la contamination, ils peuvent atteindre différents organes comme le poumon ; c'est la tuberculose pulmonaire (qui est la forme contagieuse de la maladie) ou encore le rein, le cerveau, les os, voire un ganglion ; c'est la tuberculose extra-pulmonaire (forme non contagieuse).

La forme pulmonaire est la seule forme contagieuse et le bacille de Koch se transmet de personne à personne par l'air rejeté lors de la toux ou des éternuements ou par les crachats car il est très résistant (34).

La tuberculose évolue en plusieurs étapes :

- La primo-infection qui correspond au premier contact avec le bacille ;
- L'incubation durant d'un à trois mois souvent inaperçue ou avec une fièvre modérée (38°) et un peu de fatigue. Dans 90 % des cas, la bactérie reste au repos dans l'organisme : c'est l'infection latente, qui ne provoque pas la maladie. La personne touchée ne présente aucun symptôme et n'est pas contagieuse.
- Après quelques mois ou quelques années (le plus souvent, deux ans après le premier contact), la bactérie peut se développer dans le corps. On parle alors de « tuberculose maladie » ou « tuberculose active ».

Lorsque le bacille se multiplie, différents symptômes apparaissent alors plus ou moins associés entre eux. Leur persistance pendant plus de 3 semaines doit alerter (34) :

- Une fièvre traînante, avec souvent des sueurs nocturnes ;
- Une toux avec des crachats, comportant parfois quelques filets de sang ;
- Un essoufflement ;
- Des douleurs dans la poitrine et, parfois, dans les articulations ou dans le dos ;
- Des maux de tête ;
- Un état de fatigue ;
- Une perte d'appétit, un amaigrissement.

En temps normal, après inhalation de ceux-ci par voie respiratoire, des mécanismes de défense sont déclenchés en 3 étapes :

- La première étape dite d'immunité innée (aspécifique et non immunogène), qui correspond à la phagocytose des bacilles par les macrophages. Ceux qui ne sont pas éliminés par ces premières défenses se multiplient à l'intérieur des cellules dendritiques.
- La deuxième étape dite adaptative correspond à la conduite de ces cellules aux ganglions régionaux où leurs antigènes sont présentés aux lymphocytes CD4+ et CD8+ qui vont être activés.
- Enfin, au cours de la troisième étape, les lymphocytes activés reviennent au site d'infection avec production d'interféron-g (INF-g), de TNF $\alpha$  et recrutement de cellules au sein du granulome qui tend à circonscrire la lésion. Le TNF $\alpha$  est la cytokine impliquée dans toutes ces étapes, mais surtout dans la formation et le maintien du granulome.

## Développement de la tuberculose

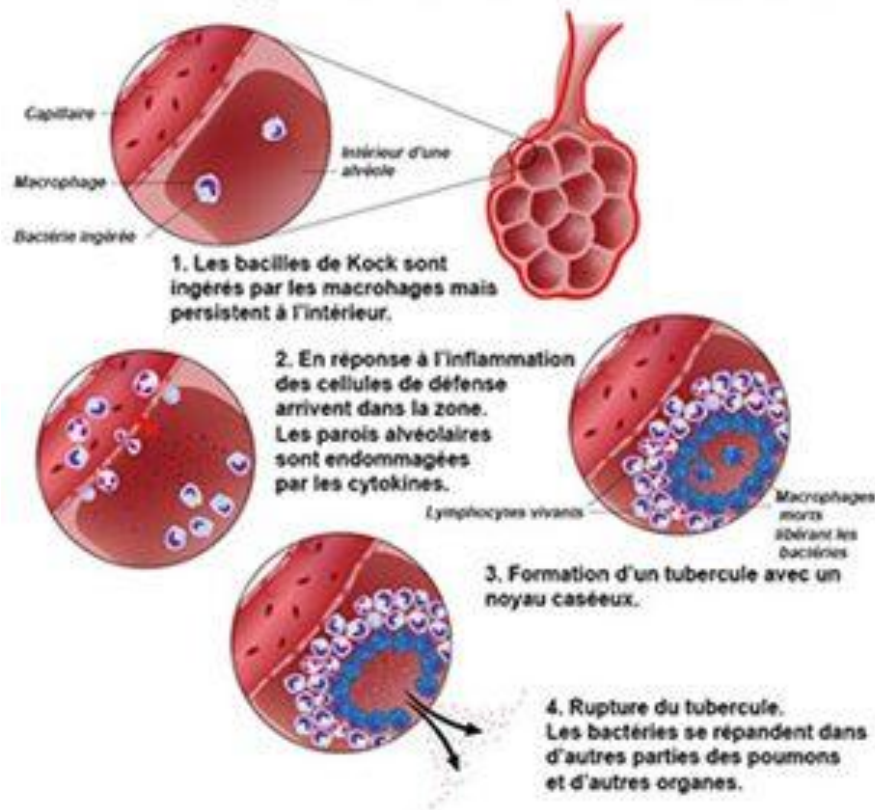


Figure 12 : Schéma explicatif du développement tuberculeux.

Source : <http://www.docteurcliv.com/>

### b. Cas des anti-TNF

Les anti-TNF $\alpha$  sont très efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales mais exposent à un risque élevé de survenues d'infections opportunistes, en particulier la tuberculose.

En effet, ce risque est multiplié par 2 à 10 chez les patients sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à la population générale et par 2 à 4 par rapport aux malades sans anti-TNF $\alpha$  (35).

Avec les traitements anti TNF dans la MC, il s'agit le plus souvent de tuberculoses extrapulmonaires et de formes disséminées.

Ces tuberculoses surviennent au cours de la première année de traitement et correspondent dans la majorité des cas à une réactivation de tuberculose latente ; d'où la mise en place de recommandations de dépistage et de prévention.

Le couplage de l'anti-TNF $\alpha$  au TNF $\alpha$  membranaire est susceptible d'induire une apoptose des monocytes/macrophages et lymphocytes T activés, conduisant ainsi à un risque de réactivation des germes à multiplication intracellulaire dont *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Ils peuvent donc être responsables d'une TB de *novo* lors d'un comptage récent ou d'une réactivation de TBL.

90% des sujets infectés hébergent durablement les BK à l'état quiescent dans les macrophages ou granulomes qui sont capables de survies prolongées. Quand le système immunitaire ne parvient pas à maîtriser l'infection, les BK se multiplient dans les cellules immunitaires et le milieu extracellulaire : c'est la tuberculose maladie.

### c. Incidence de TB sous anti-TNF $\alpha$

Le signal d'alarme a été lancé en 2001 par Kaene en rapportant 70 cas de tuberculose survenus sous anti-TNF répertoriés entre 1998 et 2001 par la FDA (Food and Drug Association). Parmi ces 70 cas, 67 % étaient traités pour polyarthrite rhumatoïde et 26 % pour maladie de Crohn.

La tuberculose était extra-pulmonaire et disséminée dans 56 % et 24 % des cas respectivement. Douze décès étaient notés dont 4 directement liés à la maladie. (36)

Toutes ces données vont être rapidement confirmées par un grand nombre de publications. Il a été démontré qu'il y avait une augmentation considérable de la tuberculose depuis l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  avec une incidence variant selon les pays d'étude de 9,3 à 449/100 000 PA (patients-année).

Plus de la moitié des tuberculoses survenaient au cours de la première année de traitement par anti-TNF $\alpha$ , le plus souvent après la 3<sup>ème</sup> injection.

La plupart des cas observés étaient des réactivations de latence extra pulmonaire dans 60 % des cas et disséminées dans 25 %. La mortalité était élevée (1fois/10) soit 10 à 20 fois supérieure à la tuberculose commune.

#### d. Facteurs de risque

Certains facteurs de risque associés à un plus grand risque de développer une tuberculose sous anti-TNF $\alpha$  ont pu être identifiés d'après différents travaux, telle qu'une dose élevée d'INF > 3 mg/kg.

En revanche, l'association à d'autres immunosuppresseurs ne semblait pas être accompagnée de sur-risque, d'après une méta-analyse colligeant 5 études et totalisant 1 026 cas de maladie de Crohn (36).

Les autres facteurs de risque étaient l'âge, le diabète, l'insuffisance rénale et surtout l'appartenance à une zone d'endémie et le type d'anti-TNF $\alpha$  utilisé.

Sont donc considérés à risque, les sujets :

- Ayant eu une primo-infection non traitée ;
- Ayant fait une tuberculose dans le passé ou ayant des séquelles radiologiques sans certitude d'un traitement correct ;
- Ayant été en contact avec un patient ayant développé un cas pulmonaire ;
- Provenant de zones de forte endémie (soumis à une vigilance particulière).

Une vigilance particulière est nécessaire vis à vis des sujets originaires d'un pays de forte endémie tuberculeuse (Afrique, Amérique Centrale et du Sud, Ex-URSS, Asie sauf Japon) qui sont à risque très élevé de tuberculose latente.

Face à cela, les sujets suspects de tuberculose active devront bénéficier d'un bilan diagnostique complet ainsi que d'un traitement antituberculeux complet.

Dans tous les cas, lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par anti-TNF doit être différé.

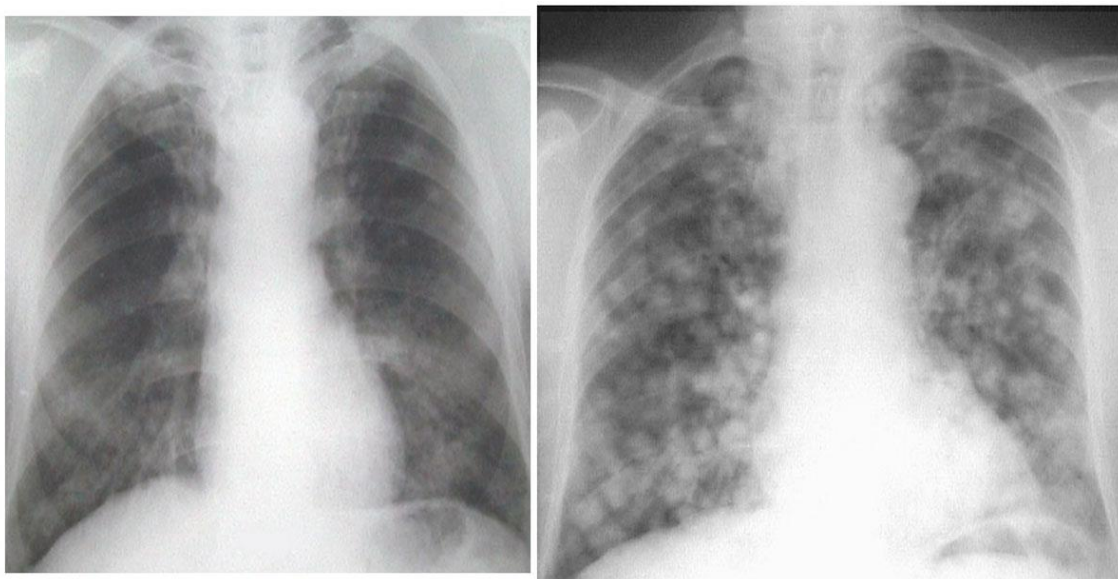
#### e. Conduite à tenir en diagnostic

L'émergence de ces cas de tuberculose a conduit les autorités sanitaires dont l'Afssaps (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) et les organismes scientifiques dans plusieurs pays du monde à établir des recommandations dans le but de diminuer le risque sous anti-TNF $\alpha$ .

Elles visent à rechercher et traiter une tuberculose active et à dépister une forme latente pour proposer un traitement prophylactique avant anti-TNF $\alpha$ .

Ainsi, avant de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il est nécessaire d'effectuer un bilan pré-thérapeutique pour chaque patient afin d'évaluer le risque de tuberculose latente ou active (37) :

- Par un interrogatoire détaillé comprenant :
  - La date de vaccination par le BCG et le résultat des intra-dermo réactions (IDR) anciennes à la tuberculine,
  - Les antécédents personnels familiaux y compris dans l'enfance,
  - L'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie...),
  - La notion de traitement antituberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée).
  
- Par la recherche de signes cliniques de la maladie lors d'un examen physique : signes généraux, pulmonaires, extra-pulmonaires.
  
- En pratiquant différents examens :
  - Une radiographie pulmonaire. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique voire une fibroscopie bronchique sont indiqués et éventuellement un avis spécialisé de pneumologie.

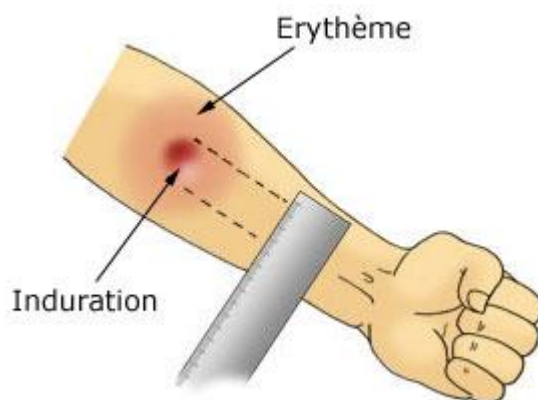


**Figure 13 : Images radiographiques de poumons tuberculeux.**

*Source : ecours.unice.fr*



- Une intradermoréaction à 5 UI de tuberculine (0,1 ml, Tubertest®) chez tous les patients avec lecture de la zone d'induration en millimètre entre la 48<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure. La tuberculine étant un extrait à la glycérine du bacille tuberculeux. Le seuil de positivité est de 5 mm, en dessous de 5 mm elle est considérée négative.



**Figure 14 : Schéma représentatif d'un résultat de Tubertest® positif.**

Source : *respir.com*

Des recommandations présentent certaines limites liées essentiellement aux problèmes d'interprétation de l'IDR (38).

L'injection de tuberculine (0,1 ml) se fait par voie intradermique sur la face antérieure de l'avant-bras avec une lecture après 48-72 heures mesurant l'induration avec présence ou non de phlyctène. Elle étudie l'hypersensibilité retardée (lymphocytes CD4+). Il existe donc une certaine variabilité inter-observateur (subjectivité).

La sensibilité dépend du seuil d'induration et sa spécificité est médiocre avec possibilité de faux positifs en cas de vaccination par le BCG inférieure à 10 ans et en cas d'infection par un *Mycobacterium* non tuberculeux.

De ce fait, le manque de spécificité de l'IDR a donc posé la question des tests de relargage de l'interféron  $\gamma$ , IGRA (Interferon-Gamma Release Assays). Comme l'IDR, ce sont des tests d'immunisation et non d'infection, mais ils explorent des antigènes différents de l'IDR. Ils testent la réactivité des lymphocytes T du sang périphérique (ex vivo) à 3 antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* après 16 à 24 heures d'incubation.

Les tests sanguins semblent performants pour le dépistage de tuberculose latente, mais présentent quand même quelques limites ; notamment parce qu'ils ne peuvent



pas faire la différence entre celle active et celle latente. Ils posent également le problème d'interprétation des résultats indéterminés. Enfin, actuellement les tests sanguins coûtent environ 5 fois le prix d'une IDR et ne sont pas remboursables. Mais on peut penser qu'ils permettraient de diminuer également le nombre de patients à traiter (39).

