

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143138 4

ANNEE 2005

THESE n° 131

**INFECTIONS RESPIRATOIRES OPPORTUNISTES
SURVENUES SOUS ANTI-TNF α
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES
2001 – 2004**

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

présentée et soutenue publiquement le lundi 13 juin 2005

PAR

Sophie DUCROIX-ROUBERTOU

née le 2-12-1975 à Paris 18^{ème}

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur F. BONNAUD

Président

Madame le Professeur E. VIDAL

Juge

Monsieur le Professeur R. TREVES

Juge

Monsieur le Professeur P. WEINBRECK

Juge

Monsieur le Professeur B. MELLONI

Directeur de Thèse

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie
ESCLAIRE Françoise	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
JULIA Annie	laboratoire d'hématologie
LAPLAUD Paul	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
PLOY Marie-Cécile	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
RONDELAUD Daniel	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
VERGNE-SALLE Pascale	Rhumatologie

A mon mari Hervé,

A mes enfants, Rémi et Antoine,

Au bébé que je porte,

Avec tout mon amour.

A mon Papa, qui a allumé la flamme,

A ma Maman toujours à mes côtés et sans qui ce travail n'aurait pas été réalisé,

A mon frère Bertrand,

A ma Grand-mère,

A mes chers beaux-parents Jacques et Edith,

A Frédérique et ses filles Mathilde et Lucie,

A mon Pépé Pomme, je m'étais promis de comprendre pourquoi et tu me manques cruellement,

A toute ma famille,

A tous mes amis.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur F. BONNAUD

Professeur des Universités de Pneumologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Doyen Honoraire

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse

Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement que vous avez bien voulu nous prodiguer

Veillez trouver en ce travail le témoignage de notre profond respect.

A notre Juge

Madame le Professeur E. VIDAL

Professeur des Universités de Médecine Interne

Chef de Service

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger cette thèse

**Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre gratitude et notre
profonde estime.**

A notre Juge

Monsieur le Professeur R. TREVES
Professeur des Universités de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous avez accepté de juger notre travail
Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A notre Juge

Monsieur le Professeur P. WEINBRECK

Professeur des Universités de Maladies Infectieuses

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Pour l'accueil que vous nous avez réservé

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur B. MELLONI

Professeur des Universités de Pneumologie

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger cette thèse

Pour votre bienveillance à notre égard

Nous tenons à vous exprimer notre plus grande reconnaissance

Mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur F. DENIS

A Monsieur le Professeur A. VERGNENEGRE

Je tiens à remercier pour leur aide précieuse,

Monsieur le Docteur Eric DENES,

Monsieur le Docteur Damien COYRAL,

Monsieur le Docteur Christian MARTIN,

Mademoiselle le Docteur Madeleine JAVERLIAT,

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT,

Monsieur le Docteur Bernard DEMONET,

Mademoiselle Caroline FRANCOU,

Madame Monique LOUIS,

Tous les médecins et personnels hospitaliers d'AMIENS et de LIMOGES qui depuis le début de mes études ont contribué à ma formation,

Tous mes vifs remerciements aux secrétaires du service de Bactériologie, de Rhumatologie, de Pathologie Respiratoire, de l'Information médicale et de l'évaluation, de Maladies Infectieuses, de Pédiatrie et d'Hépatogastro-Entérologie.

SOMMAIRE

Introduction

1^{ère} partie

- A – Polyarthrite rhumatoïde
- B - Spondylarthrite ankylosante
- C - Rhumatisme psoriasique et arthrite chronique juvénile
- D - Maladie de Crohn
- E - Physiopathologie de la tuberculose
- F - La légionellose
- G - Le TNF alpha
- H - Anti-TNF α

2^{ème} partie

- I - Introduction
- II - Matériel et méthode
- III - Les anti-TNF α employés entre 2001 et 2004 au CHU de Limoges
- IV - Etude des cas cliniques
- V - Tableau de synthèse des cas cliniques

Discussion

Conclusion

INTRODUCTION

Des infections respiratoires opportunistes (tuberculose pulmonaire, mycobactéries atypiques, légionellose, pneumocytose, aspergillose ...) peuvent survenir chez des patients traités par anti-TNF α (Anti Tumor Necrosis Factor Alpha) pour des pathologies chroniques invalidantes telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SPA), le rhumatisme psoriasique, l'arthrite chronique juvénile, la maladie de Crohn.

Les anti-TNF α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) sont une nouvelle classe thérapeutique actuellement largement utilisée, notamment dans la PR après échec des traitements de fond habituels. Ils suscitent un véritable intérêt et les indications d'utilisation s'élargissent. Les infections respiratoires opportunistes ne sont pas les seules infections survenant chez ces patients traités, les anti-TNF α déprimant l'immunité.

L'objet de ce travail mené de façon rétrospective a été de reprendre l'ensemble des cas d'infections respiratoires opportunistes observées et prises en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de LIMOGES entre 2001 et 2004.

Dans un premier temps, nous établirons des rappels sur les pathologies traitées par anti-TNF α et leurs physiopathologies, sur les données actuelles de la physiopathologie des infections respiratoires opportunistes principalement rencontrées (tuberculose et légionellose), sur le mode d'action du TNF α , et enfin sur les thérapeutiques anti-TNF α actuellement disponibles.

Dans un second temps, après quelques données sur l'utilisation des anti-TNF α au CHU entre 2001 et 2004, nous étudierons les 11 cas cliniques recensés dans les services de Rhumatologie, d'Hépto-Gastro-Entérologie, de Médecine Interne et de Pédiatrie.

Dans une troisième partie, nous discuterons enfin de leurs particularités cliniques éventuelles, et nous nous attacherons à comparer nos données avec celles décrites dans la littérature.

