

Indications vaccinales et gestion des infections opportunistes au cours des MICI

Objectifs pédagogiques

- Vaccinations dont la réalisation doit être discutée au cours des MICI en général et avant mise en route d'un traitement immunosuppresseur ;
- Connaître les méthodes de diagnostic et de prévention des infections opportunistes – bilan pré thérapeutique avant un immunosuppresseur ;
- Quelle attitude en fonction du résultat ; les signes importants à connaître, l'éducation du patient.

Ceci dit, leurs mécanismes d'action spécifique peuvent favoriser certaines infections, comme par exemple les infections à herpesviridae pour AZA/6MP [2,3], et les infections granulomateuses (notamment la tuberculose) pour les anti-TNF [4].

S'il apparaît évident que l'on ne pourra pas supprimer tout risque infectieux, certaines infections peuvent être prévenues par des stratégies d'éducation

N. Viget

du patient, de vaccination, de chimio-prophylaxie si besoin.

De même, le diagnostic des IO est difficile parce que les symptômes d'appel peuvent être minorés malgré une évo-

Introduction

Depuis dix ans, le traitement des MICI s'est considérablement amélioré. La famille des agents bloquant le TNF est venue enrichir l'arsenal thérapeutique des immunosuppresseurs (IS). Leur efficacité a plaidé pour une utilisation croissante de ces différents agents, utilisés de façon fréquente en association.

Malgré les difficultés de quantification, de nombreuses publications font état d'une augmentation du risque infectieux chez les patients atteints de MICI traités par IS, et de façon plus récente, d'une majoration de celui-ci en cas d'association des thérapeutiques [1].

Toutes les types d'infections opportunistes (IO) ont été associés à l'utilisation des corticoïdes (CS), de l'azathioprine (AZA)/6 mercaptopurine (6-MP), du methotrexate (MTX), de la ciclosporine (CySP) et des anti-TNF (tableau 1).

Tableau 1. Infections opportunistes rapportées chez des patients atteints de MICI sous traitement IS [54]

Facteurs prédisposant aux complications infectieuses	Type d'atteinte intestinale, extension des lésions , durée d'évolution de la maladie Dénutrition Traitement IS Leucopénie secondaire aux IS Chirurgie Âge élevé, comorbidités
Infections virales	Varicella Zoster Herpes Simplex Cytomegalovirus Epstein-Barr virus Human papilloma virus
Infections bactériennes	Escherichia coli Salmonella spp. Streptococcus pneumoniae Clostridium difficile Staphylococcus spp. Legionella pneumophila Mycobacterium tuberculosis Listeria monocytogenes Mycobacterium avium spp. or xenopi Nocardia
Infections fongiques et parasitaires	Candida spp. Aspergillus spp. Pneumocystis jiroveci (carinii) Histoplasmosis Cryptococcus spp. Coccidioïdes immitis Leishmania donovani Blastomycoses Toxoplasma gondii (pas de cas rapporté avec MICI mais risque potentiel)

■ N. Viget (✉)

Hôpital Gustave Dron, service des maladies infectieuses, rue du Président Coty, F-59208 Tourcoing, France

E-mail : nviget@ch-tourcoing.fr

lution rapide, et l'examen clinique peu contributif. Savoir les évoquer et mettre en place une stratégie diagnostique peut permettre de diminuer leur morbi-mortalité.

Vaccinations

Les patients atteints de MICI sont probablement sous-vaccinés : une étude américaine de 2 005 rapportait que seulement 45 % des patients se souvenaient avoir été immunisés vis-à-vis du tétanos dans les dix dernières années, 28 % étaient régulièrement vaccinés contre la grippe et seuls 9 % avaient reçu un vaccin pneumococcique [5].