#### f. Traitement de la tuberculose sous anti-TNF

- En prophylaxie, l'Afssaps a proposé 3 schémas de prophylaxie des sujets à risque de tuberculose latente (39) :
  - Isoniazide (4 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j), pendant 3 mois ;  
Ce schéma moins bien validé que la monothérapie par l'isoniazide et expose aux effets secondaires de la rifampicine. Cependant, l'observance semble meilleure car la durée est plus courte, et la résistance potentiellement moindre ;
  - Isoniazide seul (5 mg/kg/j), pendant 9 mois si toxicité hépatique ou sujet âgé ;  
Ce schéma permet de diminuer de 60 à 90 % le passage d'une phase latente à une phase maladie, avec une hépatotoxicité faible. Cependant, c'est un traitement long qui risque de conduire à une mauvaise adhésion (observance = 60 à 70 %).
  - Rifampicine (10 mg/kg/j) + pyrazinamide (20 mg/kg/j) en une prise pendant 2 mois, en cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide.  
Cette association nécessite une surveillance stricte des transaminases et doit être évitée en cas d'hépatopathie ou d'alcoolisme à cause de sa toxicité hépatique majeure.

Ces stratégies se sont révélées efficaces en diminuant nettement le nombre de tuberculoses sous anti-TNF $\alpha$  en les ramenant aux taux avant anti-TNF $\alpha$ . Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première cure d'anti-TNF $\alpha$ .

- Pour le traitement de la tuberculose latente :

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2005, les sujets suspects de tuberculose active doivent bénéficier d'un bilan diagnostique complet, ainsi que d'un traitement antituberculeux complet.

Il comporte une quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois.

Ce traitement est poursuivi par une bithérapie : rifampicine + isoniazide pendant 4 à 10 mois selon la localisation.

Ces associations comportent des doses fixes de médicaments dont la posologie dépend du poids du patient.

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre l'anti-TNF avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti-TNF est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai supérieur ou égal à deux mois de traitement antituberculeux, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de bacille de Koch) (40).

Afin d'optimiser les résultats du dépistage et de la prévention, on pourrait proposer de moduler la prophylaxie en fonction du type d'agent anti-TNF prescrit et du risque hépatique. Une surveillance régulière des patients traités est également nécessaire étant donné la possibilité de *novo* sous traitement et même après arrêt de celui-ci ; mais les moyens et le rythme de cette surveillance restent à préciser. Enfin, de nouveaux tests basés sur la détection de protéines induites par l'interféron lymphocytaire sont à l'étude.

Le traitement par les anti-TNF expose à un risque élevé de réactivation d'une phase latente. Les recommandations concernant le dépistage et la prévention de cette réactivation avant tout traitement sont efficaces et doivent donc être rigoureusement appliquées. Cependant, elles restent encore insuffisantes, puisqu'il n'existe pas de diagnostic standard pour la phase de latence. Ainsi, la notion d'appartenance à une zone d'endémie et d'exposition au risque, requièrent une importance supérieure aux

tests immunologiques. Par ailleurs, la vigilance et la surveillance doivent être maintenues pendant et après l'anti-TNF $\alpha$ . Enfin, les recommandations doivent être régulièrement réévaluées en fonction des nouvelles données particulières aux différentes régions (41).

## 2. Hépatites B et C

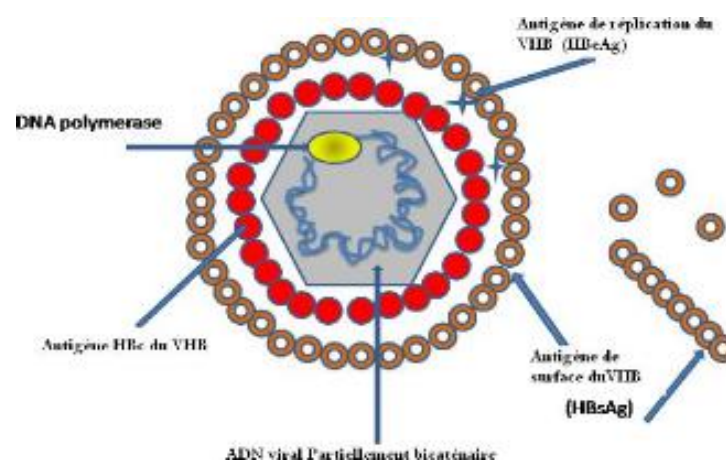
### a. Hépatite B

#### i. Généralités sur la pathologie

L'hépatite B est une maladie provoquée par un virus (VHB) qui s'attaque aux cellules du foie et qui entraîne l'inflammation de cet organe. Il s'agit donc d'une des hépatites dites virales.

Ce virus est essentiellement présent dans le sang, le sperme et dans les sécrétions vaginales d'une personne infectée et il peut demeurer vivant environ 5 à 7 jours à l'air libre.

Il appartient à la famille des *Hepadnaviridae* et du genre *Orthohepadnavirus*. Il a un génome constitué d'ADN double brin, qui possède une activité de rétro-transcription. L'ADN du virus VHB d'une taille de 3,2 kbases est circulaire partiellement bicaténaire. Il est entouré d'une capsidie constituée de protéine qui possède une enveloppe lipoprotéique contenant trois protéines virales l'antigène de surface HBs, l'antigène HBc insoluble et un antigène HBe soluble. Le VHB réplique son génome grâce à son ADN polymérase (42).



**Figure 15 : Schéma du génome du VHB.**

Source : [www.memoireonline.com/06/12/5963/m\\_Approches-methodologiques-des-phytotherapeutes-du-Togo-dans-le-traitement-de-l-hepatothite-virale6.html](http://www.memoireonline.com/06/12/5963/m_Approches-methodologiques-des-phytotherapeutes-du-Togo-dans-le-traitement-de-l-hepatothite-virale6.html)

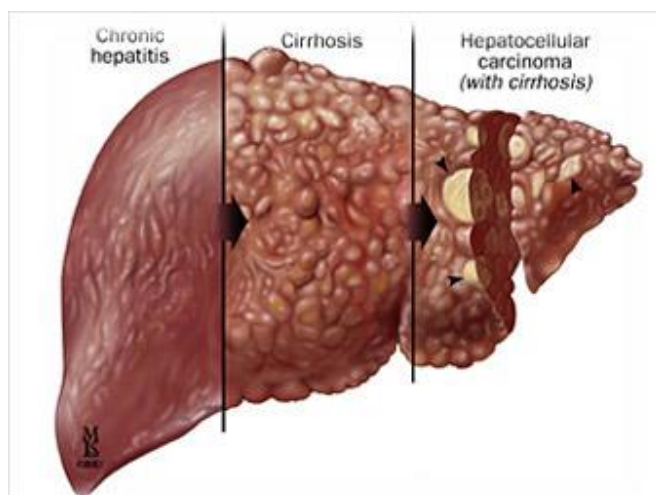
Les principaux modes de transmission de ce virus sont le sang notamment avec les transfusions sanguines, le sperme lors de rapports sexuels, le lait maternel et les sécrétions vaginales. L'hépatite B est considérée comme une maladie infectieuse extrêmement contagieuse : le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que celui du SIDA (43).

Une fois le virus dans l'organisme, les symptômes ressentis sont similaires à ceux d'une grippe, c'est-à-dire, fatigue, fièvre, maux de tête, perte d'appétit, jaunisse, urine foncée, selles pâles, diarrhée...

Un certain pourcentage des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ne ressent aucun symptôme. Par contre, elles sont tout aussi susceptibles de contaminer d'autres individus que ceux qui ressentent des symptômes.

La période d'incubation du virus dans l'organisme est de 60 à 90 jours durant laquelle il est possible de ressentir quelques symptômes.

Suite à la période d'incubation survient la phase aiguë. Durant cette phase, plus de la moitié des personnes infectées ne ressentent aucun symptôme. Environ 95 % des sujets contaminés par le VHB parviendront à se débarrasser du virus lors de la phase aiguë. Par contre, 5 % risquent d'en mourir en phase aiguë. Les autres, soit environ 5 %, passeront à la phase chronique après 6 mois. À ce stade, le foie se dégrade graduellement et cela peut conduire à une cirrhose du foie et un cancer du foie (43).



**Figure 16 : Image expliquant l'évolution de l'état hépatique atteint.**

Source : <http://www.depistagemts.com/hepatite.php>

Actuellement, il existe certains médicaments pour traiter le VHB en phase chronique, tels la lamivudine et l'Interféron. Par ailleurs, si notre organisme a éliminé le virus de l'hépatite B, nous détenons des anticorps à vie pour ce dernier.

À titre préventif, il est fortement recommandé de se faire vacciner contre l'hépatite B.

Les vaccins disponibles en France sont multiples et existent sous deux formes (44) :

- Les vaccins isolés :

- Engerix B® qui contient l'antigène HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans les cellules *Saccharomyces Cerevisiae*. Il existe deux présentations de ce vaccin : Engerix B20® pour l'adulte et Engerix B1®0 pour le nourrisson et l'enfant de moins de 15 ans.
- Fendrix® qui contient l'antigène HBs et un adjuvant et qui est adapté aux personnes atteintes d'insuffisance rénale.
- Genhevac B® qui est constitué d'une suspension purifiée d'antigènes HBs contenant les protéines S et PréS, obtenues par clonage et expression du gène viral dans les cellules ovariennes de hamster.
- HBVaxPro® qui contient l'antigène HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans les cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae*.
- Sci-B-Vac® qui est dit vaccin de troisième génération, contenant trois protéines de l'enveloppe du virus au lieu d'une habituellement.

- Les vaccins combinés :

- Twinrix® qui un vaccin combiné avec celui contre l'hépatite A.
- Infanrix Hexa® qui est un vaccin hexavalent destiné aux nourrissons. C'est un vaccin combiné avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et contenant 10 µg d'antigène HBs.



**Figure 17 : Photo de vaccins contre l'hépatite B disponibles en France.**

*Source : [www.lejdd.fr/Societe/Sante/Actualite/Engerix-B](http://www.lejdd.fr/Societe/Sante/Actualite/Engerix-B)*

## ii. Situation lors d'une prise d'anti-TNF

Les antécédents d'infection par le VHB dans les MICI avec la réactivation du VHB est une complication bien décrite des immunosuppresseurs comme les anti-TNF. Le premier cas signalé était décrit après le traitement par infliximab. Cependant, la majorité de ces cas rapportés ont été aperçus avec la prise concomitante d'autres immunomodulateurs tels que les corticostéroïdes ou thiopurines, ce qui suggère que l'immunosuppression plus profonde peut faciliter la réactivation virale (45).

Deux grandes études de cohortes rétrospectives ont évalué le résultat d'une infection à VHB chez les patients MICI et la relation avec l'immunosuppression (corticoïdes, immunomodulateurs, et / ou anti-TNF) et ont récemment été publiées. Un dysfonctionnement hépatique a eu lieu dans 25 à 36% (présence de l'AgHBs) chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

Toutefois, la réactivation du VHB semble être extrêmement rare avec l'immunosuppression utilisée dans les MICI, contrairement aux patients subissant la chimiothérapie oncologique, en particulier rituximab.

### iii. Diagnostic, dépistage et prévention

Tous les patients atteints de MICI doivent être dépistés au sujet de l'infection à VHB (HBsAg, anti-HBs, anticorps anti-HBc) pour évaluer la présence du virus ou le statut de la vaccination. Dans les patients présentant des signes d'infection HBV, HBe, Ag anti-HBe et l'ADN du VHB doivent également être évalués (45).

La vaccination chez les patients séronégatifs s'avère donc fortement recommandée. Le fardeau provoqué par une infection VHB, en particulier dans les MICI, justifie la vaccination systématique de tous les patients séronégatifs (anti-HBs-, anti-HBc-).

Dans les pays à faible endémicité, la nécessité d'une vaccination universelle a été remise en question. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé a récemment recommandé l'administration de vaccin contre le VHB dès que possible après la naissance, non seulement dans les pays à forte endémicité, mais aussi en endémicité faible ou intermédiaire.

La prévalence de l'infection par le VHB dans les MICI est similaire à celle observée dans la population de référence.

La dose unique est de 20 µg pour une vaccination standard (rHBsAg à 0, 1 et 6 mois) mais cela est inefficace pour obtenir une séroprotection chez la majorité des patients atteints de MICI non préalablement vaccinés, en particulier chez ceux traités avec immunosuppresseurs.

Les administrations doivent être en doubles doses accélérées à 0, 1, et 2 mois, suivie d'une revaccination (0, 1, et 2 mois également) à une double dose si aucune réponse adéquate n'est démontrée. La réponse sérologique doit être évaluée 1 à 2 mois après la dernière dose.

Comme beaucoup de patients perdent leur séroprotection après la vaccination réussie (18% par patient-année), une dose de rappel unique est nécessaire pour restaurer la réponse immunitaire chez les patients pédiatriques qui avait perdu leur séroprotection.

La fréquence des contrôles n'est pas bien établie mais un check-up est recommandé pour contrôler le taux d'anti-HBs tous les ans ou tous les 2 ans dans les pays avec des endémies intermédiaires et élevées.



Dans le cas d'un patient à HBsAg +, un traitement antiviral prophylactique par analogues nucléosidiques est recommandé. Il est recommandé de le commencer 2 semaines avant l'introduction de immunomodulateurs et de le poursuivre pendant 12 mois après leur retrait.

Les patients atteignant des niveaux élevés d'ADN du VHB de base (N2000 UI / mL), devront poursuivre jusqu'à ce que le traitement antiviral permette une immunocompétente.

Un certain nombre de cas et études de cohortes démontrent que les nucléotides et analogues de nucléosides sont sûrs et efficaces chez les patients atteints de MICI avec le traitement immunomodulateur.

Entecavir et ténofovir sont les anti-viraux préférés pour les patients atteints de MII en raison de leur début d'action rapide de leur plus haut activité anti-virale et de leur faible incidence de résistance.

L'entécavir (Baraclude®) a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse. Il a l'AMM en Europe depuis Juillet 2006. Il est prescrit à une posologie de 0,5 mg/j. L'efficacité antivirale, l'amélioration biochimique, la séroconversion anti-HBe et l'amélioration histologique sont supérieures à ce qui est observé avec la lamivudine (46).



**Figure 18 : Photo du produit Baraclude® utilisé en traitement de l'hépatite B.**

Source : <http://www.bmsfrance.fr/nos-medicaments/Pages/BARACLUDE-entecavir.aspx>

Le ténofovir (Viread®) est un analogue nucléotidique qui est utilisé dans le traitement du VIH depuis le début des années 2000 mais il n'a l'autorisation de mise sur le marché pour l'hépatite virale B que depuis seulement Juin 2008. Il est prescrit à dose de 300mg/j (47).



**Figure 19 : Photo du produit Viread® utilisé en traitement de l'hépatite B.**

Source : <http://pharmatradeinternational.tradeindia.com/viread-300mg-2439055.html>

De plus, il est nécessaire de traiter dans un organisme avec une immunosuppression à long terme et cela exige de traitements antiviraux avec une barrière génétique élevée et une très faible incidence de la résistance. Ainsi, le Peginterféron alpha-2a (IFN) est à éviter pour deux raisons : d'abord, l'IFNa peut aggraver la maladie de Crohn, et la deuxième, l'IFNa peut causer une suppression supplémentaire de moelle osseuse.

Pour la prévention de la réactivation chez les patients séropositifs avec des preuves d'infection par le VHB (HBsAg, anti-HBcAb +avec ou sans anti-AcHBs), il faut régulièrement surveiller l'élévation des enzymes hépatiques, ainsi que la séroconversion éventuelle du VHB tous les 1 à 3 mois pendant le traitement immunomodulateur.

Comme mentionné précédemment, la réactivation virus peut survenir chez les patients qui sont HBsAg-négative mais l'anti-HBc et anti-HBs positifs, ainsi que dans celles avec un taux isolé d'anti-HBc. Cependant, une prophylaxie de routine pour ces individus n'est pas recommandée (45).