PREMIERE PARTIE

A - POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I – INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Il atteint actuellement en France environ 150 000 personnes, touchant préférentiellement la femme entre 40 et 60 ans. [1]

C'est une pathologie dont l'atteinte principale est articulaire, pouvant entraîner selon les cas à plus ou moins long terme, gêne fonctionnelle et invalidité. Elle résulte de l'inflammation et de la prolifération synoviale aboutissant à la destruction articulaire. Elle nécessite d'être prise en charge et donc d'être diagnostiquée précocement en raison de l'évolution imprévisible d'un patient à l'autre, afin de mettre en place dès que possible le traitement le plus adapté à un stade où il n'existe pas encore de lésions irréversibles.[2]

II – ASPECTS CLINIQUES [3]

1) Phase de début

Au début, il s'agit le plus souvent d'une oligoarthrite distale intéressant notamment les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, les poignets. Des ténosynovites très spécifiques de la PR peuvent s'y associer. L'état général peut être altéré avec asthénie et fébricule. Les examens biologiques révèlent le plus souvent un syndrome inflammatoire non spécifique.

La recherche des facteurs rhumatoïdes par la technique de latex Waaler Rose est importante. Elle est positive dans la majorité des cas. L'absence de facteurs rhumatoïdes n'élimine cependant pas le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Actuellement des tests plus spécifiques existent, notamment la recherche des anticorps anti PCC (anti protéines cycliques citrulinées) dont se rapprochent les anticorps antikératine, antistriatum corneum ou encore anti-filagrine, et la recherche des anticorps antipérimucléaires.

La recherche des facteurs anti-nucléaires doit être systématique pour éliminer une maladie lupique sous-jacente.

2) Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques précis ont été établis par l'ACR (American College of Rheumatology) en 1987 : 4 critères sur 7 permettent d'affirmer le diagnostic de PR [4](Cf. annexe 1).

3) Diagnostic différentiel :

- i. les oligo ou polyarthrites d'origine infectieuse
 - bactérienne : septicémie à streptocoque, staphylocoque, recherche d'endocardite, brucellose, gonococcie, maladie de Lyme, syphilis
 - virale : hépatite A, hépatite C, Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), rubéole, oreillons, mononucléose infectieuse, Parvovirus B19
 - parasitaire : filariose surtout si il existe une hyperéosinophilie
- ii. le rhumatisme articulaire aigu post streptococcique, les spondylarthropathies, la pseudo-polyarthrite rhizomélique, les rhumatismes inflammatoires plus rares (paranéoplasiques, maladie de Whipple, purpura rhumatoïde, maladie périodique, sarcoïdose, Behcet, amylose primitive), les connectivites (lupus, Goujerot-Sjögren primitif, sclérodermie systémique), la goutte polyarticulaire et la chondrocalcinose, l'arthrose érosive.

4) Evolution clinique

L'évolution clinique est imprévisible d'un patient à l'autre et nécessite une fois le diagnostic posé une surveillance spécialisée rapprochée permettant

non pas la régression de la maladie, mais tout du moins sa stabilisation avec la mise en place du traitement spécifique.

La PR une fois installée tend progressivement à l'aggravation. Des poussées évolutives sont entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies variables d'un individu à l'autre. Près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle [5].

5) Phase d'état

A la phase d'état, les articulations touchées sont le siège d'une inflammation chronique entraînant destruction et déformation.

Toutes les articulations peuvent être touchées, sauf le rachis lombaire, sacré et les sacro-iliaques. Les atteintes des mains les plus fréquentes et les plus classiquement retrouvées, sont la déviation en coup de vent cubital et la déformation en col de cygne des 2^{ème} et 3^{ème} doigts.

L'arthrite cervico-occipitale peut être particulièrement grave, pouvant entraîner une compression médullaire cervicale haute.

Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main.

6) Radiographies

Les radiographies standards montrent des lésions caractéristiques souvent dès le 6^{ème} mois d'évolution (épaississement des parties molles, ostéoporose en bande, géodes intra-osseuses juxta-articulaires, pincement de l'interligne articulaire).

7) Atteintes systémiques

La PR est une maladie systémique pouvant atteindre de nombreux organes :

- Atteinte hématologique : syndrome inflammatoire, anémie, syndrome de Felty (splénomégalie, leuconéutropénie), leucémie à grands lymphocytes
- Nodules rhumatoïdes

- Vascularite rhumatoïde qui ne s'exprime pas toujours cliniquement
- Atteinte neuromusculaire
- Atteinte pleuropulmonaire : pleurésie, nodules rhumatoïdes, fibrose pulmonaire diffuse, bronchiolite oblitérante, dilatation de bronches
- Atteinte cardiaque : péricardite essentiellement
- Atteinte oculaire : sclérite
- Atteinte rénale : amylose
- Atteinte dermatologique : ongles jaunes, maladie de Raynaud
- Ostéoporose indépendante de l'ostéoporose cortico-induite
- Syndrome de Goujerot-Sjögren secondaire

III - PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique dont les bases physiopathologiques reposent sur l'immunité cellulaire impliquant les lymphocytes T. Les anomalies immunologiques concernent les lymphocytes T CD4 (LT CD4), notamment lors du déclenchement de la maladie ; par la suite leur rôle diminue au profit de celui des macrophages. Pour plus de compréhension on peut artificiellement distinguer 4 phases au sein de ce processus tout en sachant qu'elles sont plus ou moins simultanées *in vivo* (initiation, recrutement et inflammation, prolifération synoviale et destruction articulaire, réparation) [6].

1) Initiation

Cette première phase de déclenchement est en fait polyfactorielle. On sait maintenant qu'elle implique plusieurs facteurs intervenant séparément ou simultanément selon les individus.

Il existe des **facteurs de susceptibilité génétique** les plus connus étant HLA DR B1* 01 et/ou HLA DR B1*04.