Quatre-vingt-dix pour cent des patients atteints de MICI seront traités à un moment donné par IS. Ceux-ci peuvent soit contre-indiquer certains vaccins (à virus vivants atténués) soit affecter la réponse immunitaire à certains autres [6-10]. Le meilleur moment pour la mise à jour vaccinale est donc le plus tôt possible après le diagnostic, sauf en cas de dénutrition sévère [11]. Après réalisation d'un vaccin vivant, un délai doit être respecté avant le début d'un IS. Dans la littérature, les auteurs proposent généralement 2 à 3 semaines [11,12]. Par ailleurs, les recommandations préconisent généralement un délai minimum d'arrêt de 3 mois d'un traitement IS (sauf corticoïdes) avant réalisation d'un vaccin vivant, délai qui peut s'allonger en fonction de la demi-vie du produit (anti-TNF) [13].

Selon le calendrier vaccinal français, un adulte doit bénéficier tous les 10 ans d'un rappel contenant les anatoxines diphtérique et tétanique associées au vaccin poliomyélite (vaccin inactivé dTP) [14]. Considérant la résurgence de cette affection [15], le CTV/HSCP recommande depuis 2008 de pratiquer, à l'occasion d'un rappel décennal dTP, une injection associant une valence coqueluche acellulaire (soit dTc P) une fois au cours de l'âge adulte.

Tableau 2. Les vaccins et leurs recommandations chez les patients sous IS atteints de MICI* [54,11]

Pathologie	Type de vaccin	Recommandation chez le patient immuno-déprimé
Diphtérie	Anatoxine purifiée	Recommandé
Tétanos	Anatoxine purifiée	Recommandé
Poliomyélite	Oral : Virus vivant atténué Injectable: virus inactivé	Contre-indiqué Recommandé
Coqueluche	Antigène acellulaire	Recommandé
Hépatite B	Peptide recombinant	Recommandé
Pneumocoque	Ag capsulaire 23-valence Ag capsulaire conjugué 7-valence	Recommandé Autorisé (indication chez l'enfant)
Influenza	Virus inactivé	Recommandé
Papillomavirus humain (HPV)	Protéine recombinante L1	Autorisé
Rougeole, Oreillons, Rubéole	Virus vivants atténués	Contre-indiqué
Varicelle **	Virus vivant atténué	Contre-indiqué
Hépatite A***	Virus inactivé	Autorisé
Fièvre jaune***	Virus vivant atténué	Contre-indiqué
Choléra***	Oral tué	Avec précaution
Meningocoque***	Polysaccharidique C conjugué Polysaccharidique combiné A+C Polysaccharidique combiné A+C+W+Y	Autorisé Autorisé Autorisé
Typhoïde***	Polysaccharidique Ag capsulaire Vi	Autorisé
Rage***	Inactivé dérivé de culture cellulaire	Autorisé
Encéphalite japonaise***	Virus inactivé	Autorisé
Encéphalite à tiques***	Virus inactivé	Avec précaution
Haemophilus influenzae B	Ag capsulaire polysaccharidique conjugué	Autorisé

* patient immunodéprimé défini comme suit :

- corticothérapie : \geq 20mg d'équivalent prednisone pendant 2 semaines ou plus, et dans les 3 mois suivant l'arrêt ;
- traitement par MTX, CySP, AZA/6MP, infliximab ou autre agent anti TNF ;
- dénutrition sévère.

** si indication, à effectuer avant mise en route des IS

*** potentiellement indiqué chez le voyageur

Comme les autres patients atteints de pathologies chroniques et les immunodéprimés (ID), les patients doivent être vaccinés contre la grippe de façon annuelle [11].

Pour le pneumocoque, une injection par le vaccin (23 valences) doit être effectuée tous les 3 à 5 ans [14].

Des cas d'hépatite B fulminante ou de réactivation grave ont été décrits chez des patients sous IS [16,17]. De plus, une étude brésilienne récente [18] a mis en évidence une augmentation de prévalence du portage des Ac anti HBc et de l'Ag HBs dans leur cohorte de patients. Une vaccination paraît donc

souhaitable chez les patients, après réalisation d'une sérologie préalable. En l'absence de données, un schéma standard par 3 doses peut être proposé. Néanmoins, un traitement IS [8,19] ainsi qu'un âge supérieur à 25 ans [14,20] sont des facteurs prédisposant à une réponse sub-optimale. Un contrôle de la réponse immunologique devra donc être effectué, et une dose booster additionnelle pourra être proposée [11].