Il n'y a pas de cas où une infection nouvelle (aiguë) par le VHB apparaît pendant les thérapies immunomodulatrices biologiques. En dehors des hépatites fulminantes, où l'opinion d'experts a préconisé les traitements nucléotides / nucléosides, il n'y a pas établi de traitement de l'infection aiguë par le VHB.

Cependant immunomodulateurs peuvent aggraver la maladie ou augmenter le risque d'infection chronique. Cela a été démontré pour les corticostéroïdes qui augmentent le taux de réplication virale par des effets directs sur la réplication virale ainsi que l'inhibition de la réponse immunitaire. Dans ces cas, un traitement nucléosidique est recommandé dans l'infection aiguë comme pour la réactivation du VHB.

#### iv. Conseils à délivrer

Il est à recommander de protéger les blessures qui peuvent survenir avec du matériel médical adéquat même s'il s'agit d'une petite plaie et surtout s'il y a apparence de sang.

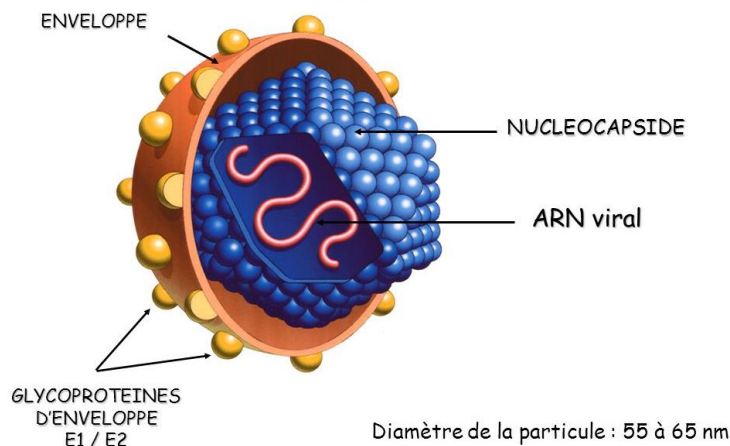
De plus pour éviter la transmission sexuelle, il faut utiliser un préservatif lors des relations sexuelles. Par ailleurs, si un tatouage ou un piercing est désiré, il faut s'assurer que les instruments qui seront utilisés sont neufs et / ou stériles.

#### b. Hépatites C

##### i. Généralités sur la pathologie

L'hépatite C est produite par un virus (VHC) qui s'attaque également aux cellules du foie et qui est présent dans le sang d'une personne infectée. Cette pathologie fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Il peut demeurer vivant environ 5 à 7 semaines à l'air libre.

Le virus de l'hépatite C est un petit virus enveloppé, d'environ 60 nm de diamètre, dont le génome est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive contenu dans une capside protéique icosaédrique (48).



**Figure 20 : Schéma représentatif du génome du VHC.**

*Source : Infection par les virus des hépatites B, Université Paris Dr Agbalika.*

À long terme, il peut y avoir des conséquences très graves, telles que la cirrhose et dans certains cas, le cancer du foie. Ce virus peut demeurer des dizaines d'années dans l'organisme sans aucun symptôme apparent. Pendant ce temps, la personne infectée peut transmettre le virus à d'autres sans le savoir. Il existe 6 génotypes d'hépatite C que l'on nomme de 1 à 6, ainsi qu'un grand nombre de sous-types, ce qui rend difficile la tâche en recherche.

Actuellement, aucun vaccin n'est disponible pour contrer ce virus. Chaque cas est particulier et doit être évalué par un médecin qui est en mesure de donner à la personne atteinte les conseils appropriés.

Les symptômes les plus communs dans cette maladie sont : perte d'appétit, douleur musculaire et articulaire, perte de poids, fatigue, insomnie, hypersomnie, nausées, vomissement, diarrhée, maux de tête, troubles dépressifs, humeur changeante rapidement et de façon sporadique, impression d'avoir la grippe, jaunisse...

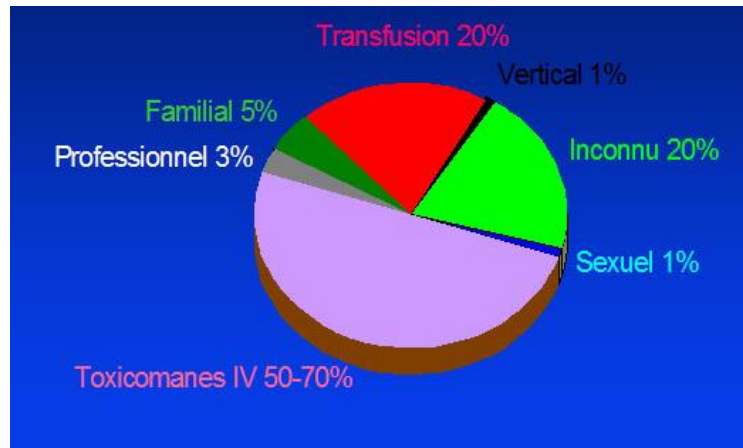
L'évolution du VHC est classée en 2 phases.

Les 6 premiers mois suivant l'épisode de contamination par le VHC composent la phase aiguë. Durant cette période, les trois quarts des individus infectés ne ressentiront aucun symptôme.

Après 6 mois d'infection, le terme phase aiguë est remplacé par phase chronique. Durant cette phase d'évolution, les symptômes les plus fréquents sont ceux énumérés ci-haut. Parmi les personnes en phase chronique, environ 15 % parviendront à se débarrasser naturellement du virus. Les autres, soit environ 85 %, demeureront infectées pendant des mois, des années, des décennies... À ce stade, le foie présente des cellules endommagées qui peuvent nuire à son bon fonctionnement.

Généralement, la consommation d'alcool accélère l'évolution de l'infection et par le fait même, la dégradation du foie. Pour la majorité des gens infectés par le virus de l'hépatite C, après 10 à 20 ans, s'ils ne sont pas traités, ils parviendront au stade de la cirrhose et même au cancer du foie. De plus, une hépatite A ou B peut aggraver les dommages au foie de la personne infectée par le VHC, c'est pourquoi il est fortement recommandé de recevoir le vaccin des hépatites A et B si nous avons reçu un diagnostic positif.

Le VHC se transmet par le contact direct du sang d'une personne infectée avec le sang d'une autre personne. Une infime quantité de sang peut suffire à transmettre le virus (contact de sang à sang, partage de seringue et tout matériel servant à l'injection intraveineuse, tatouage ou body piercing effectués avec des instruments non stériles...). Le risque de transmission du virus de la mère à son enfant est évalué à 5 %. La transmission se fait généralement lors de l'accouchement. Les relations sexuelles avec une personne infectée par le VHC présentent un risque faible. Dans ce cas l'utilisation d'un préservatif est non négligeable (49).



**Figure 21 : Diagramme représentatif du mode de contamination de l'hépatite**

**C. Source :** <http://hepatites.be/hepatite-c-3/>

Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire, ce qui signifie que vous devez obligatoirement en informer votre partenaire sexuel avant la relation.

Pour le dépistage, à l'heure actuelle, il faut attendre entre 2 et 3 mois après l'épisode à risque, avant d'obtenir un résultat de contamination significatif. Seul un test de laboratoire, fait à partir d'un échantillon de sang, permet de savoir si vous avez été infecté par le VHC.

## ii. Situation lors d'une prise d'anti-TNF

La plus grande évaluation de l'infection par le VHC chez les patients atteints d'une MICI et sa relation avec immunomodulateur a révélé un dysfonctionnement du foie dans l'ARN du VHC positif 8/51 des patients (16%) (45).

Aucun cas d'apparition d'ARN de VHC n'a été observé chez 23 patients anti-VHC positifs supplémentaires avec ARN du VHC négatif.

L'influence des corticoïdes sur la progression de l'état du foie a été démontrée chez les patients transplantés du foie chez qui un bolus de stéroïdes a été effectué. Cela est associé avec une virémie accrue, une progression de la fibrose et une diminution de la survie. À l'heure actuelle, l'unique recommandation à ce sujet est d'éviter l'over immunosuppression (en particulier bolus de corticoïdes).

En revanche, la progression à la cirrhose du foie chez les patients atteints de MICI immunodéprimés par anti TNF semble être similaire à celle observé chez les non-immunosupprimés infectées.

Ainsi, l'administration d'immunosuppresseurs, comme cela est courant dans les MICI, ne semble pas avoir un important effet néfaste sur le cours de l'hépatite C et ne pas augmenter la progression vers une maladie du foie en phase terminale, sauf pour les cas de co-infection par le VHB et / ou le VIH chez qui une insuffisance hépatique sévère peut se produire (45).

### iii. Diagnostic, dépistage et prévention

Les mesures générales pour réduire ou prévenir l'infection par le VHC sont appropriées, étant donné que la vaccination ou la chimioprophylaxie pour infection potentielle ne sont pas disponibles.

Précédemment fondé sur des preuves européennes, aucun accord n'a pu être atteint pour le dépistage du VHC (y compris anticorps anti-VHC ou du VHC par PCR dans le cas d'un test des anticorps positifs) avant de commencer les immunomodulateurs (50).

Sur la base des connaissances actuelles montrant dans certains cas un dysfonctionnement hépatique léger, un effet néfaste amplifié avec d'autres virus (VHB / VIH) liés à des immunomodulateurs devra être exploré avec des tests d'anticorps anti-VHC et le VHC PCR.

Le traitement de l'infection par immunomodulateurs peut être utilisé chez les patients MICI quelle que soit l'infection par le VHC concomitant.

D'autre part, les antiviraux pour le traitement de l'infection par le VHC ne sont généralement pas recommandés en association avec Crohn étant donné que l'interféron dans la thérapie peut aggraver la maladie, bien que cela reste controversé. Ceci est en contraste avec la rectocolite hémorragique, où l'interféron de la thérapie ne semble pas avoir un effet défavorable.

### 3. L'infection par le VIH

#### a. Rappels généraux sur la pathologie.

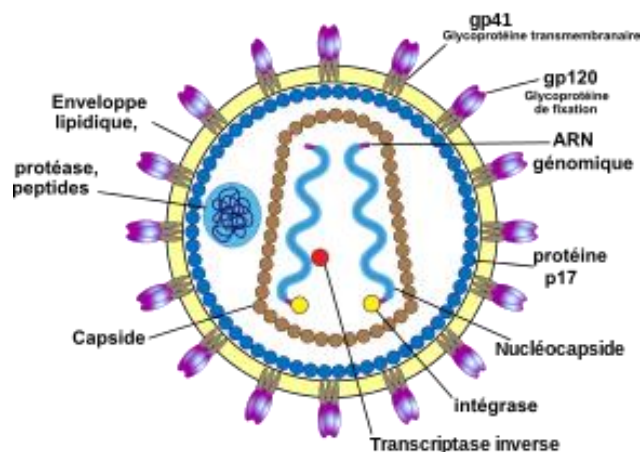
Le virus de l'immunodéficience humaine, ou VIH, est un virus de la famille des *Retroviridae* qui affaiblit considérablement le système immunitaire.

Sur le long terme, il rend donc l'organisme extrêmement vulnérable aux infections opportunistes.

Selon l'Institut de veille sanitaire, en 2014, 6 600 personnes ont découvert leur séropositivité au VIH, ce nombre est stable depuis 2007.

Il existe deux types de virus de l'immunodéficience humaine à savoir le VIH-1 qui est le plus fréquent en France (98 % des cas), et le VIH-2 essentiellement présent en Afrique de l'Ouest (51). Le VIH se distingue des autres virus car il s'attaque au système immunitaire qui a normalement pour rôle de le combattre.

Le VIH est un rétrovirus et donc possède une enzyme qui permet de transcrire l'ARN viral en ADN pro-viral. Cet ADN pro-viral peut ensuite s'intégrer dans le noyau de la cellule hôte pour l'infecter. C'est ainsi qu'il colonise les cellules porteuses à leur surface de la molécule CD4 et en particulier une catégorie de lymphocytes dits CD4. Ces cellules ont pour rôle de coordonner la réponse immunitaire en cas d'infection (52).



**Figure 22 : Schéma représentatif de la structure et du génome du VIH.**

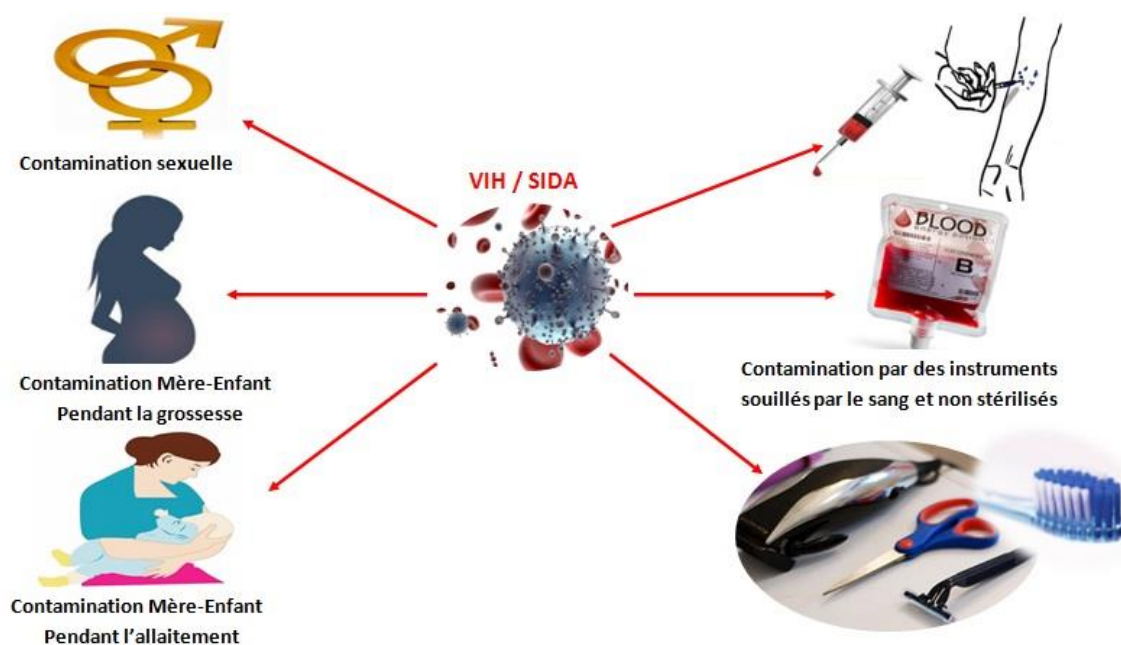
Source : <http://www.actuscimed.com/2015/03/thelancethiv-vih-arn-infectionvih.html>



Ainsi, le VIH utilise les cellules CD4 pour se multiplier, s'y accumuler (constituant ainsi des réservoirs de virus persistant à vie) et aussi diffuser dans l'organisme. Il détruit les lymphocytes T CD4 ; il est ainsi responsable d'un affaiblissement chronique du système immunitaire qui rend les personnes atteintes vulnérables aux infections (53).

Lors de l'infection, la personne est porteuse du VIH sans être malade, sans symptômes : on dit qu'elle est séropositive. Puis, le plus fréquemment et après plusieurs années, l'organisme s'épuise et n'est plus en mesure de combattre le VIH. L'ensemble du système immunitaire devient donc défaillant et la personne présente des pathologies caractéristiques du SIDA (Syndrome d'Immuno Déficience Acquis).

Il se transmet par voie sexuelle ou sanguine, ou encore de la femme enceinte à son enfant. En effet, la transmission se fait par contact étroit et non protégé avec des liquides corporels d'une personne infecté quand le virus est présent en quantité suffisante par exemple dans le sang, le sperme et le liquide séminal chez l'homme, ou les sécrétions vaginales et le lait maternel chez la femme (54).