Un stress psychologique est souvent retrouvé comme facteur déclenchant de la maladie.

Des **dysrégulations de l'axe hypothalamo-hypophysaire** peuvent également être incriminées par des modifications dans les cycles plutôt que dans le taux de certaines hormones (cortisol, prolactine, hormones stéroïdes).

Des antigènes de l'environnement provenant de micro-organismes bactériens ou viraux tels que les mycobactéries, *Escherichia coli*, l'Epstein-Barr Virus (EBV) ou les rétrovirus, ont été mis en cause, même s'il n'a jamais été retrouvé d'ADN bactérien au niveau synovial.

2) Recrutement et inflammation

Dès la phase de début de la PR, il existe une néoangiogénèse de la synoviale, facilitée par des facteurs angiogéniques tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), l'angiostatine, l'endothéline.

Par augmentation de synthèse des molécules d'adhésion (récepteurs cellulaires exprimés par l'endothélium vasculaire synovial et les synoviocytes), des lymphocytes T issus du sang sont recrutés, constituant un **infiltrat lymphocytaire périvasculaire**.

Il est évoqué que ces lymphocytes T soient activés après reconnaissance d'un antigène arthritogène actuellement inconnu. Le processus inflammatoire serait alors enclenché avec progression de la synovite vers la destruction articulaire. Les lymphocytes T CD4 recrutés sont essentiellement des lymphocytes T Helper CD4 de profil TH1 (LT CD4 TH1) et vont synthétiser de nombreuses cytokines dont l'interleukine 2 (IL2), le TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha), l'IFN γ (Interferon gamma), l'IL3. Par opposition il existe des LT CD4 de profil TH2 qui synthétisent d'autres cytokines dont l'IL4 et l'IL10 et qui jouent un rôle moins important dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

Les cytokines des LT CD4 TH1, notamment le TNF α [7] vont **activer les macrophages** qui à leur tour vont libérer d'autres cytokines, l'IL1, l'IL6 et de nouveau le TNF α .

IL1, IL6, TNF α sont des cytokines pro-inflammatoires, et sont sécrétées en excès par rapport aux cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL4, l'IL10, l'IL13 et l'antagoniste du récepteur de l'IL1.

Le **déséquilibre cytokinique** au profit des **cytokines pro-inflammatoires** entraîne notamment l'activation des synoviocytes, des fibroblastes, des ostéoclastes impliqués dans la poursuite du processus inflammatoire et destructeur.

3) Prolifération synoviale et destruction articulaire

A la phase d'état de la maladie, le rôle des lymphocytes T est moindre, avec augmentation du rôle des macrophages et des synoviocytes.

La **prolifération synoviale** se déroule comme un processus pseudo-tumoral autonome. La multiplication anormale des synoviocytes résulte de leur activation par un stimulus inconnu. Les synoviocytes sont alors d'autant plus sensibles aux facteurs de croissance synoviaux environnants tels que le TNF α . Ils se multiplient anormalement et leur longévité s'explique par un déséquilibre de la voie apoptotique physiologique [faisant intervenir la voie de NF κ B (Nuclear Factor KB) et des MAP kinases (Protéine kinase activée par des mitogènes)]. Ceci aboutit à l'**hyperplasie synoviale**.

Parallèlement le **pannus rhumatoïde** se constitue : les synoviocytes viennent s'attacher au cartilage grâce à des molécules d'adhésion, de même que certains fibroblastes synoviaux, lymphocytes et macrophages.

Stimulés par de nombreuses cytokines inflammatoires telles que l'IL1, le TNF α , les macrophages et fibroblastes sécrètent des **métalloprotéases**, enzymes responsables des **lésions cartilagineuses**.

Les lésions osseuses sont dues à l'**hyperactivité ostéoclastique** entraînées par l'IL1, le TNF α et les prostaglandines.

Il est à noter que des **lymphocytes B** sont également présents en petit nombre dans la synoviale rhumatoïde. Leur différenciation en plasmocytes induit la

synthèse d'auto-anticorps dont les facteurs rhumatoïdes, les anticorps antifilagrine, les anticorps antipérinucléaires.

Le **facteur rhumatoïde** est détecté chez 80 % des patients ayant une PR (son absence n'exclut pas le diagnostic). Il s'agit d'une immunoglobuline de type M (IgM) naturelle polyclonale anti IgG synthétisée par la synoviale. En se complexant avec les IgG, elle forme des complexes macromoléculaires qui se déposent sur l'endothélium vasculaire et peuvent être responsables de lésions de vascularite.

Les **anticorps antifilagrine** ont pu être détectés chez des sujets 4 à 12 ans avant le début de la PR. Ils sont présents chez 45 % des sujets atteints de PR et semblent être corrélés à la gravité de la PR.

4) Réparation

La phase de réparation articulaire induite par les chondrocytes est nettement insuffisante par rapport à la phase de destruction due à l'importante sécrétion de métalloprotéases. Elle ne compense en aucun cas les processus lésionnels.

5) Phénomènes extra-articulaires et systémiques

Les lésions tendineuses sont dues à une synovite chronique touchant les gaines péri-tendineuses et se rapprochent ainsi du mécanisme de la synovite rhumatoïde articulaire.

Les manifestations extra-articulaires sont liées à des mécanismes immunopathologiques complexes et mal connus faisant intervenir des complexes immuns, des lymphocytes T CD8 et des macrophages.

IV – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE [8 - 9]

1) Principes généraux

Etant donné la chronicité de la maladie et les différentes possibilités évolutives, la PR nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée au cas par cas

reposant sur l'information du malade, l'approche médico-psychologique et les traitements médicaux locaux et généraux, voire chirurgicaux.