Comme tous les patients immunodéprimés, les patients atteints de MICI traités par IS sont à risque de varicelle grave, dont des cas ont été rapportés [21]. Pour les patients n'ayant pas

d'antécédents clairs de varicelle, une sérologie pourra être effectuée, et une vaccination proposée en cas de négativité. Le schéma comprend 2 injections à 4 semaines d'intervalle [11]. Néanmoins, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, il ne peut être administré si le patient est déjà sous IS ou si ceux-ci doivent être initiés de façon urgente. En effet, comme pour les autres vaccins vivants, un délai de 2 semaines minimum est conseillé avant la mise en route d'un traitement IS.

Etant donné les rapports récents concernant l'augmentation du risque de cancers du col utérin HPV-induits chez les jeunes patientes suivies pour MICI [22,23], les recommandations nationales concernant l'administration de ce vaccin avant les premiers rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivante, doivent particulièrement être appliquées [14]. Le schéma standard devra être proposé, mais à ce jour, il n'y a pas de données disponibles concernant l'efficacité avec IS.

L'ensemble des vaccins, notamment chez le voyageur, et leurs recommandations ou contre-indications chez le patient immunodéprimé, sont présentés au tableau 2.

Prévention des infections opportunistes

L'éducation du patient est importante. Celui-ci doit être prévenu de la conduite à tenir en cas de symptômes pouvant évoquer une infection opportuniste, de consulter rapidement en cas de fièvre. Etant donné les cas décrits de listériose et de salmonelloses sous IS [24,25], des recommandations doivent être données afin d'éviter les aliments potentiellement à risque tels que : produits alimentaires au lait cru, charcuteries artisanales, œufs et volailles crus ou peu cuits. En cas d'animaux au domicile, il faut recommander d'éviter de manipuler les déjections de ceux-ci.

Un bilan pré-thérapeutique (figure 1) peut être proposé : il comprend un interrogatoire des antécédents infec-

tieux et vaccinaux, des voyages antérieurs et éventuellement prévus ; il évalue le risque de réactivation tuberculeuse, il précise le statut vis-à-vis de la varicelle, la date du dernier frottis cervicovaginal. L'examen clinique permet d'évaluer l'état dentaire, de dépister une infection évolutive, par exemple une candidose superficielle, notamment unguéale [26], de la traiter avant la mise en route. Un bilan biologique pourra être réalisé, comprenant des sérologies de dépistage (VIH, varicelle, hépatite B et C, CMV), une numération des leucocytes, une CRP, d'éventuels tests urinaires.

Les traitements IS peuvent induire des neutropénies, ainsi que des lymphopénies [27]. Les CS induisent une lymphopénie dose-dépendante, qui

peut se majorer en cas d'association des traitements lymphopéniants [28]. Gluck [28], dans une étude prospective chez des patients suivis pour maladies auto-immunes, a montré récemment qu'une lymphopénie $< 600/\text{mm}^3$ et particulièrement un taux de CD4 < 250 étaient des facteurs prédictifs d'infections, ainsi qu'une corticothérapie $> 10 \text{ mg/j}$ de prednisolone, confirmant sur ce dernier point les données de Stuck [29]. Ainsi, les leucocytes doivent donc régulièrement être monitorés, avant l'initiation puis ensuite régulièrement durant le traitement IS.