**Figure 23 : Schéma explication des modes de transmission du virus du Sida.**

Source : <http://epspmesra.org/journeemondialesida.php>

La contamination du virus par la salive, la sueur, les larmes ou l'urine est impossible. Le virus est présent dans ces liquides mais en quantité trop faible pour qu'il puisse se transmettre par leur intermédiaire (55).

b. Conséquence de la thérapie immunomodulatrice par anti-TNF dans la MC.

Le TNF- $\alpha$  est impliqué dans la pathogenèse de l'infection par le VIH, en contribuant à la réplication du VIH grâce à l'activation de certains facteurs.

Ainsi des concentrations accrues de TNF- $\alpha$  ont également été associées à un stade avancé de l'infection par le VIH et la survenue de complications infectieuses. Il a été également proposé qu'une augmentation de circulation du TNF- $\alpha$ , interprétée comme la réflexion d'une réponse immunitaire frustrée incapable de maîtriser VIH, peut même accélérer le déséquilibre.

Il y a, cependant des études sur les effets de la thérapie anti-TNF- $\alpha$  sur le cours de l'infection à VIH qui ont été rapportés. Ces rapports sur de petites séries de patients atteints de MICI ou de maladies rhumatismales ont indiqué que ni l'infliximab ni l'étanercept n'aggravaient en général l'infection au VIH (45).

Ces données suggèrent que la thérapie anti-TNF peut être donnée aux patients atteints par le VIH et de MICI et pourrait ne pas avoir d'effets néfastes sur l'infection. Par conséquent, le VIH peut être traité avec des immunosuppresseurs si nécessaire par le tableau clinique des MICI, mais ils doivent être soigneusement et étroitement surveillés.

En revanche, l'effet des corticostéroïdes sur le cours de l'infection à VIH chez les patients atteints de MICI a été à peine étudié. Les corticostéroïdes sont utilisés comme thérapie adjuvante dans le traitement des complications des infections à VIH telles que le lymphome ou l'infection à *Pneumocystis jiroveci*.

Une étude observationnelle récente a démontré que les patients recevant une faible dose de prednisolone (5 mg / jour) ont montré une activation immunitaire cellulaire significativement plus faible en général que les patients non traités (45).

Cependant, on ne sait pas si cette dose, qui est nettement inférieure à celle utilisée pour traiter les rechutes de MICI, a un effet bénéfique dans la progression du VIH.

### c. Mesures préventives

Il convient de suivre des mesures générales pour prévenir l'infection à VIH et d'autant plus chez les patients atteints de la MC.

Celles-ci comprennent des initiatives d'éducation sexuelle pour éviter la transmission en utilisant notamment des préservatifs et en évitant le partage de seringues chez les utilisateurs de drogues intraveineuses (56).

La prophylaxie post-exposition est appropriée pour les professionnels de la santé exposés à des contaminations par aiguilles d'injection ou par le sang provenant d'individus séropositifs.

### d. Approche diagnostique et de dépistage.

Tous les patients atteints de MC subissant une thérapie immunomodulatrice par anti-TNF sont sujets aux tests d'infection à VIH (par l'antigène p24 du VIH et les tests d'anticorps, avec la PCR seulement si une infection aiguë est suspectée) pour exclure une infection inconnue, en raison des conséquences potentielles d'un tel traitement chez les patients atteints du VIH. Il est nécessaire de prendre en compte le risque de contracter le VIH.

Le dépistage repose sur la recherche des anticorps contre le VIH-1 et le VIH-2 et de l'antigène P24 du virus (57).

Premièrement, un test peut être réalisé en laboratoire avec un test ELISA de 4ème génération détectant les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 ainsi qu'un antigène du virus nommé P24. Si le test est négatif, la personne peut être rassurée si la dernière prise de risque d'exposition au virus date de 6 semaines ou plus.

Si le test est positif, un autre test appelé Western-Blot recherchant différents anticorps, est effectué pour confirmer le diagnostic. Si ce dernier est négatif, il faut renouveler le dépistage un peu plus tard.

Il y a également le TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) qui permet d'avoir un résultat rapide. Il est le plus souvent réalisé sur une goutte de sang prélevé au bout du doigt et détecte les anticorps anti-VIH-1 et anti VIH-2.

Si le test est négatif, la personne peut être rassurée si sa dernière prise de risque d'exposition date de 3 mois ou plus.

Si le test est positif, le résultat doit être confirmé par un test sanguin Elisa 4ème génération en laboratoire (57).

Enfin plus récemment, des autotests de dépistage de l'infection par le VIH sont disponibles et sont des TROD utilisables par toute personne souhaitant se dépister seule à domicile. Le prélèvement et l'interprétation sont effectués par l'intéressé. L'autotest permet de détecter des anticorps anti-VIH en 30 minutes à partir d'une goutte de sang ou de fluide sécrété par le tissu gingival.

La fiabilité des tests n'est pas parfaite ; il existe des faux positifs et faux négatifs.



**Figure 24: Photo de l'autotest VIH disponible en France.**

Source : <https://www.mon-pharmacien-conseil.com/divers>

A l'inverse, le diagnostic de la maladie inflammatoire de l'intestin chez les patients infectés par le VIH devrait être examiné et le traitement géré conjointement avec des spécialistes appropriés (58).

#### e. Traitement de l'infection

En raison de la rareté des données cliniques sur l'effet de la reconstitution immunitaire sur le long cours en cas de concomitance par le VIH et MICI, aucune recommandation n'est disponible.

Il est raisonnable de supposer que la multithérapie va contrôler la réplication virale et induire une reconstitution immunitaire, de sorte que les patients infectés par le VIH et la MC ont moins de complications infectieuses que si elles ne recevaient pas de traitement.

La susceptibilité à l'infection des patients atteints de MICI souffrant du VIH dépend en grande partie du succès de la multithérapie. Cependant, les interactions potentielles entre immunomodulateurs sont en grande partie inconnues. Il peut y avoir cumulé, effets additifs, synergiques ou antagonistes des différents médicaments en termes de pharmacocinétique, pharmacodynamie, ou effets secondaires.

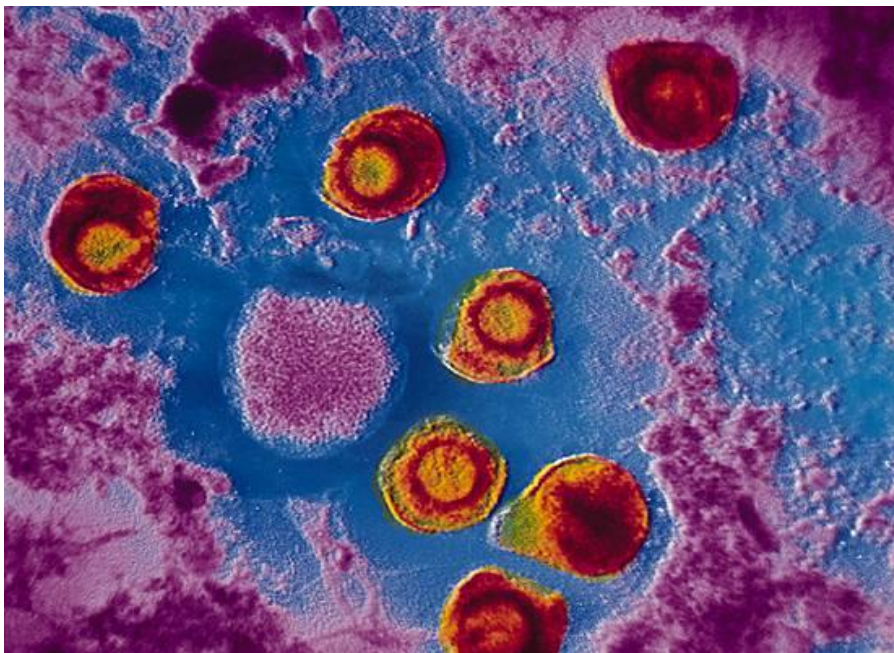
L'infection primaire par le VIH primaire peut se produire pendant la thérapie par anti-TNF mais son occurrence devrait être rare. Un cas décrit une femme avec la maladie de Crohn qui a acquis une primo-infection du VIH pendant le traitement. D'un point de vue pratique, si l'infection par le VIH devient symptomatique, elle devra être traitée en discussion avec des spécialistes appropriés. Dans ce cas, l'interruption de immunomodulateur ou la thérapie biologique pourront être envisagées s'il n'y a pas de réponse à la multithérapie (soit par une amélioration clinique, ou augmentation du nombre de CD4 +) (45).

#### 4. Les infections par virus herpétiques (CMV, HSV, VZV, EBV), papillomavirus humain et le virus de la grippe.

##### a. L'infection par le Cytomegalovirus (CMV).

##### i. Rappels généraux sur la pathologie.

Le cytomégalovirus est un virus de grande taille appartenant à la famille des Herpèsvirus comme ceux qui vont suivre. Cette famille de virus se caractérise par le fait, qu'ils peuvent persister longtemps, à l'état latent, dans les ganglions nerveux (59).



**Figure 25 : Photo microscopique de cellules atteintes par le CMV.**

Source : [www.larousse.fr/encyclopedie/images/Cytom%C3%A9galovirus/1007428](http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Cytom%C3%A9galovirus/1007428)

L'infection par le CMV est le plus souvent bénigne mais les personnes dont le système immunitaire est affaibli par une maladie chronique ou par un traitement médicamenteux ont un risque plus élevé de développer des symptômes sévères de l'infection.

Dans 90 % des cas sans non immunodépression, l'infection par le cytomégalovirus passe inaperçue. Lorsque des symptômes apparaissent, la personne infectée souffre de fièvre et de fatigue, ainsi que de maux de tête, de douleurs musculaires, d'une perte de poids et, parfois, de pharyngite.

La contamination par le CMV se fait par contact avec des sécrétions le contenant comme l'échange de salive, un rapport sexuel ou encore le dépôt sur les mains de gouttelettes contaminées (salive, éternuement, urine, larmes, etc.) (60).

Une personne souffrant d'infection aiguë par le CMV est contagieuse pendant plusieurs jours à plusieurs semaines.

## ii. Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie.

La thérapie par anti-TNF est souvent associée en clinique à la réactivation d'une infection latente du CMV. Cette réactivation est généralement asymptomatique, ou caractérisé par une légère symptomatologie ; les lésions tissulaires graves étant très rares.

Il faut bien distinguer l'infection à CMV (détectable par sérologie ou ADN viral), et la maladie à CMV (comme la colite, provoquant des lésions des organes cibles).

Des études ont démontré que la réactivation clinique du CMV lors d'un traitement immunomodulateur est fréquente mais presque toujours auto-limitée, même si le traitement est continu.

Par conséquent, à l'exception d'une grave infection, le traitement immunomodulateur peut être poursuivi au cours de réactivation du CMV.

En cas de réactivation asymptomatique ou légèrement symptomatique, il ne nécessite pas de traitement ou d'interrompre le traitement par anti-TNF.

En cas de réactivation systémique par CMV provoquant une méningo-encéphalite, une pneumonie, une hépatite, œsophagite ou colite, le traitement antiviral à utiliser est le ganciclovir ou d'autres agents mais l'arrêt des agents immunosuppresseurs est préconisé pour améliorer l'état clinique et diminuer la mortalité (45).

### iii. Mesures préventives

Il n'y a pas de vaccin contre le CMV disponible. Bien que différents analogues nucléosidiques constituent un traitement efficace pour l'infection sévère à CMV, le risque d'effets indésirables ne justifie pas la chimio-prophylaxie.

### iv. Diagnostic, dépistage et traitement.

Seule une minorité d'infections à CMV conduit à la maladie cliniquement, de sorte que le dépistage de l'infection à CMV chez les patients atteints de MICI n'est pas indiqué sauf si les patients sont résistants aux stéroïdes.

Il existe différentes techniques pour le diagnostic de l'infection à CMV. La forte séroprévalence dans la population adulte signifie que la sérologie est d'un intérêt limité pour le diagnostic de l'infection active, mais la détection d'anticorps spécifiques du CMV peut être utilisée pour diagnostiquer une infection récente (IgM, IgG à concentration élevée, ou l'avidité des IgG) (61).

Cela permet d'identifier les patients à risque de réactivation du CMV (si IgG positive).

De plus, la culture virale conventionnelle est plus simple et très spécifique, mais présente des inconvénients, à savoir une longue période d'incubation, l'absence de quantification d'infections virales, des résultats faussement négatifs si l'inoculation de la culture cellulaire est retardée, et une sensibilité plus faible par rapport à l'antigénémie.

Les dosages des anticorps ne sont que semi-quantitatifs mais agissent comme un marqueur indirect d'infection disséminée. Ils sont suffisamment rapides pour contrôler l'infection et le traitement antiviral chez les patients immunodéprimés (61).

Pour traiter ces infections à CMV, la molécule de choix est le ganciclovir durant 2 à 3 semaines. En cas de résistance ou d'intolérance au ganciclovir, il est possible de le remplacer par le foscarnet (pour 2-3 semaines).

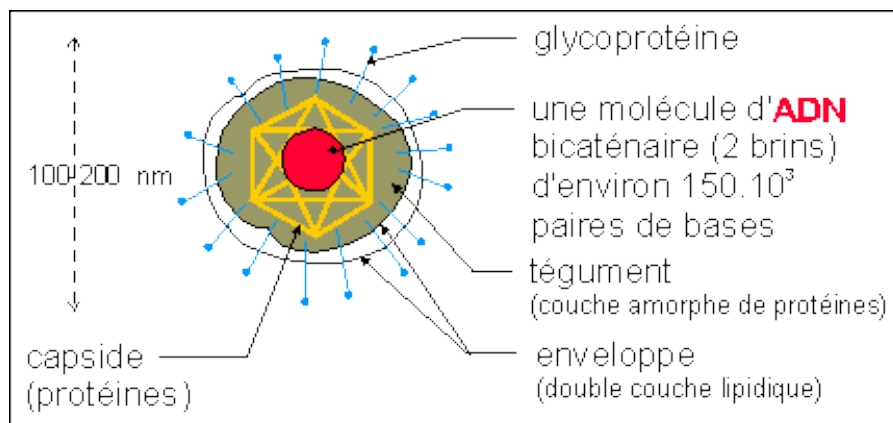


## b. L'infection par l'herpès simplex (HSV)

### i. Rappels généraux sur l'infection

Les virus de l'herpès se classent en deux catégories, le virus *Herpes simplex* de type 1 (HSV-1) et le virus *Herpes simplex* de type 2 (HSV-2).

Tous les herpèsvirus sont composés d'un génome relativement important à ADN linéaire double brin codant 100 à 200 gènes encapsulé dans une cage protéinique icosaédrique appelée la capside, elle-même enveloppée dans une membrane lipidique bi-couche appelée l'enveloppe.



**Figure 26 : Schéma représentatif de la structure d'un virus herpétique.**

Source : <http://pst.chez-alice.fr/ts3.htm>

Le HSV-1 se transmet principalement par contact des muqueuses buccales et provoque l'herpès orofacial/labial (dont les symptômes comprennent les « boutons de fièvre »), mais aussi l'herpès génital.

Le HSV-2 est une infection sexuellement transmissible à l'origine de l'herpès génital.

Qu'elles soient orales ou génitales, les infections herpétiques sont asymptomatiques la plupart du temps, mais elles peuvent provoquer des lésions vésiculaires ou ulcéreuses douloureuses sur le site infecté.