2) Traitements symptomatiques

Le ménagement articulaire est la première des recommandations lors d'une poussée inflammatoire. Antalgiques et AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens) jouent un rôle central, efficaces sur les douleurs inflammatoires. L'utilisation de la corticothérapie par voie orale peut être nécessaire en cas de contre-indications formelles aux AINS, ou de polyarthrites sévères. Elle peut également être utilisée par voie parentérale en bolus unique ou répétés. L'intérêt de certaines règles hygiéno-diététiques insistant sur le régime alimentaire reste controversé.

3) Traitements locaux et autres

Ils constituent une part importante du traitement de la PR.

Les infiltrations locales sont indispensables pour traiter une articulation qui reste inflammatoire et active malgré le traitement de fond.

Les synoviorthèses permettent une abrasion du pannus rhumatoïde. Elles interviennent en deuxième ligne en cas d'échec de l'infiltration locale.

Il ne faut pas oublier le rôle joué par l'ergothérapie, la physiothérapie, la rééducation et la crénothérapie.

Le traitement chirurgical intervenant souvent en dernier lieu, peut s'avérer nécessaire (arthrodèse, arthroplastie).

4) Traitement de fond

La prescription du traitement de fond, justifiée dès le diagnostic de la maladie, ne permet pas la guérison, mais lutte contre l'apparition de lésions destructrices irréversibles. Il est prescrit pendant toute la période où il semble efficace et bien toléré par le patient.

Les molécules disponibles sont les suivantes :

- antipaludéens de synthèse (Hydroxychloroquine sulfate –Plaquenil®)

- sels d'or (Aurothiopropanolsulfonate – Allochrysine[®])
- Sulfasalazine (Salazopyrine[®])
- D-Penicillamine (Trolovol[®]) et Tiopronine (Acadione[®])
- Méthotrexate (Novatrex[®])
- Leflunomide (Arava[®])
- Immunosuppresseurs (Ciclosporine, cyclophosphamide, azathioprine...)
- Biothérapies
 - * anti-TNF α = infliximab (Remicade[®]), etanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®])
 - * antagonistes de l'IL1 : anakinra (Kineret[®]).

L'usage de ces différentes molécules est rendu parfois difficile du fait des échappements thérapeutiques et des nombreux effets secondaires, nécessitant l'arrêt du traitement et le changement de classe thérapeutique. Elles peuvent également être associées les unes aux autres, permettant dans certains cas un effet synergique, le Méthotrexate gardant une place de choix dans l'usage de ces thérapeutiques.

Les anti-TNF α trouvent leur place depuis quelques années dans le traitement de la PR. Ils ont permis une nette amélioration de bon nombre de patients. Ceci est parfaitement expliqué par le rôle central joué par le TNF α dans les mécanismes physiopathologiques de la PR. Leur usage nécessite des précautions avant instauration du traitement puis une surveillance spécialisée.

Ce sont des traitements chers et prescrits pour de longues durées, et leur tolérance à long terme n'est pas connue actuellement.

V – CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique posant un problème de santé publique.

Son expression clinique est polymorphe, pouvant associer à n'importe quel stade des signes articulaires et des signes extra-articulaires.

Les lésions observées résultent essentiellement de la prolifération pseudotumorale de la synoviale avec dysrégulation de la synthèse de certaines cytokines dont le TNF α et l'IL1 aboutissant à la progressive, mais parfois rapide destruction articulaire.

La prise en charge des malades doit être précoce, multidisciplinaire, personnalisée avec instauration rapide d'un traitement de fond.

L'apport des anti-TNF α est indéniable dans cette indication. Nous verrons ultérieurement comment ils agissent, et comment les utiliser.

B - SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

I – INTRODUCTION

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est un rhumatisme inflammatoire appartenant au groupe des spondylarthropathies comprenant les arthrites réactionnelles, le rhumatisme psoriasique, les manifestations articulaires associées aux entérocolopathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), l'arthrite chronique juvénile.

Elle se présente par :

- un syndrome axial, rachidien et sacro-iliaque
- un syndrome articulaire périphérique et/ou enthésitique
- un syndrome extra-rhumatologique

On peut noter une surprévalence de l'antigène HLA B27. La SPA survient d'autant plus fréquemment dans une population que ce gène est présent dans la population générale concernée.

La SPA touche les deux sexes avec une prédominance masculine, l'âge de début se situant vers 26-27 ans en moyenne [10].

II – PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la SPA reste mal connue [11]. Les notions dont on dispose reposent sur :

1. des bases génétiques : un déterminisme génétique polygénique est très vraisemblable mais le seul indiscutablement identifié est l'antigène HLA B27. Sa prévalence dans une population atteinte de SPA atteint 90 %, tandis qu'elle se situe entre 7 et 8 % dans la population caucasienne.

2. des données microbiologiques : le rôle de certains micro-organismes (*Clostridium difficile*, ...) est avéré dans les arthrites réactionnelles dont certaines évolueront vers une SPA. Sur des modèles animaux, des rats transgéniques pour HLA B27 élevés en atmosphère stérile ne développaient pas de spondylarthropathie tandis que remis en milieu usuel ils débutaient l'affection [12]. Ceci permettrait d'impliquer les micro-organismes dans le déclenchement des spondylarthropathies.
3. des anomalies digestives : il existe fréquemment, en dehors de tout signe clinique, des lésions inflammatoires macro ou microscopiques de la muqueuse intestinale [13]. Ces lésions pourraient être à la base des phénomènes inflammatoires articulaires observés plus tardivement.
4. des phénomènes cytokiniques

On a pu constater chez des sujets atteints de SPA qu'il existait des taux sériques élevés de TNF α . De même, l'ARN messager du TNF α a été mis en évidence en quantité importante sur des biopsies de sacro-iliaques atteintes.