Les patients neutropéniques sont à risque d'infections rapidement progressives pouvant mettre en jeu le pronostic vital, mais dont les symptômes

<p>Interrogatoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voyages ou séjours antérieurs en zone tropicale ou zones d'endémies particulières - Antécédents d'infections bactériennes - Antécédents d'infections fongiques: candidoses buccales, génitales, intertrigos - Appréciation du risque de tuberculose : <ul style="list-style-type: none"> • date du BCG • notion de contagage avec des patients tuberculeux; • séjour prolongé en zone de forte endémie; <p>antécédents de tuberculose latente ou maladie/ et traitement suivi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de varicelle, de zona - Récurrences herpétiques: fréquence, localisation et sévérité - Statut vaccinal vis-à-vis de tétanos, diphtérie, poliomyélite, coqueluche: date de la dernière injection (antérieure à 10 ans ?) - Statut vaccinal vis-à-vis rougeole, oreillons, rubéole, papillomavirus - Statut vaccinal vis-à-vis du VHB et contrôle des AC anti HBS chez les vaccinés - Projets éventuels de voyage en zone tropicale <p>Examen clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes pouvant évoquer une infection active ? - Évaluation de l'état dentaire - Consultation gynécologique, date du dernier frottis cervico-vaginal <p>Examens biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - NFS plaquettes avec <ul style="list-style-type: none"> • Numération des neutrophiles • Numération des lymphocytes / si lymphopénie : typage lymphocytaire pour taux de CD4 • Numération des éosinophiles, à compléter par examens parasitologiques des selles et sérologie anguillulose si notion de séjour prolongé en zone tropicale - C - réactive protéine - ECBU - Sérologie VZV chez les patients sans antécédents clairs de varicelle - Sérologie CMV - Sérologies HCV, HBV (ou Ac anti HBS si notion de vaccination antérieure) et HIV <p>Autres procédures</p> <p>IDR à la tuberculine, radiographie de thorax (selon recommandations de l'AFSSAPS) Éventuellement test Quantiféron</p>

Figure 1. Bilan pré-thérapeutique à considérer avant mise en route d'un traitement IS et/ou Ac anti TNF [54]

peuvent être absents ou atténués initialement, en raison de l'altération de la réponse inflammatoire. Les patients doivent donc être prévenus de consulter rapidement en cas de survenue de fièvre ou de symptômes, avec accès à des soins médicaux 24 h sur 24.

Différentes prophylaxies peuvent être envisagées :

- Les patients présentant des récurrences herpétiques fréquentes et/ou sévères, pourraient bénéficier de la prise au long cours d'acyclovir ou de valacyclovir oral.
- L'anguillulose maligne est une pathologie rare, mais avec une haute mortalité en cas d'immuno-dépression, survenant à la mise en route des IS chez des patients ayant vécu en zone d'endémie jusqu'à 30 ans auparavant [30]. La constatation d'une hyperéosinophilie chez ces patients (qui parfois peut être absente) doit faire effectuer des sérologies parasitaires et des examens de selles. Un traitement par ivermectine avant l'initiation d'un traitement IS en cas de positivité ou de suspicion forte d'exposition pourra être prescrit [12].

Au vu du nombre de cas régulièrement relatés de pneumocystose survenant sous IS, chez des patients suivis pour pathologies auto-immunes [31], une prophylaxie de celle-ci doit se discuter [32]. Les données de la littérature tendent à montrer que la pneumocystose peut survenir quel que soit le traitement IS, souvent en association avec une corticothérapie, que les patients atteints ont souvent un taux de CD4 significativement bas [27,33,34]. Une prophylaxie doit donc être considérée chez les patients ayant plusieurs traitements IS associés, ou chez ceux ayant une lymphopénie et un taux de CD4 bas (600 et 300/mm³, respectivement). Le sulfaméthoxazole est l'agent à utiliser en première intention, en cas d'intolérance l'atovaquone ou les aérosols de pentacarinate peuvent être utilisés [32].