**Figure 27 : Images présentant les lésions provoquées par le virus herpétique.**

*Source : <http://www.depistagements.com/herpes.php/>*

Chez les sujets immunodéprimés, les symptômes de l'herpès à HSV-1 peuvent être plus graves et les récurrences plus fréquentes. Rarement, on peut aussi observer des complications plus sévères comme une encéphalite ou une kératite (infection oculaire).

Des médicaments antiviraux, comme l'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir, sont les plus efficaces pour les personnes infectées par le virus de l'herpès. Ils aident à réduire la gravité et la fréquence des symptômes mais ne peuvent pas guérir l'infection (62).

## ii. Impact de la thérapie immunomodulatrice sur la maladie

Chez un patient immunodéprimé par traitement anti-TNF, les infections par herpès oraux et génitaux primaires ou récurrentes peuvent être plus fréquentes, graves et étendues.

La réactivation de ce virus peut causer de graves infections localisées et systémiques avec une morbidité et une mortalité importante avec l'encéphalite, la méningite, la pneumonie, ou l'œsophagite (45).

### iii. Mesures préventives

Il n'y a pas de vaccin disponible pour les virus herpétiques.

Ainsi, les patients doivent être examinés si elles ont une histoire d'infection par ce virus orolabiale, génitale ou ophtalmique avant le traitement immunosuppresseur. Pour cela, un examen spécialisé doit être effectué pour les patients atteints avant l'instauration du traitement.

La prophylaxie de routine pour supprimer le virus et sa réplication doit être envisagée chez les patients présentant une récurrence par l'aciclovir à raison de 400 mg deux fois par jour, le valaciclovir 500 mg par jour, ou le famciclovir 250 mg deux fois par jour (62).

### iv. Diagnostic, dépistage et traitement.

Pour ce faire, une détection d'anticorps anti-HSV indique une exposition antérieure et latente en cours mais le dépistage n'est pas nécessaire. Les patients présentant des symptômes ophtalmiques ou génitaux doivent être renvoyés pour une évaluation par un spécialiste.

Le traitement de l'infection se fait par l'aciclovir ou par des précurseurs métaboliques comme le valaciclovir ou le famciclovir à des doses thérapeutiques pour le HSV.

La réactivation du HSV va le plus souvent lentement, elle est auto-limitée et ne nécessite pas l'arrêt des immunomodulateurs ou systémique. Néanmoins, un traitement par les immunomodulateurs comme les anti-TNF ne devrait pas être initié lors de l'infection à HSV active car elle peut être exacerbée.

Bien que très rare, le HSV peut causer l'hépatite, l'encéphalite, la colite, ou encore le pneumonie pendant la thérapie immunosuppressive pour les MICI. La thérapie antivirale avec l'aciclovir et l'arrêt des anti-TNF sont appropriés (45).

## c. L'infection à VZV.

### i. Aspects généraux sur l'infection

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un *Herpesviridae* dermo-neurotrophe. Cliniquement, la varicelle caractérise la primo-infection et le zona une récurrence, généralement unique.

La varicelle est une infection généralisée à point de départ respiratoire mais peut être mortelle chez la personne immunodéprimée, justifiant le recours à un anti-viral. Une fois la particule virale inhalée, elle se propage et provoque le plus souvent une éruption vésiculeuse caractéristique (63).



**Figure 28 : Photo illustrant l'éruption vésiculeuse de la varicelle.**

Source : <http://www.ra-sante.com/varicelle-eruption-en-rhone-alpes-293647.html>

Lorsque la primo-infection survient tardivement chez un adulte et d'autant plus chez un patient immunodéprimé, on risque une pneumonie nodulaire diffuse, qui est mortelle dans 10 % des cas. Quand elle guérit, elle laisse souvent des nodules calcifiés dans le parenchyme pulmonaire.

La varicelle se transmet à partir du liquide de vésicules et surtout à partir des sécrétions respiratoires des personnes atteintes de la varicelle.

Le zona est une récurrence à localisation radiculaire due à une réinfection endogène. Il peut se compliquer en douleurs résiduelles très intenses.

Chez la personne immunodéprimée (pour cancer ou hémopathie maligne, ou SIDA par exemple) le zona survient à n'importe quel âge et il est volontiers extensif. Il peut y avoir virémie, l'éruption peut dépasser le territoire du ganglion sensitif sous forme d'une éruption généralisée ressemblant fort à la varicelle de primo-infection ; il peut y avoir une atteinte polyviscérale (64).

## ii. Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie

Chez les patients immunodéprimés par anti-TNF, la varicelle est le plus souvent grave voire potentiellement mortelle car elle peut causer une pneumonie, une hépatite, une encéphalite ou des troubles hémorragiques (thrombocytopénie ou coagulation intravasculaire disséminée).

Lors d'une étude d'infections à VZV dans les MICI, cinq des 20 cas de varicelle prouvés étaient fatals chez le patient. Lors de MICI, en particulier ceux sous immunomodulateurs, les patients avaient un risque accru de zoster et un risque accru de neuralgie post-herpétique (45).

## iii. Mesures préventives

Dans les pays avec une politique de vaccination systématique des enfants, le vaccin vivant atténué contre la varicelle de virus est donné à 12-18 mois avec un rappel à 4-6 ans (65).



**Figure 29 : Image des vaccins disponible contre la varicelle.**

Source : <https://sso.mims.com> / <http://www.mistrymedical.com/item/10647/varivax>

Au moment du diagnostic de MICI, les adultes et les enfants non vaccinés devront être examinés sur les antécédents de survenue de la varicelle (ou zona). Si l'histoire est incertaine ou négative, ou si le patient a grandi dans un climat tropical ou subtropical, ils doivent être testés pour la varicelle en dosant leur taux d'IgG spécifiques.

Lorsque cela est possible, les patients immunocompétents séronégatifs atteints de MICI doivent recevoir deux doses de vaccin contre la varicelle, un mois ou plus avant que les immunomodulateurs ne soient établis.

Si le cas le nécessite, une prophylaxie post-exposition à base d'IgG (Varicella zoster immunitaire globulin (VZIG)) doit être administrée dans les 10 jours. Suite à cela, les patients devront être observés pendant 28 jours et traités en cas de varicelle.

Il est bon de savoir que le vaccin contre le zona est 14 fois plus puissant que le vaccin correspondant à la varicelle directement. Il offre une protection significative à la fois contre le zoster et la neuralgie. Il est autorisé dans de nombreux pays et une seule dose est systématiquement recommandée pour les personnes immunocompétentes de plus de 60 ans (45).

Des données récentes de Zhang indiquent que le vaccin peut être sûr chez les patients traités par anti-TNF. Pourtant, l'efficacité et la sécurité de cette stratégie de vaccination ne sont pas assez claires et les médecins devraient rester prudents sur ces données.

#### iv. Diagnostic, dépistage et traitement.

Le dosage de la sérologie est inutile pour le diagnostic de la varicelle ou le zona. En effet le VZV peut facilement être détecté avec un matériel blister gratté ou frotté contre une lésion cutanée.

Le choix du test dépend de la technologie disponible. La technique d'amplification d'acide nucléique est spécifique et sensible (à la fois proche de 100%), et peut détecter de l'ADN de VZV dans les lésions croûteuses.

Le traitement de l'infection doit être initié dès les résultats des tests. Les doses de traitement sont supérieures à celles du HSV, et des agents plus récents comme le valaciclovir, avec une biodisponibilité orale supérieure, sont préférables à l'aciclovir lorsque la thérapie orale est appropriée.

Les immunomodulateurs ne doivent pas être débutés au cours d'une varicelle ou d'un zona. Les patients doivent être soigneusement évalués et traités rapidement avec prudence. Il peut être conseillé d'arrêter le traitement immunomodulateur (45).

#### d. L'infection par le virus EBV

##### i. Aspects généraux de l'infection

Faisant également parti des *Herpèsviridae*, la structure de ce virus est proche des précédents.

Le virus d'Epstein Barr (EBV) est un virus ubiquitaire retrouvé chez 90 à 95% de la population mondiale. Il est transmis par la salive, d'où une précocité de la primo-infection dépendante des conditions socio-économiques et donc de l'hygiène du pays des patients.

La symptomatologie est due à une forte réaction immunitaire responsable de la mononucléose infectieuse. Comme tous les virus de la famille des *Herpesviridae*, il persiste dans l'organisme sous forme latente après la primo-infection. Les sujets immunocompétents maintiendront une infection latente sans particules virales

libres, alors que les sujets immunodéprimés souffriront de réactivations virales pouvant évoluer vers des lymphoproliférations malignes.

La mononucléose infectieuse, associée à la primo-infection par EBV, commence souvent progressivement puis associe 3 signes caractéristiques : fièvre, angine, adénopathies. La fièvre peut présenter tous les types, l'angine se limiter à une pharyngite, et les adénopathies être généralisées ou uniquement cervicales. L'asthénie existe très souvent. En dehors de la classique mais exceptionnelle rupture de rate, il existe des complications d'ordre hématologique ou neurologique (66).



**Figure 30 : Photo des plaques blanchâtres typiques d'une MNI dans la gorge.**

*Source : <http://espacepublic.e-monsite.com/pages/maladies-de-a-a-z/m/mononucleose-infectieuse.html>*

## ii. Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie

Chez l'hôte « normal », les Lymphocytes B infectés par le virus EBV persistent dans la circulation avec une expression minimale de gènes de latence, évitant ainsi sa destruction par les lymphocytes T cytotoxique spécifique à l'EBV

En revanche, lorsque l'immunosurveillance des lymphocytes T est affaiblie par les traitement anti-TNF, le gène latent du virus est exprimé plus fortement ; ce qui entraîne la prolifération des lymphocytes T infectés.



Ces dernières années, les données accumulées ont montré une augmentation, quoique de petite taille, du risque de survenue d'un lymphome chez les patients atteints de MICI (45).

### iii. Mesures préventives

Aucun vaccin contre l'EBV n'est disponible.

Une prophylaxie avec l'aciclovir ou le ganciclovir après transplantation rénale a été argumentée afin de réduire le risque de lymphome chez les patients transplantés rénaux, mais le risque de lymphome dans les MICI est trop faible pour justifier cette approche.

Cependant, le dépistage de l'EBV en dosant le taux d'IgG spécifiques doit être réalisé avant l'initiation d'une thérapie par anti-TNF.

### iv. Diagnostic, dépistage et traitement de l'infection.

Le test Paul-Bunnell MONOSPOT n'est pas optimal pour le diagnostic d'une infection à EBV primaire. Celle-ci est mieux diagnostiquée par la détection des IgM et IgG dirigés contre l'antigène de capsid du virus EBV (VCA).

Les données chez des patients atteints de MICI sont limitées mais montrent une augmentation négligeable des taux. Il peut être conseillé d'effectuer les mesures de la charge virale après introduction d'anti-TNF en association avec une biopsie par un spécialiste pour différencier la mononucléose infectieuse de la maladie lymphoproliférative, lymphome non hodgkinien et de la maladie de Hodgkin.

Le traitement de l'infection par aciclovir ne permet pas d'améliorer le cours de la mononucléose infectieuse mais peut être indiqué pour l'obstruction des voies respiratoires.

En cas d'infection clinique évaluée avec une numération formule sanguine et une exploration de la fonction rénale, la thérapie immunomodulatrice devrait être réduite ou interrompue si possible.

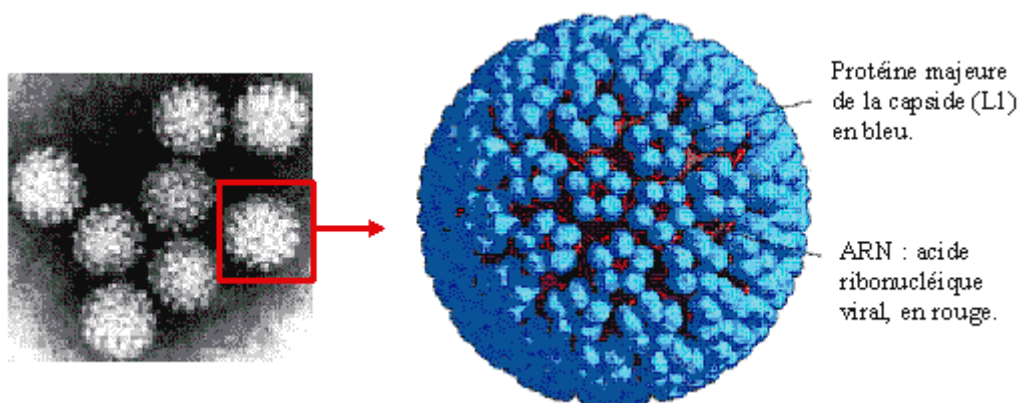
En cas de sévère infection primaire à EBV, un traitement antiviral avec le ganciclovir ou le foscarnet peut être initié. Ces agents sont plus puissants que l'aciclovir pour une infection à EBV réplicatif, mais ils sont plus toxiques.

L'arrêt du traitement immunosuppresseur peut entraîner une régression spontanée de l'infection par EBV (45).

## e. L'infection par le papillomavirus

### i. Rappels généraux de l'infection

Les papillomavirus sont de petits virus fréquents et résistants appartenant à une famille de virus appelés les *Papillomaviridae*.



**Figure 31 : Schéma représentatif du virus HPV.**

Source : <http://www.dictionnaire-medical.net/term/17802,1,xhtml>

Il existe deux genres de papillomavirus : ceux qui infectent les muqueuses (papillomavirus muqueux) et ceux qui infectent la peau (papillomavirus cutanés) (67).

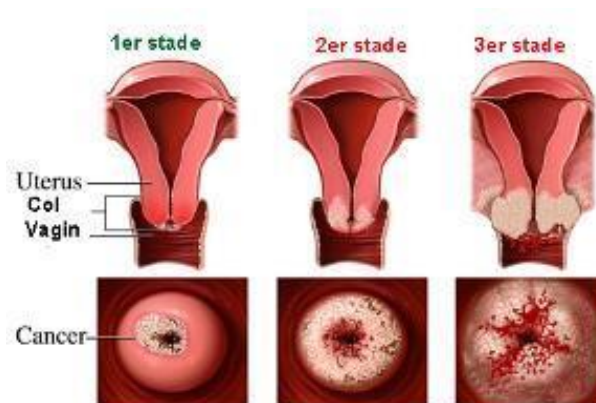
La caractéristique essentielle des papillomavirus étant de favoriser la prolifération, bénigne ou maligne des cellules qu'ils infectent, ils peuvent être donc responsables

de tumeurs cancéreuses et non cancéreuses. Ils sont classés par types (HPV 1, HPV 2...), et il existerait plus de 200 types de papillomavirus humains.

Les papillomavirus humains sont essentiellement transmis par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse.

La transmission indirecte par les mains, le linge ou objets contaminés, ou par un sol souillé pouvant jouer le rôle d'hôte intermédiaire (ex : les verrues plantaires) est également possible.

Les infections à HPV occasionnant les maladies les plus fréquentes sont les infections HPV ano-génitales comme le cancer du col de l'utérus, cutanées et celles ORL (68).