Ceci explique pourquoi les anti-TNF α ont été essayés dans le traitement de la SPA.

Au cours de la maladie, l'**enthèse** (zone de jonction entre tendon, ligament, capsule et os) est le siège d'une inflammation de la plaque osseuse sous chondrale avec un phénomène initial d'érosion, fugace, rapidement jugulé par des phénomènes de cicatrisation évoluant vers la fibrose avec des capacités ossifiantes (formation de syndesmophytes vertébraux, d'épine calcanéenne).

Les **atteintes systémiques** à distance pourraient être expliquées par une **communauté antigénique** entre les tissus atteints et l'enthèse [14].

III – ASPECTS CLINIQUES

Le syndrome pelvirachidien se caractérise par des douleurs **d'horaire inflammatoire** avec une raideur matinale. Il existe souvent une sciatalgie tronquée à bascule. L'asthénie s'y associe très fréquemment.

L'évolution va être très variable d'un individu à l'autre, se faisant sur un mode continu ou par des poussées inflammatoires entrecoupées d'intervalles libres.

Le **potentiel enraidissant** de la maladie sera plus ou moins marqué selon les patients. Le retentissement va jouer sur la souplesse axiale, entraînant une raideur avec une perte de la lordose lombaire et une hypercyphose dorsale. Une atteinte costo-vertébrale et costo-sternale peut également se produire rigidifiant la cage thoracique et induisant un trouble ventilatoire restrictif. Le dépistage de l'enraidissement doit être précoce et la prise en charge adaptée pour lutter contre celui-ci.

Les signes radiologiques comprennent les atteintes des articulations sacro-iliaques (recherche de sacro-iliites bilatérales) et les atteintes vertébrales notamment celles du rachis antérieur (ossifications sous-ligamentaires et syndesmophytes donnant l'aspect classique de colonne « bambou », spondylite érosive de Romanus avec aspect de vertèbres carrées).

Le **syndrome enthésitique périphérique** se manifeste essentiellement par l'atteinte de l'enthèse du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire. Les signes radiologiques à type d'érosion sont souvent focaux et fugaces, rapidement remplacés par un processus de condensation et d'ossification menant à la formation d'épines calcanéennes ou au blindage de la partie postérieure du calcaneum.

Le **syndrome articulaire périphérique** est constitué le plus fréquemment par une oligo-arthrite asymétrique, prédominant aux membres inférieurs (genoux et chevilles). La coxite isolée est parfois inaugurale. Son apparition conditionne toujours une grande part du pronostic fonctionnel, et peut être responsable d'un handicap important. Il peut également exister des synovites.

Les **manifestations systémiques** pouvant survenir sont nombreuses [15] :

- **Atteinte ophtalmologique** : uvéite antérieure aiguë ; elle peut être révélatrice, peut récidiver, et peut être responsable de séquelles à type de synéchies.
- **Atteinte cardiaque** : insuffisance aortique, troubles du rythme cardiaque, troubles de la conduction.
- **Atteinte respiratoire** : trouble ventilatoire restrictif par altération de la mécanique thoracorachidienne. Celui-ci augmente avec l'ancienneté de la maladie pour atteindre 30 à 45 % des cas après 15 ans d'évolution. Les manifestations cliniques associées sont rares. On peut noter des troubles de la diffusion de l'oxyde de carbone dans 25 à 30 % des cas après 15 ans d'évolution.

La maladie fibrobulleuse apicale est assez spécifique de la SPA mais rare, se manifestant cliniquement par dyspnée, toux et hémoptysie, et radiologiquement par des opacités linéaires ou étoilées, confluentes et formant des cavités irrégulières avec une atteinte pleurale de voisinage fréquente.

Des cas de pleurésie sérofibrineuse ou de bronchiolite oblitérante ont été signalés.

- **Atteinte rénale** : amylose, glomérulonéphrite avec dépôts mésangiaux d'IgA.
- **Atteinte osseuse** : ostéoporose trabéculaire et corticale.
- **Atteinte digestive** : elle est fréquemment associée avec des lésions macro ou microscopiques non symptomatiques proches de la maladie de Crohn.
- **Atteinte neurologique** : compression médullaire, sténose lombaire, syndrome de la queue de cheval.
- **Atteinte musculaire** : amyotrophie secondaire à l'enraidissement.

Certaines associations à la spondylarthrite sont fréquentes et classiques s'intégrant dans le concept des spondylarthropathies. C'est le cas du psoriasis

cutané, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des arthrites réactionnelles et du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrite, conjonctivite, urétrite), du syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite).

IV – DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif doit être le plus précoce possible, permettant notamment d'éviter le nomadisme médical et l'inquiétude liée à l'absence de diagnostic. Il repose essentiellement sur la **clinique** sans attendre l'apparition de signes radiologiques tardifs. Il s'appuie essentiellement sur les critères cliniques d'AMOR [16] (Cf. annexe 2) et de l'ESSG [17] (Cf. annexe 3).

Un test thérapeutique aux AINS peut également être contributif dans certains cas.

La recherche de l'**antigène HLA B27** peut constituer une aide au diagnostic, en raison de la surprévalence de cet antigène chez les sujets atteints de SPA.

Le **syndrome inflammatoire** n'est présent que chez 50 % des patients.

Les **radiographies** standards sont souvent normales au stade initial de la maladie. Le diagnostic et le suivi pourront être aidés par l'apport du scanner voire de l'IRM développée plus récemment dans le diagnostic des enthésites [18].

V – PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Le traitement médicamenteux doit débiter précocement, associé à des mesures d'hygiène de vie. L'information et l'éducation du patient sont indispensables, permettant une prise en charge globale de la maladie.