Concernant la prévention de la tuberculose, faisant suite aux cas de

tuberculose survenant sous agents bloquants le TNF [4], l'AFSSAPS a émis pour la France des recommandations. Une IDR à la tuberculine ainsi qu'une radio de thorax doivent systématiquement être pratiquées avant toute prescription d'un de ces agents. L'interrogatoire à la recherche de facteurs de risque de réactivation d'une tuberculose latente est une étape importante de cette stratégie. Une chimioprophylaxie doit être proposée, en l'absence de tuberculose maladie ou d'antécédent de contagion, si l'IDR, réalisée à distance du BCG, est supérieure à 5 mm. L'IDR à la tuberculine manque malheureusement de spécificité et chez des patients immunodéprimés (ID), peut manquer de sensibilité, surtout si un traitement IS est en cours [35]. Les nouveaux tests de dépistage par l'interféron (Quantiféron® et T-SPOT®) doivent encore trouver leur place dans cette stratégie. Ces tests mettent en évidence la sécrétion in vitro d'interféron par les lymphocytes CD4 sous stimulation par les Ag ESAT-6 et CFP-10 spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Leur spécificité est donc bonne, et leur sensibilité, selon les dernières données, semble bonne également chez les patients ID, sauf en cas de traitement concomitant par un anti-TNF [36, 37].

Quelques éléments diagnostiques

S'il est impossible de détailler ici toutes les pathologies pouvant survenir, quelques grands principes peuvent aider à la prise en charge d'un patient sous traitement IS présentant des symptômes potentiellement infectieux, et aider au diagnostic d'une infection opportuniste sous-jacente.

La fièvre peut être le seul point d'appel, et les autres symptômes minorés ou absents [28,38]. Il est important de réaliser rapidement des prélèvements bactériologiques, notamment sur les cathéters si le patient en est porteur. L'élévation de la CRP peut aider à la

discrimination d'une infection bactérienne [39], et la procalcitonine semble également très intéressante, même si peu de données sont à l'heure actuelle disponibles [40].

Chez les patients présentant des signes respiratoires, la présence d'une hypoxie doit amener à la réalisation de bilans complémentaires : radiographie de thorax, voire scanner dans certains cas. En cas de pneumonie, la recherche de légionellose [41] par antigénurie doit être effectuée, notamment sous anti-TNF. Une antibiothérapie probabiliste initiale doit probablement couvrir ce pathogène, de même que le pneumocoque. En cas d'échec ou directement si immunodépression sévère, une fibroscopie bronchique avec LBA permettra des prélèvements multiples bactériens, fongiques, viraux, parasitaires, notamment à la recherche de *mycobactérium tuberculosis* et de *jirovecii*.

En cas de symptômes digestifs, le diagnostic différentiel entre une infection et une poussée de la maladie reste un problème : la littérature rapporte un risque accru d'infection entérique et notamment à *Clostridium difficile* chez les patients atteints de MICI [42-44]. Une coloscopie permettra d'effectuer des prélèvements in situ, notamment pour la recherche d'*herpesviridae*, particulièrement HSV et CMV. Les méthodes immunohistochimiques ou de biologie moléculaire sont très sensibles, mais ne peuvent parfois trancher entre colonisation et infection à CMV active [45-47]. Les marqueurs sériques du CMV (PCR et antigénémie pp65), témoignant d'une dissémination hématogène, peuvent être tardifs. Leur cinétique peut être utile pour le suivi sous traitement antiviral [48]. Par contre, les sérologies sont de peu d'intérêt, la plupart des patients ayant une immunité ancienne [49].

Si des symptômes neurologiques francs de type méningite, encéphalopathie, survenue de convulsions, déficit focal font amener rapidement à la réalisation d'imagerie cérébrale et/ou de ponction lombaire, certains patho-

gènes ont une présentation subaiguë ou une symptomatologie initiale pauvre, limitée à des céphalées traînantes peu fébriles comme dans le cas de la cryptococcose. En cas de ponction lombaire, en plus des examens bactériologiques et mises en culture habituels, la recherche de mycobactéries, différentes PCR virales (*herpesviridae* et virus JC), une coloration à l'encre de chine et un antigène cryptococcique doivent être effectuées.