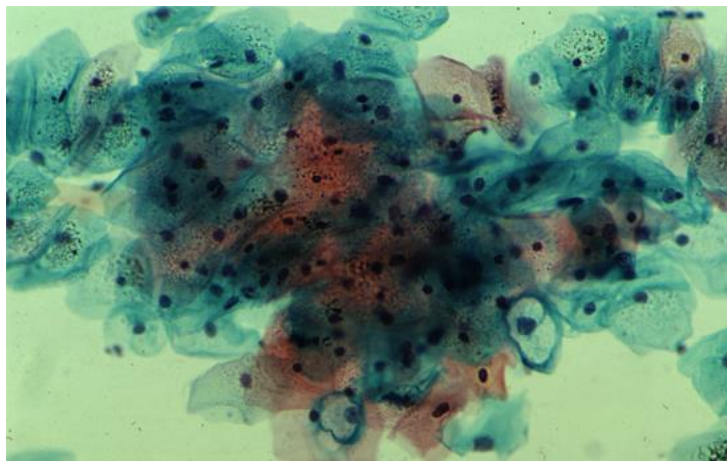


**Figure 32 : Conséquence et évolution du cancer du col de l'utérus par HPV.**

Source : [www.atlasinfo.fr/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-vers-un-test-urinaire\\_a55404.html](http://www.atlasinfo.fr/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-vers-un-test-urinaire_a55404.html)

ii. Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie.

On ne sait pas comment les immunomodulateurs peuvent modifier le cours de la maladie, mais il y a des rapports de réactivation virale chez les patients immunodéprimés. Plusieurs études chez les femmes par les MICI ont montré que des anomalies sur frottis associées au VPH étaient plus fréquentes.



**Figure 33 : Frottis cervico-vaginal comportant des cellules infectées par HPV.**

Source : [http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c\\_13134/fr/les-defensines-a-la-rescousse-du-col-de-luterus?portal=j\\_55&printView=true](http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_13134/fr/les-defensines-a-la-rescousse-du-col-de-luterus?portal=j_55&printView=true)

Par conséquent, plusieurs agents immunosuppresseurs bloquant le TNF pourraient augmenter le risque d'infection par l'HPV persistante et de ce fait de cancer du col de l'utérus (45).

### iii. Mesures préventives

Depuis 2006, un vaccin quadrivalent prophylactique (Gardasil®) utilisant des particules virales de HPV-6, -11, -16 et -18 est disponible en Europe. En 2007, un vaccin bivalent (Cervarix®) contenant lui des particules virales de HPV-16 et -18 a été approuvé en Europe.



**Figure 34 : Photo du vaccin contre le HPV le plus utilisé en France.**

Source : <http://www.beljanskiblog.com/gardasil/>

Ces deux vaccins sont hautement immunogènes et assurent une haute protection (95-100%) contre l'infection par le HPV chez les patients.

Dans lignes directrices actuelles, la vaccination contre le HPV de routine est recommandée pour les femmes âgées de 11 à 14 ans avant le début de l'activité sexuelle. Dans l'éventualité où ces lignes directrices de vaccination seraient manquées ou retardées, la vaccination peut varier pour les femmes de moins de 26 ans ou dans certains cas selon le début de l'activité sexuelle.

Une étude récente fait l'objet d'une enquête sur 37 femmes atteintes d'une MICI, 51% traités avec agents anti-TNF et 49% avec d'autres immunosuppresseurs. Celle-ci montre que le Gardasil® était hautement immunogène et sans effets secondaires significatifs associés aux vaccins (69).

#### iv. Diagnostic, dépistage et le traitement de l'infection

La mesure des anticorps sériques (IgG et IgA) pour des particules spécifiques du virus ou de sa capsid est un marqueur utile de l'exposition au HPV et reflète l'infection quel que soit le site anatomique atteint. En revanche, de tels anticorps sont insuffisants pour le diagnostic de l'infection par le HPV, parce que tous les patients séroconvertis présentent des anticorps d'exposition au HPV et le HPV peut prendre un an ou plus pour apparaître.

Ainsi, l'identification de l'ADN de HPV par PCR est plus spécifique pour le diagnostic d'une infection par celui-ci, mais est limitée dans le temps.

De ce fait, la réalisation de frottis du col utérin chez les femmes allant recevoir un traitement immunomodulateur est recommandé.

Le dépistage du HPV n'est pas recommandé pour les hommes dans la population générale, parce qu'il n'y a actuellement aucune preuve que le dépistage ou le traitement réduisent le risque de progression vers un cancer anal chez eux.

Aucun agent antiviral n'est connu pour l'éradication ou le traitement des infections au VPH. Les options de traitement pour le carcinome HPV-associé comprennent la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Peu d'études décrivent une prévalence plus élevée des anomalies des frottis cervicaux associés au VPH-16 et -18 chez les femmes atteintes d'une MICI sous anti-TNF par rapport à la population générale. Au contraire, une grande étude rétrospective cas-témoins en Ecosse n'a trouvé aucune différence dans les taux de frottis anormaux entre les MICI femmes et la population témoin.

Dans toutes les études, les facteurs confondants comme le tabagisme et l'activité sexuelle sont rarement explorés. Même si les données restent contradictoires, les femmes atteintes d'une MICI et surtout celles traitées par des immunomodulateurs doivent régulièrement être dépistées à raison de deux reprises au cours de la première année de diagnostic et chaque année de traitement (45).

## f. La grippe

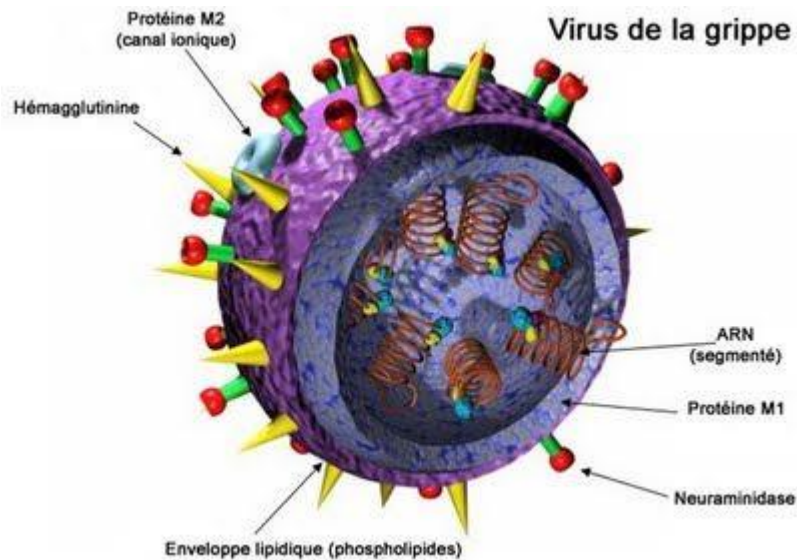
### i. Rappels généraux sur l'infection

La grippe est une maladie infectieuse causée par des virus respiratoires, de la famille des Orthomyxoviridae, qui s'attaquent surtout aux voies respiratoires supérieures (nez, gorge, bronches), rarement aux poumons.

Les virus grippaux pénètrent dans l'organisme par voie respiratoire, au niveau du rhino-pharynx. Ils se transmettent facilement d'une personne à l'autre par voie aérienne, au moyen des microgouttelettes et des particules excrétées par les sujets infectés lorsqu'ils parlent, toussent ou éternuent (70).

Le virus mis en cause est le virus influenza ou Myxovirus influenzae et est un virus à ARN simple brin.

Ses huit molécules d'ARN se trouvent dans une capsidie protéique, à l'intérieur d'une enveloppe. La particule virale comporte 8 ARN, encapsidés dans des protéines virales. L'ensemble est entouré dans une couche de protéines de matrice et enveloppé dans une membrane de type cellulaire, formant une particule virale de 80 à 120 nanomètres de diamètre.



**Figure 35 : Schéma du virus de la grippe.**

Source : <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-grippe-3442/>

L'enveloppe des virus comporte deux sortes de protéines : l'hémagglutinine (H), qui permet l'attachement du virion à la cellule, et la neuraminidase (N), servant au détachement des bourgeons lors de la formation des particules virales. La neuraminidase sert également à la lyse du mucus qui a des propriétés antivirales (71).

Les symptômes apparaissent de 1 à 4 jours après la contamination. L'infection dure généralement une semaine et se caractérise par l'apparition brutale d'une forte fièvre, de douleurs musculaires, de maux de tête, d'une sensation de profond malaise, d'une toux sèche, d'une gorge irritée et d'une rhinite.

La plupart des sujets atteints guérissent en une à deux semaines sans traitement médical. La grippe fait courir des risques sérieux aux plus jeunes, aux personnes âgées et aux immunodéprimés chez qui elle peut provoquer de graves complications, des pathologies concomitantes, une pneumonie et même la mort.

## ii. Impact de la thérapie immunomodulatrice sur l'histoire de la maladie.

Des données limitées existent sur l'épidémiologie de la grippe chez les patients atteints d'une MICI. Bien que l'incidence de la grippe ne semble pas plus grande chez les patients recevant un traitement par anti-TNF, l'immunosuppression est en général considérée comme un risque d'augmenter la gravité et les complications de l'infection (45).

## iii. Mesures préventives

La vaccination annuelle est la méthode la plus efficace pour la prévention de l'infection par le virus de la grippe et est donc recommandé pour les patients sous immunomodulateurs.

Deux types de vaccins sont disponibles. Le premier est un vaccin vivant atténué de la grippe (LAIV) qui doit être utilisé uniquement pour les personnes en bonne santé âgées de 5 à 49 ans et non recommandé pour les patients sous immunomodulateurs.

En revanche, le second vaccin antigrippal qui est lui trivalent inactivé (VTI) peut être utilisé pour toute personne de plus de 6 mois, y compris ceux sous la thérapie considérée.

Cependant, le respect de ces recommandations reste pauvre et la preuve définitive d'avantage est présumée. Il émerge de données suggérant que la vaccination contre la grippe peut être moins efficace chez les patients sous immunosuppresseurs dans les MICI, en particulier ceux recevant une combinaison de plusieurs thérapies. L'utilisation d'anti-TNF sous forme de monothérapie peut également réduire la réponse à la vaccination. Mais, la réponse immunitaire reste suffisante pour justifier la vaccination annuelle contre la grippe.

Dans certains cas, une chimioprophylaxie par l'oseltamivir et le zanamivir peut réduire le risque d'infection symptomatique, lorsqu'elle est administrée en phase précoce après un contact étroit avec un patient confirmé.



Les lignes directrices suggèrent que la chimioprophylaxie peut être prise en considération si un individu est à risque de complications élevées, comme un patient atteint de maladie de Crohn qui est immunodéprimé, et qui a côtoyé ou eu un contact étroit avec une personne atteinte d'influenza (45).

#### iv. Diagnostic, dépistage et traitement de l'infection.

La grippe est caractérisée par l'apparition soudaine d'un état général affaibli et de symptômes respiratoires (myalgies, céphalées, malaise, toux, maux de gorge et rhinite), généralement avec de la fièvre. Dans la plupart des cas, le diagnostic repose sur les symptômes et les connaissances de la prévalence locale active de l'infection grippale.

Le diagnostic passant par la réalisation de tests pour la grippe peut aider le jugement clinique et comprend la culture virale, la sérologie, le test rapide des antigènes, une RT-PCR, et le dosage par immunofluorescence.

Dans le traitement de l'infection grippale, quatre agents antiviraux ayant une activité contre le virus de la grippe sont disponibles : l'amantadine, la rimantadine, le zanamivir et l'oseltamivir.

La résistance du virus de la grippe à l'amantadine et la rimantadine est reconnue, de sorte que ces médicaments ne sont pas actuellement recommandés (72).

Lorsque les deux autres molécules sont instaurées dans les 48h, on constate la disparition des symptômes, une diminution de la fièvre et une toux de 1,5 à 3 jours.

Il est recommandé d'utiliser un traitement antiviral pour les patients à haut risque de complications, sauf en Allemagne où il y a une recommandation forte pour traiter tous les patients (45).

Lors d'une thérapie immunodépressive, les lignes directrices du CDC recommandent l'utilisation précoce d'un traitement antiviral si l'infection est suspectée ou confirmée chez tous les patients immunodéprimés, afin de réduire le risque des complications liées à la grippe.

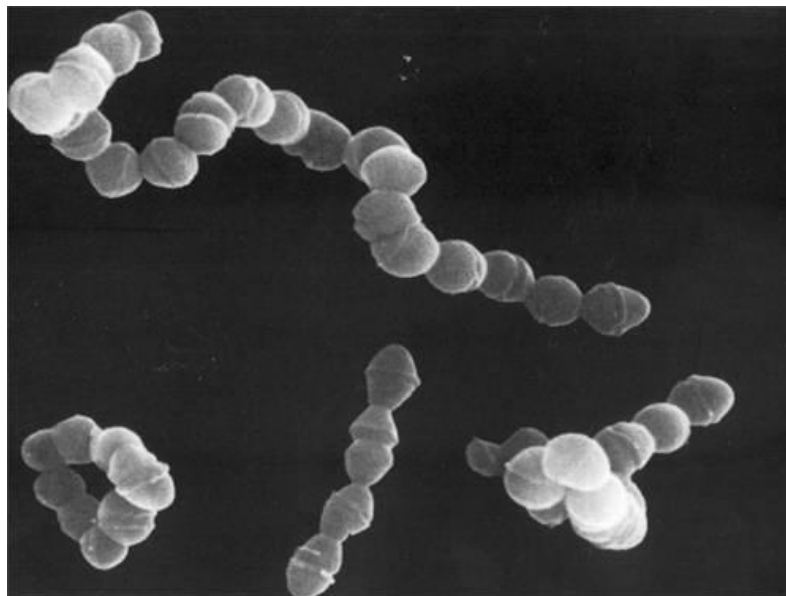
## 5. Les infections bactériennes autres que la tuberculose

Outre ces infections virales, des bactéries peuvent également venir coloniser et infecter l'hôte qui voit son immunité diminuée par son traitement anti-TNF.

### a. L'infection par *Streptococcus pneumoniae*

Un premier exemple est l'infection par la bactérie *Streptococcus pneumoniae*.

*S. pneumoniae* appartient à la famille des Streptococcaceae et est un coccobacille à Gram positif ayant la forme d'un œuf ou d'une lancette est souvent groupé en paires. La capsule entourant le pneumocoque, qui est son trait distinctif et le principal facteur de virulence, présente une mosaïque complexe de monosaccharides, d'oligosaccharides et d'autres composants polymériques qui ont tous un haut poids moléculaire et ces différences engendrent différents sérotypes de bactéries.



**Figure 36 : Représentation au microscope électronique de *S. pneumoniae*.**

Source : [www.nasa.gov/mission\\_pages/station/research/experiments/1036.html](http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/1036.html)

Il colonise les muqueuses du rhinopharynx et des voies respiratoires supérieures, et les symptômes d'inflammation apparaissent lorsque la bactérie migre dans les parties stériles des voies respiratoires. Il cause ainsi une pneumonie et l'otite moyenne d'origine communautaire et est également la cause de méningite. Au nombre des premiers symptômes figurent de grands frissons et une forte fièvre, ainsi qu'une toux produisant des expectorations de couleur rose à rouille. En l'absence de traitement, une fièvre soutenue et une douleur pleurétique se développent, de même qu'une sinusite, une endocardite, une arthrite et une péritonite (73).

Comme les antigènes capsulaires pneumococciques induisent des anticorps spécifiques à leur sérotype, il existe différents vaccins disponibles (polysaccharide et polysaccharide conjugué) capables de produire une réponse sérologique. Deux vaccins polysaccharidiques sont disponibles depuis de nombreuses années. Le vaccin contenant 23 sérotypes spécifiques (Pneumo23®) devrait idéalement être administré avant le début de la thérapie car les immunomodulateurs comme les anti-TNF peuvent réduire la réponse par les anticorps. Par conséquent, le vaccin doit être préférablement administré deux semaines avant le début de l'instauration du traitement (74).