Le suivi de la maladie sera évalué essentiellement sur la douleur, les réveils nocturnes. Il existe des auto-questionnaires d'évaluation clinique. Le suivi lésionnel surveillera ou dépistera toute atteinte axiale enraidissante. Il sera également important d'évaluer la réponse thérapeutique.

VI – TRAITEMENT

Le traitement essentiellement symptomatique, cherche à obtenir le contrôle des poussées inflammatoires de la maladie et recherche le maintien de la capacité fonctionnelle.

Il repose sur le traitement physique, luttant contre la douleur et l'enraidissement (rééducation et hygiène de vie) et sur le traitement anti-inflammatoire.

Les **antalgiques** et les **AINS** sont largement utilisés.

La **corticothérapie** en bolus peut permettre une amélioration clinique jusqu'à plusieurs semaines après le traitement. La Salazopyrine[®] (Sulfasalazine) peut être employée mais son usage est moins répandu que dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les **traitements locaux** à type d'infiltration des arthrites périphériques ou des enthésopathies peuvent être utiles.

Le **traitement chirurgical** peut être un recours indispensable pouvant aller jusqu'à l'arthroplastie (prothèse totale de hanche en cas de coxite).

Cas particuliers des anti-TNF α

Développés depuis quelques années, les **anti-TNF α** trouvent leur place pour traiter des patients atteints de SPA notamment dans des formes axiales prédominantes et/ou résistantes aux traitements. L'Infliximab (Rémicade[®]) et l'Etanercept (Enbrel[®]) ont actuellement l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la SPA.

Des essais ont également été menés avec l'Anakinra (Kineret[®])(antagoniste de l'IL1) et des injections intra-veineuses de Pamidronate.

VII – CONCLUSION

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire appartenant aux spondylarthropathies. Il se rencontre plus volontiers chez l'homme jeune

associant un syndrome axial pelvirachidien, et un syndrome articulaire périphérique et/ou enthésitique. Des manifestations systémiques peuvent s'y associer dès le début de la maladie ou ultérieurement.

Le diagnostic doit être le plus précoce possible, améliorant ainsi la qualité de la prise en charge. Celle-ci doit être globale, associant l'éducation du patient à la mise en route du traitement.

Les thérapeutiques disponibles sont la rééducation, les antalgiques et les AINS notamment. Les anti-TNF α jouent un rôle depuis quelques années notamment dans les formes résistantes aux AINS.

C - RHUMATISME PSORIASIQUE ET ARTHRITE CHRONIQUE JUVENILE

Il convient de parler dans ce travail du rhumatisme psoriasique et de l'arthrite chronique juvénile, ces deux pathologies étant concernées par le traitement par les anti-TNF α .

I - RHUMATISME PSORIASIQUE

Cette pathologie appartient aux spondylarthropathies, mais emprunte aussi des signes à la polyarthrite rhumatoïde.

Les manifestations cliniques du rhumatisme psoriasique sont très variées, et toute polyarthrite associée à un psoriasis n'est pas un rhumatisme psoriasique. Nous ne détaillerons pas toutes les particularités cliniques qui le rapprochent ou l'éloignent de la SPA et de la polyarthrite rhumatoïde. Nous signalerons seulement qu'il survient autant chez l'homme que chez la femme entre 30 et 50 ans [19]. Il n'engage jamais le pronostic vital et rarement le pronostic fonctionnel. Plus de 50 % des sujets ont des formes oligo-articulaires d'évolution capricieuse (de quelques semaines à quelques mois) qui guérissent sans séquelle. Plus rarement, dans moins de 15 à 20 % des cas, certaines formes évolueront vers une atteinte destructrice articulaire, comme dans la polyarthrite rhumatoïde.

La pathogénie du rhumatisme psoriasique est multifactorielle. Les facteurs déclenchants du psoriasis et de l'atteinte articulaire sont identiques :

1. Facteurs environnementaux et psychoaffectifs.
2. Facteurs génétiques : le caractère familial est démontré.

Le rôle de plusieurs gènes est suspecté. L'antigène HLA B27 est moins souvent retrouvé que dans la SPA (observé dans 18 à 30 % des cas).

Sur le plan histo-pathologique, il existe des lésions inflammatoires cutanées et articulaires caractérisées par un infiltrat lymphocytaire T et une néoangiogénèse avec présence en excès de TNF α .

Le traitement proposé sera le traitement local de la dermatose, associé au traitement de la pathologie articulaire (selon le même principe que celui des autres rhumatismes inflammatoires chroniques) : traitement symptomatique (antalgiques, AINS, voire corticothérapie par voie générale), traitement de fond comme dans la polyarthrite rhumatoïde dont les anti-TNF α . Les anti-TNF α indiqués dans le rhumatisme psoriasique sont l'Infliximab (Rémicade[®]) et l'Adalimumab (Humira[®]). L'Infliximab s'administre en milieu hospitalier par voie intraveineuse, l'Adalimumab s'administre en ambulatoire par voie sous-cutanée.

Ces médicaments pourront permettre dans les cas les plus sévères, la stabilisation ou la rémission plus ou moins longue de la maladie.

II – ARTHRITE CHRONIQUE JUVENILE

Les arthrites chroniques juvéniles correspondent à des pathologies proches de celles de l'adulte [20]. Par définition, elles débutent avant l'âge de 16 ans. Toute manifestation articulaire chez l'enfant doit d'abord faire éliminer de principe une affection hématologique aiguë (leucémie) ou une pathologie infectieuse.

Il existe une classification rhumato-pédiatrique un peu différente de celle de l'adulte avec :

1. Des formes systémiques ou maladie de Still de l'enfant
2. Des formes polyarticulaires
3. Des formes oligo-articulaires
4. Les spondylarthropathies juvéniles
5. Le rhumatisme psoriasique juvénile

Les traitements sont superposables à ceux des pathologies de l'adulte. Le traitement par anti-TNF α va être indiqué dans l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas d'intolérance ou

d'inefficacité avérée au Méthotrexate. Dans cette indication la seule molécule utilisée est l'Etanercept (Enbrel®).