Sur le plan dermatologique, une éruption fébrile peut être en rapport avec une infection bactérienne, fongique, virale, ainsi que non infectieuse de type toxidermie ou vasculite [50]. Les infections bactériennes les plus fréquentes sont staphylococcique ou streptococcique, bénignes comme les folliculites, plus sévères comme les érysipèles ou les cellulites, voire engageant le pronostic vital comme la fasciite nécrosante qui a été décrite sous anti-TNF [50-52]. Les infections virales sont principalement représentées par les infections herpétiques ou les zonas, dont le diagnostic est principalement clinique. Dans certaines formes atypiques, notamment chez les patients très immunodéprimés, des prélèvements virologiques directs sur les lésions peuvent s'avérer utiles.

Conclusion

L'utilisation de plus en plus large des biothérapies et l'arrivée de nouvelles molécules dans les MICI nécessitent une sensibilisation du praticien au risque infectieux encourus par les patients, afin de minimiser ceux-ci, de pouvoir évoquer des infections rares, de présentation atypique, dont le délai diagnostic peut grever le pronostic.

En cas de survenue d'une infection opportuniste, la nécessité d'arrêt et la possibilité de reprise du traitement IS sont très dépendantes de la nature et de la sévérité de l'infection. Si dans un certain nombre de situations le traitement IS peut être repris après le contrôle de l'infection (tuberculose

notamment) [53], la discussion doit s'effectuer au cas par cas et le rapport bénéfice/risque pesé pour chaque patient.

Références

1. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
2. Kandiel A, Lashner BA. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;Dec; 101(12):2857-65.
3. Korelitz BI, Fuller SR, Warman JJ, Goldberg MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(2): 424-6.
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
5. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1834-40.
6. Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002; 34(2):147-53.
7. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2): 191-4.
8. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(7):623-5.
9. Elkayam O. Safety and efficacy of vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2006;13(2-4):349-51.
10. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(4):283-8.
11. Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):677-92.
12. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-10):1-125, CE1-7.
13. Direction générale de la santé Ctdv. guide des vaccinations. Edition 2008.
14. Calendrier vaccinal 2008 ; avis du haut conseil de la santé publique. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2008; 16-17.
15. Raguckas SE, VandenBussche HL, Jacobs C, Klepser ME. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention, and beyond. *Pharmacotherapy* 2007;27(1):41-52.
16. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006;12(6):974-6.
17. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53(9):1363-5.
18. Tolentino YF, Fogaca H, Zaltman C, Ximenes L, Coelho H. Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho university hospital. *World J Gastroenterol* 2008;14(20):3201-6.
19. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(1):27-30.
20. Sabido M, Gavalda L, Olona N, Ramon JM. Timing of hepatitis B vaccination: its effect on vaccine response in health care workers. *Vaccine* 2007;25(43): 7568-72.
21. Lemyze M, Tavernier J, Chevalon B, Lamblin C. Severe varicella zoster pneumonia during the course of treatment with azathioprine for Crohn's disease. *Rev Mal Respir* 2003.
22. Venkatesan T, Beaulieu D, Ferrer V, et al. Abnormal PAP smears, cervical dysplasia and immunomodulator therapy