Le Comité Consultatif sur les Pratiques d'Immunisation (ACIP) recommande que les adultes âgés de plus de 19 ans avec des conditions d'immunodépression et n'ayant pas reçu auparavant de dose vaccinale devraient recevoir une dose de Prevenar13® (avec 13 sérotypes), suivi par une dose du vaccin à 23 sérotypes au moins 8 semaines plus tard puis une seconde cinq ans plus tard.

Le traitement antibiotique de la pneumonie chez les patients avec une MICI doit toujours couvrir *S. pneumoniae*. La pénicilline est l'antibiotique standard pour la pneumonie et la méningite à pneumocoques, mais une résistance peut être remarquée, d'autant plus que leur immunosuppression peut être associée à un risque accru de pénétration diminuée de la pénicilline.

Dans les pays européens, en particulier chez les patients atteints de méningite, les céphalosporines de 3e génération par voie intraveineuse sont recommandées.

En cas d'infection invasive à pneumocoques, la thérapie immunomodulatrice devrait temporairement être suspendue jusqu'à ce que l'infection disparaisse (45).

## b. L'infection par *Legionella pneumophila*

Autre bactérie dangereuse dans le cas présent est *Legionella pneumophila*. En revanche, aucun vaccin n'est disponible et la chimioprophylaxie n'a jamais été prouvée comme efficace. Le diagnostic est donc primordial par la réalisation d'une culture microbiologique sur les expectorations (45).

La légionellose est une maladie potentiellement mortelle qui entraîne une infection pulmonaire aiguë. Les *Legionella* font partie de la flore aquatique et sont trouvées dans de nombreuses sources d'eaux douces chaudes.

Chez l'homme, elles se transmettent après inhalation d'aérosols infectés puis les bactéries présentes sont absorbées au niveau des alvéoles pulmonaires et envahissent les macrophages, cellules du système immunitaire, qu'elles finissent par détruire. Il n'existe à ce jour pas de cas de contamination inter-humaine de légionellose reporté.

Après une période d'incubation de 2 à 10 jours, la légionellose se manifeste par des infections pulmonaires aiguës de type pneumopathies. Les premiers symptômes ressemblent à une grippe (fièvre, toux sèche) suivis par une augmentation de la fièvre qui peut atteindre 39.5 °C. Le malade ressent alors des sensations de malaise, ainsi que des douleurs abdominales (nausées, vomissements, diarrhées), accompagnées de troubles psychiques (confusion, désorientation, hallucinations pouvant aller jusqu'au delirium et au coma).

La maladie peut évoluer en une insuffisance respiratoire irréversible et une insuffisance rénale aiguë, qui sont alors souvent fatales (75).

Le traitement empirique de la pneumonie communautaire sévère doit toujours couvrir *L. pneumophila* en particulier dans les cas d'immunomodulation par des macrolides ou des fluoroquinolones. Les traitements par anti-TNF se doivent d'être interrompus (45).

### c. L'infection par des espèces de *Salmonella*

La salmonellose est une maladie provoquée par la bactérie du genre *Salmonella*. Elle se caractérise habituellement par une apparition brutale de fièvre, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées et parfois des vomissements. Les symptômes de la salmonellose sont relativement bénins, et dans la majorité des cas, les patients guériront sans traitement particulier. Cependant, dans certains cas, notamment chez les personnes immunodéprimées, la déshydratation associée peut devenir grave et menacer la vie du sujet.

L'être humain contracte généralement les salmonelloses en consommant de la nourriture contaminée d'origine animale (œufs, viande, volaille et lait), bien qu'un grand nombre d'autres aliments, notamment les légumes verts contaminés par des matières fécales animales (fumier), aient été impliqués dans la transmission. La transmission interhumaine par la voie féco-orale n'est pas rare (76).

La salmonellose est traitée avec des antibiotiques tels que les fluoroquinolones ou les céphalosporines de troisième génération, en fonction de leur sensibilité. Dans de rares cas de *S. typhimurium* responsable d'ostéomyélite ou d'arthrites septiques il est nécessaire de recourir à une combinaison d'antibiotiques et le traitement chirurgical peut être nécessaire.

Les immunomodulateurs devront être suspendus temporairement jusqu'à la résolution de l'infection car ils sont considérés comme un risque prédisposant pour les infections intestinales ou systémiques à *Salmonella* spp (45).

### d. L'infection à *Listeria monocytogenes*

*L. monocytogenes* est une bactérie saprophyte à Gram positif, largement répandue dans la nature. Cette bactérie responsable d'infections sporadiques sévères chez l'homme et les animaux est invasive, capable de traverser le placenta et de pénétrer le système nerveux central (méningo-encéphalites).

Le traitement curatif correspond à l'ampicilline, amoxicilline, ou sulfaméthoxazole / triméthoprime en cas d'allergie. Il n'y a pas de données disponibles sur l'arrêt ou non des anti-TNF pendant l'infection (45).

#### e. L'infection par les espèces de *Nocardia*

La nocardiose est une infection bactérienne aiguë, subaiguë ou chronique localisée (peau, poumons, cerveau) ou disséminée. La maladie est provoquée par la bactérie aérobique Gram-positif à filaments ramifiés *Nocardia*, présente dans le sol, dans des végétaux en décomposition et dans l'eau. L'homme est contaminé par inhalation ou inoculation directe.

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation de l'infection. La forme pulmonaire est la plus fréquente et se présente par une fatigue, une fièvre, des frissons, une toux (semblable à la toux de la pneumonie ou de la tuberculose), une dyspnée, une douleur thoracique pleurale et une perte de poids.

Les patients doivent être traités avec sulfaméthoxazole / triméthoprime et / ou de la ceftriaxone ou des carbapénèmes, seul ou en association et un avis de spécialistes devra être demandé. Il est conseillé de prolonger les antibiotiques jusqu'à la disparition de toutes les lésions.

Tous les patients immunodéprimés et les patients atteints d'atteintes neurologiques sont à traiter pendant au moins une année et parfois même indéfiniment, surtout si les patients persistent à être immunodéprimés en raison de leur maladie ou de leur traitement.

Afin d'obtenir une complète résolution de l'infection, il a été suggéré d'interrompre l'anti-TNF (45).

## f. L'infection à *Clostridium difficile*

*Clostridium difficile*, germe anaérobie strict de type bacille à Gram +, est reconnu comme un entéropathogène majeur, à l'origine de colites pseudo-membraneuses ou de diarrhées post-antibiotiques. Cet agent est majoritairement impliqué dans les diarrhées nosocomiales de l'adulte.

Le portage digestif asymptomatique de *C. difficile* est estimé à 3% dans la population adulte mais il peut atteindre 15 à 25% des sujets après un traitement antibiotique ou un séjour dans une unité à forte endémicité.

Les complications sont graves : perforation, péritonite, mégacôlon toxique (77).



**Figure 37 : Endoscopie d'une colite pseudo-membraneuse à *C.difficile*.**

Source : <https://fewww.wordpress.com/tag/necrotizing-fasciitis/>

Les immunomodulateurs sont un facteur de risque connu de l'infection à *C. difficile* et le développement de colite pseudo-membraneuse. Ils peuvent également constituer des facteurs de risque indépendants pour la mortalité chez les patients atteints de CPM.

Dans une grande cohorte basée sur une population de patients atteints de MICI, les corticostéroïdes, indépendamment de la dose et de la durée, ont été associés à un

triplement du risque de colite pseudo-membraneuse par rapport aux autres immunomodulateurs.

Les patients atteints d'une infection nosocomiale diagnostiquée, ou fortement soupçonnée d'infection, doivent être placés en isolement ou regroupés en cohorte ensemble, quand le nombre de cas est supérieur à un (45).

Dans la pratique clinique de routine, plusieurs tests peuvent être utilisés pour diagnostiquer l'infection. Certains d'entre eux détectent la présence de toxines dans les selles, comme les immunoessais enzymatiques et le test de la neutralisation des cytotoxines. D'autres ciblent l'organisme lui-même, tel que les essais sur le glutamate déshydrogénase (GDH). Enfin, les méthodes moléculaires, tels que la technologie d'amplification d'acide nucléique tests, détectent la présence de gènes de toxines. Certains dosages ont également été créés pour tester l'hypervirulence de la souche, avec une sensibilité et une spécificité élevée.

L'endoscopie ne peut pas être recommandée comme outil de diagnostic pour des formes pseudo-membraneuses car elles sont rarement présentes et leur absence n'exclut pas l'infection (78).

Chez les patients atteints de MICI, l'utilisation des antibiotiques ne semble pas jouer le même rôle que dans la population générale et on remarque seulement un taux de 43% des échantillons de toxine positifs chez les patients atteints de MICI actifs après un antibiotique précédent.

Le métronidazole est généralement le traitement de première ligne chez les patients souffrant d'un premier ou même d'un deuxième épisode de colite pseudo-membraneuse. Le traitement habituel sous forme orale est de 200-250 mg quatre fois par jour ou 400-500 mg trois fois par jour pendant 10 à 14 jours.

La vancomycine est très efficace et préférable pour les cas avec plusieurs récurrences, ou s'il y a résistance locale au métronidazole. La dose de vancomycine par voie orale pour une crise aiguë est de 125 mg toutes les 6 h.

D'autres antibiotiques, tels que le nitazoxanide et le rifaximine, peuvent être considérés en cas de récurrence.

Il est clair que le risque et les avantages d'un traitement immunomodulateur doit être en équilibre pour le patient, mais il reste une question de jugement clinique pour savoir si les immunomodulateurs doivent être retirés (45).



## 6. Les infections fongiques et parasitiques.

Enfin, des parasites fongiques ou autres peuvent venir empiéter ce terrain immunodéprimé chez l'hôte sous anti-TNF (45).

### a. Immunisation et chimioprophylaxie.

Il existe différentes infections fongiques pouvant se développer chez un hôte sous traitement immunomodulateur et certains cas nécessitent une prophylaxie.

En effet, il n'existe aucune recommandation concernant une prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* chez les patients atteints de MICI traités par immunomodulateurs, en dépit de quelques lignes directrices proposées. Une méta-analyse a montré une réduction de 91% de l'occurrence de *P. jiroveci* lorsqu'une chimioprophylaxie avec du cotrimoxazole a été administrée chez des patients souffrant d'un cancer ou d'une transplantation hématologique. Mais contrairement aux patients transplantés, il n'y a aucune preuve soutenant une politique générale de dépistage d'infection parasitaire ou fongique avant d'amorcer un traitement par immunomodulateur.

*P. jiroveci* est maintenant classé comme un champignon atypique. Le diagnostic se fait sur la base de l'identification de *P. carinii* dans les sécrétions bronchopulmonaires obtenues lors d'une expectoration induite. Les patients rentrant des régions endémiques ou ayant des antécédents d'infections parasitaires ou fongiques représentent un cas spécifique.

Dans le cas de *Strongyloides stercoralis*, en particulier, le dépistage des patients présentant des facteurs de risque pourrait être effectué, même si aucune méthode n'est idéale.

De plus, des lignes directrices sur la prophylaxie secondaire pour *Candida* et *Aspergillus* sont disponibles pour la transplantation, le cancer et les patients en soins intensifs avec neutropénie, cependant les patients MICI sous immunosuppression ne sont pas concernés. Néanmoins, la prophylaxie secondaire

peut être nécessaire en cas de traitement immunosuppresseur en cours, mais cela doit être discuté avec un spécialiste approprié.

#### **b. Prise en charge des infections.**

L'atteinte pulmonaire est une caractéristique de la plupart des infections systémiques fongiques et parasitaires ou d'une pneumonie qui sont potentiellement mortelles comme une cryptococcose systémique pouvant causer une pneumonie.

Ainsi, le diagnostic d'une infection fongique devra être effectué chez tout patient avec une pneumonie venant d'une zone endémique. Une éosinophilie est également présente chez 70% des patients, et devrait éveiller les soupçons d'une infection par *S. stercoralis*.

La logique veut que si une infection opportuniste survient comme une conséquence ou en association avec immunosuppression, il est imprudent de réintroduire une telle thérapie chez ce patient, à moins que toutes les autres options soient envisagées.

Il peut être décidé de réintroduire l'immunomodulateur dès que l'infection a répondu au traitement, s'il n'y a pas d'autres options pour le contrôle de la MICI, puis il faudra envisager la prophylaxie secondaire et des conseils de spécialistes.

## **IV. Conseils globaux pour la mise sous traitement par des anti-TNF dans la MC.**

Avant la mise sous traitement par anti-TNF, il faut donc éliminer une infection aiguë non contrôlée (contre-indication absolue).

Il peut tout d'abord s'agir d'une suppuration intra-abdominale ou ano-périnéale en rapport avec la MC. Un examen clinique orienté et une imagerie de coupe permettront de lever cette hypothèse. Ensuite, toute infection bactérienne évolutive doit être dépistée par un examen clinique complet, un hémogramme, un dosage de la CRP voire un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), et traitée avant de débiter le traitement anti-TNF.

De plus, il faut éliminer une infection chronique à risque de réactivation grave (contre-indication absolue). Une infection chronique latente peut être réactivée à la faveur d'un traitement anti-TNF. A l'extrême, il peut s'agir d'une infection mortelle comme cela a été décrit avec la tuberculose ou l'hépatite virale B.

Enfin, il faut éliminer une affection chronique à risque d'aggravation sous anti-TNF. Un traitement anti-TNF est susceptible de décompenser plusieurs affections chroniques qui doivent être préalablement recherchées (VIH, maladie démyélinisante, insuffisance cardiaque, cancer).

Une tumeur solide dans les cinq dernières années constitue une contre-indication aux anti-TNF, à l'exception des carcinomes basocellulaires et des cancers *in situ* du col utérin.

Une liste de contrôles standardisés prenant en compte le dépistage du risque de survenue d'infection opportuniste est mise en place dans les cliniques de soins chez les patients atteints de MICI. Ces outils sont adaptés aux conditions et aux normes de la région soins.

Toute infection bactérienne évolutive doit être dépistée par un examen clinique complet, un hémogramme, un dosage de la CRP voire un ECBU, et traitée avant de débiter le traitement anti-TNF (79).

## **1. Les antécédents médicaux du patient.**

Idéalement, l'histoire médicale de chaque patient est à étudier comme :

- les antécédents d'infections bactériennes (en particulier des voies urinaires)
- les antécédents des infections fongiques
- le risque de tuberculose latente ou active : date de la dernière vaccination contre le BCG; le contact potentiel avec les patients ayant la tuberculose; le pays d'origine, ou un séjour prolongé dans une zone d'endémie de la tuberculose; les antécédents de traitement pour la tuberculose latente ou active.
- les antécédents de l'infection par le virus varicelle-zona
- les antécédents de l'infection par le virus de l'herpès simplex
- le statut de vaccination contre l'hépatite B
- les histoires de voyage et / ou lieu de vie dans une zone tropicale ou un pays endémique d'infection
- un futur projet de voyager à l'étranger dans des zones endémiques
- les antécédents de vaccination contre la rougeole

## **2. L'examen clinique approfondi.**

Il est nécessaire de réaliser un examen physique général comprenant la recherche de signes caractéristiques qui peuvent paraître mineurs parce qu'ils sont d'une importance mineure dans la population générale, mais qui peuvent avoir des implications importantes lorsque la personne est immunodéprimée.

Cela comprend des signes systémiques ou locaux d'infection active y compris gingivite, par voie orale ou candidose vaginale, ou intertrigo comme caractéristique de l'infection fongique mais aussi la réalisation d'un frottis cervical par exemple.