D - MALADIE DE CROHN

I – DONNEES GENERALES

La maladie de Crohn (MC) appartient au groupe des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) comme la Rectocolite Hémorragique (RCH), mais leur expression clinique et leur mode évolutif diffèrent.

Nous n'aborderons ici que les aspects de la MC. C'est une pathologie qui touche **les sujets jeunes** (pic de fréquence **entre 20 et 30 ans** et deuxième petit pic entre 50 et 60 ans) [21]. L'incidence, en France, est évaluée à 5/100 000 habitants [22].

Cette maladie s'exprime essentiellement par des signes digestifs avec une **atteinte possible de tout le tube digestif** et une prédilection pour la région iléo-caecale. Elle évolue **par poussées** entrecoupées de périodes de rémission. Cette évolution particulière est à l'origine de lésions d'âge différent qui se différencient macroscopiquement et histologiquement en lésions aiguës et chroniques.

Les **lésions digestives** sont segmentaires et **discontinues** avec des intervalles de muqueuse saine entre les lésions. Des lésions d'importance variable coexistent. Les plus sévères peuvent toucher toute l'épaisseur de la paroi avec des ulcérations profondes. Il existe des **granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse** quasi pathognomoniques de la MC.

II – PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la MC n'est pas bien connue. Elle est basée sur une dysrégulation du système immunitaire muqueux avec des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique.

1. déclenchement

Les causes de dérégulation du système immunitaire sont mal connues. Elles résultent de la combinatoire de plusieurs facteurs de risque. La maladie ne semble survenir qu'après exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux sur un terrain génétique prédisposé.

2. facteurs environnementaux

Un des points important pour incriminer les facteurs environnementaux a été l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn au cours des 50 dernières années, tandis que l'on peut considérer que le patrimoine génétique est resté relativement constant.

Le **tabac** est un des facteurs reconnu comme délétère tant dans le déclenchement de la maladie que dans son entretien. Ce risque semble indépendant de la quantité de cigarettes fumées [23]. Une fois déclarée, chez un fumeur, l'évolution est plus sévère (poussées plus fréquentes et plus sévères, imposant souvent la prescription d'immunosuppresseurs, réponse à l'Infliximab moins bonne que chez le non fumeur, indications chirurgicales plus fréquentes) [24]. L'effet bénéfique du sevrage sur l'évolution de la maladie est obtenu dès la première année.

Une hypothèse pour expliquer ces données serait l'action procoagulante du tabac, entraînant la formation de microthromboses qui pourraient aggraver les lésions digestives.

A noter qu'à l'inverse dans la RCH, le tabac a un rôle établi comme protecteur.

L'alimentation a aussi été évoquée comme facteur de susceptibilité dans la survenue de la MC [25]. L'augmentation de la consommation de saccharose (boissons sucrées, bonbons, sucre de table, pâtisseries) et la réduction de la consommation des fibres alimentaires sont incriminées. Mais les études sont souvent contradictoires, et les modifications du régime alimentaire une fois la maladie de Crohn déclarée ne permettent pas de réduire la fréquence des rechutes.

Les facteurs psychologiques peuvent aussi jouer un rôle dans la survenue de la MC, mais leur rôle est mal établi.

L'effet délétère des **contraceptifs oraux** a aussi été évoqué par action vasculaire avec lésions microthrombotiques, mais les craintes ont été réduites depuis l'usage des pilules microdosées [26].

Différentes études ont suggéré que les **AINS** et plus rarement l'**aspirine**, pourraient révéler et déclencher les poussées de MC, mais ce risque est encore mal évalué.

A l'heure actuelle, sur la base de nombreuses études expérimentales animales, il n'existe pas d'argument probant en faveur de l'intervention d'un agent infectieux spécifique à l'origine de la maladie de Crohn. Les études ont été menées essentiellement avec *Mycobacterium paratuberculosis* [27], avec le virus de la rougeole [28] et celui des oreillons.

3. facteurs génétiques

Les gènes impliqués dans les MICI en général, semblent être nombreux. Aujourd'hui, il existe 9 gènes connus de prédisposition aux MICI.

Seul le gène **CARD 15/NOD 12** (Caspase Recrutement Domain 15/Nucleotide Oligomerisation Domain 12) connu depuis 2001, situé sur le chromosome 16, commence à donner une idée de son rôle dans les MICI [29]. Il est exprimé principalement dans les monocytes et les macrophages. Sur ce gène, il existe de nombreuses mutations, certaines rares et 3 plus fréquentes (R702W – G908R – 1007F3) [30]. L'existence de mutations sur ce gène semble être une condition nécessaire, mais pas suffisante à la survenue d'une MC. Ces mutations doivent être associées à l'exposition à des facteurs environnementaux pour augmenter le risque d'apparition d'une MC.

Le gène CARD15/NOD2 a été étudié dans d'autres maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Wegener, mais il n'a pas été mis en évidence d'association significative.

4. rôle de la flore digestive

La flore bactérienne endogène saprophyte des patients atteints d'une MC pourrait jouer un rôle initiateur ou amplificateur d'une réaction immunitaire pathologique

5. mécanismes

La physiopathologie actuelle de la MC repose sur une dysrégulation du système immunitaire muqueux [22].

Chez le patient atteint de MC, la flore intestinale colonisant la muqueuse intestinale des zones lésées est plus abondante et différente de celle des zones saines (plus riche en *E. coli*, entérocoques, germes anaérobies).

Dès le début de la maladie, il y aurait une augmentation locale de la **perméabilité membranaire** intestinale avec un passage possible transmuqueux de bactéries de la flore intestinale, entraînant un appel de cellules inflammatoires périphériques à la muqueuse intestinale.