- in women with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology* 2006; 130(suppl 2):A3.
23. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3): 631-6.
 24. Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004;19(6):320-34.
 25. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54(8): 2368-76.
 26. Gaburri D, Chebli JM, Zanine A, Gamonal AC, Gaburri PD. Onychomycosis in inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):807-12.
 27. Abera FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(7):685-95.
 28. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32(8):1473-80.
 29. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11(6):954-63.
 30. Fardet L, Genereau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect* 2007;54(1):18-27.
 31. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007;52(6):1481-4.
 32. Poppers D, Scherl E. Prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: toward a standard of care. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):106-13.
 33. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest* 2000;118(3):712-20.
 34. Li J, Huang M, Fang W, Zeng X. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol* 2006;12(3):114-7.
 35. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4): 309-13.
 36. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84-90.
 37. Sellam J, Hamdi H, Roy C, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TN therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66(12):1610-5.
 38. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341(12):893-900.
 39. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(5): 617-21.
 40. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):123-8.
 41. Tubach F, Ravaut P, Salmon-Ceron D, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006;43(10): e95-100.
 42. Romagnoli AM, Corradini P, Matergi M, et al. [The role of infective intestinal complications on the course of Crohn's disease and ulcerative rectocolitis]. *Clin Ter* 1993;142(1):53-9.
 43. Mylonaki M, Langmead L, Pantas A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(8):775-8.
 44. Baliellas C, Xiol X, Barenys M, et al. [Infectious gastroenteritis in relapses of inflammatory bowel disease. Therapeutic implications]. *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88(6):419-22.
 45. Alain S, Ducancelle A, Le Pors MJ, et al. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *J Clin Virol* 2005;33(2): 180-2.
 46. Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. *Dis Colon Rectum* 2004;47(5):722-6.
 47. Vega R, Bertran X, Menacho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1053-6.
 48. Udall JN, Jr., Hempe JM, Schmidt-Sommerfeld E, et al. Longitudinal analysis of plasma cytomegalovirus DNA in a child with Crohn's disease and cytomegalovirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(5):502-5.
 49. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119(9):924-35.
 50. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R666-76.
 51. Mok MY, Wong SY, Chan TM, Tang WM, Wong WS, Lau CS. Necrotizing fasciitis in rheumatic diseases. *Lupus* 2006;15(6):380-3.
 52. Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2002;78(915): 47-8.
 53. Denis B, Lefort A, Flipo RM, et al. Long term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-antagonist therapy: safe re-initiation of TN blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(2):183-6.
 54. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57: 549-58.

Les 5 points forts

- ❶ Toutes les thérapeutiques IS ont un risque infectieux et celui-ci est augmenté en cas d'association ;
- ❷ La première mise à jour vaccinale doit s'effectuer dès le diagnostic de MICI établi, avant la mise en route des traitements IS, car ceux-ci contre-indiquent les vaccins à virus vivants atténués, notamment le vaccin varicelle ;
- ❸ Le bilan pré thérapeutique permet de pointer les risques spécifiques associés à chaque patient : infections virales sous-jacentes, neutropénie, lymphopénie, porte d'entrée infectieuses ;
- ❹ Ce bilan permet l'instauration du traitement d'une infection sous-jacente (tuberculose, hépatite B), à risque de réactivation sous traitement IS. Des prophylaxies doivent également se discuter, notamment pour la pneumocystose en cas d'association de plusieurs IS ;
- ❺ En cas de survenue d'un syndrome infectieux, les patients doivent rapidement être explorés pour identification du pathogène opportuniste, le spectre des germes potentiellement responsables étant large.

Questions à choix unique

Question 1

Une de vos patientes traitée par Rémicade + Solupred 30 mg/j vous appelle parce que son fils présente une varicelle depuis le matin ; elle vous demande conseil (1 seule réponse juste) :

- A. Vous lui demandez si elle a déjà eu la varicelle et prescrivez une sérologie VZV en cas de doute
- B. Le vaccin varicelle (Varivax® ou Varilrix®) est un vaccin inactivé
- C. Il est plus prudent qu'elle réalise le vaccin le plus vite possible
- D. L'intérêt dans ce cas est de prévenir la survenue de zona chez elle

Question 2

Les vaccins suivants sont recommandés chez les patient(es) suivis pour MICI (1 seule réponse fausse)

- A. Grippe
- B. Pneumocoque
- C. Méningocoque
- D. Tétanos
- E. Hépatite B

Question 3

Concernant la tuberculose (1 seule réponse juste) :

- A. L'IDR à la tuberculine risque d'être majorée par le traitement immuno-suppresseur
- B. Il faut retraiter tous les patients aux antécédents de tuberculose si l'on souhaite initier un anti -TNF
- C. Un patient de 30 ans, vacciné par le BCG dans l'enfance, ayant une IDR > 5 mm est considéré à risque de réactivation tuberculeuse
- D. Les nouveaux tests de dépistage par l'interféron (quantiféron), sont beaucoup plus sensibles mais moins spécifiques que l'IDR