### **3. Des tests de laboratoire**

Certaines infections opportunistes sont évitables et le risque d'infection sévère au cours de l'immunosuppression peut être diminué si l'on pense à l'identification des risques avant de commencer la thérapie immunomodulatrice.

Pour cela, il y a des tests de référence à effectuer au moment du diagnostic incluant :

- Neutrophiles et cellules lymphocytaires
- Protéine C-réactive
- Analyse d'urine chez les patients ayant des antécédents d'infection des voies urinaires ou des symptômes urinaires
- La sérologie du virus varicelle-zona (VZV) chez des patients sans histoire fiable de vaccination contre la varicelle
- La sérologie virale de l'hépatite B et de l'hépatite C
- La sérologie du virus d'Epstein-Barr Sérologie
- La sérologie du VIH après avoir délivrer des conseils appropriés
- Le nombre de cellules éosinophiles, l'examen des selles et la sérologie de strongyloïdose (pour les voyageurs de retour)
- La sérologie de l'hépatite A et de la rougeole.

### **4. Le dépistage de la tuberculose**

Le dépistage de la tuberculose doit être envisagé au moment du diagnostic des MICI avant d'utiliser les corticostéroïdes à haute dose ou un traitement immunomodulateur comme les anti-TNF. Pour cela, le clinicien se doit d'évaluer :

- Le contexte clinique du risque (recueilli à partir d'une histoire détaillée)
- Une radiographie du thorax
- Un essai cutané de libération de tuberculine et / ou de l'interféron gamma (selon les directives spécifiques à chaque pays).

## 5. La vaccination

Les vaccins seront préférablement donnés avant l'introduction d'une thérapie immunomodulatrice. On pourrait raisonnablement élaborer un programme de vaccination au moment du diagnostic de la maladie inflammatoire de l'intestin, puisqu'environ 80% des patients seront traités avec corticostéroïdes, 40% avec thiopurines et 20% avec des anti-TNF.

Comme dans la population générale, l'état de vaccination des patients souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire devrait être vérifié et la vaccination envisagée systématiquement pour le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite.

En outre, tous les patients avec une maladie inflammatoire de l'intestin devraient envisager un protocole de vaccination pour les cinq vaccins suivants :

- Le Vaccin VZV-varicella (s'il n'y a pas d'antécédent médical pour la varicelle, le zona ou si la vaccination et sérologie sont négatives),
- Le vaccin du virus du papillome humain,
- Le vaccin de la grippe (trivalent inactivé) une fois par an,
- Les vaccins antipneumococciques (RGC 13 et PPSV 23),
- Le vaccin contre l'hépatite B.

Les vaccins pour les patients sous immunomodulateurs voyageant en pays en développement ou amenés souvent à voyager à travers le monde devront être vus avec un spécialiste approprié.

Enfin, les vaccins vivants sont contre-indiqués sous traitement et il faut attendre au moins 3 mois après l'injection d'un vaccin vivant pour commencer une biothérapie.

## Conclusion

Les traitements ciblant le tumor necrosis factor-alpha (traitements anti-TNF) ont été parmi les premières immunothérapies ciblées disponibles en thérapeutique et ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de pathologies autoimmunes et inflammatoires telles que la maladie de Crohn.

Ainsi, en 2009, 34 % des malades atteints de maladie de Crohn avaient déjà reçu au moins un anti-TNF et 10 % de ceux atteints de rectocolite hémorragique. A l'inverse, plusieurs facteurs paraissent limiter une prescription encore plus large des anti-TNF au cours des MICI : leur prix, la durée du traitement qui demeure inconnue, mais surtout les effets indésirables potentiels qui sont redoutés par les malades et parfois même par leur gastroentérologue. Les anti-TNF font donc l'objet d'une surveillance étroite et nous disposons d'un recul de plus de 10 ans.

Les anti-TNF sont devenus un traitement essentiel des MICI, à la fois dans l'obtention de la rémission sans corticoïde que dans son maintien. Leur prescription justifie un bilan préalable rigoureux et idéalement une prescription concertée, à l'instar des chimiothérapies anti-cancéreuses, dans la mesure où l'on engage des patients souvent jeunes sur des traitements au long cours. Globalement, le taux d'effet indésirable sous anti-TNF semble proche de celui des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

Le pharmacien d'officine a un rôle clé pour améliorer la qualité de vie du patient en période de crise mais également pour éliminer tout risque de survenue d'infections pendant le traitement.

## Références

- (1) Lapaquette P, Brest P, Hofman P et al. Etiology of Crohn's disease : many roads lead to autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 90(9): 987-96, 2012.
- (2) AFA. Maladie de Crohn, Origines et causes. Disponible sur <http://www.afa.asso.fr>
- (3) Benedini V, Caporaso N, Corazza GR et al. Burden of Crohn's disease : economics and quality of life aspects in Italy. *ClinicoEcon Outcomes Res*. 4: 209-18, 2012.
- (4) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on a systematic review. *Gastroenterology*. 142(1) : 46-54, 2012.
- (5) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory Bowel Disease : Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 20(1) : 90-9, 2014 .
- (6) Wallace LK, Zheng BL, Kanasawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*; 20(1): 6-21, 2014.
- (7) Marteau P, Lepage P, Mangin I, et al. Gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 20:18–23, 2014.
- (8) Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 12 : 106–111, 2006.
- (9) Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. Highthroughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 57:1605–1615, 2008.
- (10) Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 127(2): 412-21, 2004.



- (11) Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 872–882, 2009.
- (12) Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* 137:495–501, 2009.
- (13) De Singly B, Camus M. Hépatogastro-entérologie. 1ère édition. Paris : Maloine ; 2010.
- (14) Univadis. Vidal Recos Online. Crohn (maladie de). [en ligne]. Disponible sur : <http://www.univadis.fr/external/vidal>
- (15) Guide affection de longue durée ALD n°24 Maladie de Crohn. HAS. Mai 2008.
- (16) Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology.* 119(4):1148-57, 2000.
- (17) Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Baumann R, Poindron P, Duclos B. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of clinical immunology.* 16(3):144-50, 1996.
- (18) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P et al. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis.* 62:74-6, 2003.
- (19) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Infliximab 100 mg pdr p sol diluer p perf. Août 2014.
- (20) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 59:1541–9, 2002.

- (21) Agnholt, J, Kaltoft, K. Infliximab downregulates interferon-gamma production in activated gut T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Cytokine*. 15 :212-22, 2001.
- (22) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med*. 350:876–85, 2004.
- (23) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Adalimumab 40 mg sol inj. Juillet 2014.
- (24) Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts P. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology*. 132(1): 52-65, 2007.
- (25) Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 36:3– 10, 2005.
- (26) Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies—toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 20: 431–5, 2008.
- (27) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II Trial. *Gut*. 56 :1232–9, 2007.
- (28) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 130: 323–33, 2006.
- (29) Symmers WS. Opportunistic Infections. The Concept of “Opportunistic Infections”. *Proc R Soc Med*. 58:341–6, 1965.

(30) Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 134:929-36, 2008.

(31) Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, Cuillerier E, Fautrel B, Michelet C, Morel J, Puechal X, Wendling D, Lemann M, Ravaud P, Mariette X. Drug-specific risk of nontuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 70:616-23, 2011.

(32) Institut de veille sanitaire (InVS). Tuberculose. Site internet : InVS. Saint-Maurice (France).

(33) Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Tuberculose. Site internet : INSERM. Paris ; 2011.

(34) Haute Autorité de santé (HAS). Guide affection de longue durée – Tuberculose active. Site internet : HAS. Saint-Denis La Plaine (France) ; 2007.

(35) WHO. Global tuberculosis report 2012.

[http://apps.who.int/iris/biststream/10665/75938/1/1/97892241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/biststream/10665/75938/1/1/97892241564502_eng.pdf)

(36) Ministère des affaires sociales et de la santé. La tuberculose. Site internet : Le site du Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris ; 2009.

(37) Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). Dépistage et diagnostic précoce : la tuberculose. Site internet : Inpes. Saint-Denis (France) ; 2009.

(38) Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Pilly E, Garré M. *Maladies infectieuses et tropicales*. 23e éd. Paris : Vivactis plus ; p. 340, 2012.

(39) Haute Autorité de santé (HAS). Test de détection de la production d'IFN $\gamma$  (interféron-gamma) pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Site internet : HAS. Saint-Denis La Plaine (France) ; 2006.

(40) Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Mycobacterium tuberculosis. Site internet : INRS. Paris ; 2013.

(41) Eun Soo Kim, Geun Am Song, Kwang Bum Cho, Kyung Sik Park, Kyeong Ok Kim, Byung Ik Jang, Eun Young Kim, Seong Woo Jeon, Hyun Seok Lee, Chang Heon Yang, Yong Kook Lee, Dong Wook Lee, Sung Kook Kim, Tae Oh Kim, Jonghun Lee, Hyung Wook Kim, Sam Ryong Jee, Seun Ja Park, Hyun Jin Kim. Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents; Word Journal of Gastroenterology, 21(11), 3308–3316; 2015.

(42) Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. Hépatite B. Site internet : Infectiologie.com. Paris ; 2010.

(43) Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Hépatite B. Site internet : site santé du Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris ; 2016.

(44) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Engerix B®, Fendrix®, Genhevac B®, HBVaxPro®, Sci-B-Vac®, Twinrix®.

(45) J.F. Rahier, F. Magro, C. Abreu, A. Armuzzi, S. Ben-Horin, Y. Chowers, M. Cottone, L. de Ridder, G. Doherty, R. Ehehalt, M. Esteve, K. Katsanos, C.W. Lees, E. MacMahon, T. Moreels, W. Reinisch, H. Tilg, L. Tremblay, G. Veereman-Wauters, N. Viget, Y. Yazdanpanah, R. Eliakim, J.F. Colombel ; Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease, Journal of Crohn's and Colitis; 8(6), 443-68; 2014.

(46) Dictionnaire du VIDAL. Monographie de Baraclude®

(47) Dictionnaire du VIDAL. Monographie de Viread®

(48) Fiche explicative sur l'hépatite C disponible sur le site internet : <http://www.hepatitesressources.com>

(49) Ministère des affaires sociales et de la santé. L'infection à hépatite C. Site internet : Le site du Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris ; 2009.

- (50) Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Infection à hépatite C. Site internet : Inserm. Paris ; 2013.
- (51) Fiche santé VIH (Ameli) disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/vih/quest-ce-que-linfection-par-le-vihnbsp.html>.
- (52) Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. Infection à VIH. Site internet : Infectiologie.com. Paris ; 2010.
- (53) Bélec L. Transmission sexuelle de l'infection par le VIH. Paris: John Libbey Eurotext, 654, 2007
- (54) Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). VIH. Site internet : Inserm. Paris ; 2014.
- (55) Ministère des Affaires sociales et de la Santé. VIH-Sida. Site internet : site santé du Ministère des affaires sociales et de la santé. Paris ; 2016
- (56) Lot F, Velter A, Bello PY. Comportement à risque et prévention dans les populations particulièrement exposées au VIH, aux IST et aux hépatites. Bull Epidemiol Hebd. 39-40:493-523, 2013.
- (57) Institut de veille sanitaire (InVS). Découvertes de séropositivité VIH et de sida. Point épidémiologique au 1er avril 2016. Site internet : InVS. Saint-Maurice (France) ; 2013.
- (58) Site internet : [http:// www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).
- (59) Alain, S., and Mazon, M. C. (2001). "Infections à cytomégalovirus." EMC 8-052-C-10
- (60) Gandhi, M. K., and Khanna, R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments; 4(12):725-38, 2004.
- (61) S.A. Ross, Z. Novak, S. Pati, S.B. Boppana ; Diagnosis of Cytomegalovirus Infections ; Infect Disord Drug Targets. Oct; 11(5): 466–474, 2011.
- (62) Elly Dock ; Herpes Simplex ; Medically Reviewed by Brenda B. Spriggs, MD, MPH, FACP 22 juillet 2012.

- (63) Aurelian L., Wagner EK., Campadelli-Fiume G., Herpes simplex viruses, Encyclopedia of virology, London Academic Press, 1994.
- (64) CEDEF (Collèges des Enseignants en Dermatologie de France), Infection à Herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux, Annales de dermatologie et de Vénérologie, 2012.
- (65) Dictionnaire du VIDAL. Monographie de Varivax®.
- (66) Mrizak D. ; Evaluation d'une stratégie d'immunothérapie peptidique anti-virale dans le carcinome du nasopharynx associé au virus d'Epstein Barr ; thèse École doctorale de Biologie-Santé de Lille, Décembre 2013.
- (67) Aubin F, Pretet JL, Mougin C et al. Infection à Papillomavirus humains. Ann Dermatol Venereol, 134 : 94-9 , 2007.
- (68) Benabderrahmane D, Abramowitz L. Infection HPV et condylomes anaux - État des lieux en 2006 : description, prévalence et prise en charge. Hépatogastro, 13(3), 195-205, 2006.
- (69) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Gardasil® et Cervarix®.
- (70) Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Grippe. Site internet : INSERM. Paris.
- (71) Buisson Nicand Saliou. La Grippe en face. Xavier Montauban. 2007
- (72) Lagathu G, Colimon R. Grippe: vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux. Médecine Thérapeutique. 16(4):357-73, 2010.
- (73) Facklam, R.R., and R.B. Carey. Streptococci and aerococci. In E.H. Lennette, et al (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C, 154-175, 1985.
- (74) Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Prevenar13® et Pneumo23®.

(75) Baskerville, A., Pathology and pathophysiology. In : Legionella : Proc. 2nd Int. Symp., June 19-23, 1983. Atlanta, G.A., Thornsberry, C., Balows, A., Feeley, J.C., Jakubowski, W. (eds). American Society for Microbiology, Washington, D.C. 136-140, 1984.

(76) Grimont P.A.D., Grimont F., Bouvet P.J.M.,1994, Salmonella. In Manuel de bactériologie clinique, volume 2, 2eme édition, Elsevier, Paris, 1017-1042.

(77) Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Review. Gastroenterol Res Pract, 136064, 2011.

(78) Eckert C, Barbut F. [Clostridium-difficile-associated infections]. Med Sci (Paris) Feb;26(2):153-8, 2010.

(79) David Laharie ; Tolérance aux biothérapies ; Post'U 263-272, 2012.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom :** Descamps

**Prénom :** Madeline

**Titre de la thèse :** Les complications infectieuses suite à la prise d'un traitement anti-TNF dans la maladie de Crohn.

**Mots-clés :** maladie de Crohn, anti-TNF, infections opportunistes, tuberculose

---

**Résumé :**

La maladie de Crohn est une affection chronique du tube digestif qui résulte de l'inflammation intermittente ou continue de l'intestin.

Son traitement a été révolutionné au cours de la dernière décennie avec l'utilisation croissante des molécules dites immunomodulatrices comme les anti-TNF qui viennent fortement diminuer le processus inflammatoire de la maladie.

Cela a une efficacité prouvée sur la pathologie mais peut également permettre à des infections opportunistes de se développer face à un taux très bas de facteur TNF censé intervenir dans la défense de l'organisme.

C'est notamment le cas de la tuberculose qui est une complication largement décrite suite à la prise de traitement mais bien d'autres exemples sont à citer aussi bien viraux, bactériens, parasitaires et fongiques.

Ainsi, avant la mise en place d'un tel traitement immunomodulateur, un examen approfondi et des conseils préventifs sont à délivrer au patient.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame NEUT Christel, Maître de conférence en Bactériologie à la faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Assesseur :** Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille 2.

**Membre extérieur :** Monsieur RAJAN Jean-Paul, Pharmacien d'officine, Neuville en Ferrain.