Des lymphocytes sont notamment recrutés par **adhésion aux cellules endothéliales** vasculaires intestinales grâce à des récepteurs cellulaires appelés molécules d'adhésion (VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule, ICAM : IntraCellular Adhesion Molecule).

Il existe alors une **réaction immunitaire active** dirigée contre les antigènes de la flore bactérienne intestinale avec formation d'anticorps dirigés contre ces bactéries, avec synthèse de **médiateurs inflammatoires** tels que le $\text{TNF}\alpha$ par activation des voies de transduction de $\text{NF}\kappa\text{B}$.

Ceci entraîne l'**activation des macrophages** et des cellules de la muqueuse intestinale qui à leur tour vont synthétiser de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et peu de **cytokines anti-inflammatoires**.

Cette synthèse est d'autant plus intense que les macrophages sont porteurs de la mutation CARD 15/NOD2.

Les principales cytokines impliquées dans les lésions de la muqueuse intestinale sont le TNF α , l'IL1, l'IL6 [31]. Le TNF α va être retrouvé dans la paroi intestinale (muqueuse, sous-muqueuse et séreuse).

Les profils cytokiniques varient au cours de l'évolution de la MC entre les lésions aiguës et chroniques. Ceci indique que les mécanismes immunologiques seraient différents entre la phase d'induction et la phase chronique de la maladie. Cela pourrait induire des différences thérapeutiques entre la prise en charge du début de la maladie et celle des lésions chroniques.

Certains lymphocytes T sont impliqués dans les mécanismes inflammatoires chroniques par inhibition des mécanismes d'apoptose et ainsi pérennisation du processus inflammatoire.

III – ASPECTS CLINIQUES

La maladie de Crohn évolue par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins longues.

Il existe des **signes digestifs** et extradigestifs.

La présentation clinique la plus fréquente associe une diarrhée chronique, des douleurs de la fosse iliaque droite et un amaigrissement.

Il existe souvent des selles nocturnes. Il y a rarement évacuation de selles glairo-sanglantes comme dans la RCH. Les douleurs abdominales sont rarement intenses, mais quasiment constantes. Il est souvent constaté une fièvre prolongée.

L'atteinte anopérinéale est très fréquente, souvent inaugurale, avec possibilité de fissures, de fistules.

Dans les formes de l'enfant on rencontrera une cassure des courbes de taille et de poids, reflet d'un retard staturopondéral.

Associées aux poussées inflammatoires digestives, on pourra rencontrer des **manifestations extra-digestives**, telles que spondylarthrite ankylosante,

érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, uvéite antérieure aiguë, amylose ...

Les **complications** peuvent parfois être révélatrices (mégacolon toxique, sténose, fistules et abcès, malabsorption sévère, dénutrition, ostéopénie et ostéoporose).

Le **diagnostic** repose sur l'examen clinique et l'examen proctologique aidé de la coloscopie totale et de la fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies des zones lésées pour examen anatomo-pathologique.

Le transit du grêle, recherchant essentiellement des zones de sténose pourra compléter ces explorations. L'IRM trouve une place toute particulière dans l'exploration des fistules et abcès pelvien.

Les **examens biologiques** retrouvent un syndrome inflammatoire quasi constant en cas de poussée de MC. Ils recherchent une anémie ferriprive et établissent le bilan carenciel. La coproculture et l'examen parasitologique des selles seront systématiquement réalisés au début de la maladie pour éliminer une infection digestive bactérienne ou parasitaire.

IV – PRINCIPES THERAPEUTIQUES

Le **sevrage tabagique**, mesure indispensable, est le premier principe à faire appliquer.

Le 5-ASA (Pentasa[®]) peut être proposé pour les poussées légères.

Les poussées modérées à sévères peuvent être traitées par **corticoïdes** per os, intra-veineux ou locaux.

Dans les formes résistantes aux corticoïdes, un traitement par immunosuppresseurs (Salazopyrine – **Imurel**[®]) peut être indiqué.

Compte tenu du rôle central du TNF α dans la physiopathologie des lésions digestives de la maladie de Crohn, les anti-TNF α jouent un rôle important dans la prise en charge de la MC. L'Infliximab (Rémicade[®]) est indiqué dans la maladie de Crohn active et sévère après échec d'un traitement bien conduit et dans la MC fistulisée, permettant de réelles rémissions.

Dans un certain nombre de cas la **sanction chirurgicale** par résection digestive est indispensable.

Des **conseils diététiques** sont nécessaires aux côtés des traitements médicamenteux permettant d'assurer un apport nutritif adéquat et d'améliorer le confort digestif. Nutrition entérale et parentérale sont parfois nécessaires pour passer un cap.

Comme dans toute maladie chronique la **prise en charge psychologique** est également importante.

Le rôle de la flore digestive endogène saprophyte a permis d'envisager de **nouvelles voies thérapeutiques** qui semblent intéressantes dans la MC :

- l'utilisation d'**antibiotiques** tels que le Métronidazole, la Ciprofloxacine, s'est avérée efficace dans le traitement des poussées légères iléo-coliques ou coliques [32].
- des essais ont été menés avec les **prébiotiques**, éléments alimentaires non digestibles. Ils sont destinés à restaurer une flore intestinale endogène normale par acidification du flux fécal.
- de nouvelles perspectives ont également été envisagées avec les **probiotiques**, micro-organismes non pathogènes ingérés vivants sous la forme de médicaments ou de produits alimentaires.

E - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

Les différents mécanismes entrant en jeu dans la physiopathologie de la tuberculose sont particulièrement complexes. Les données se sont précisées ces dernières années même si de nombreux points restent inconnus, voire contradictoires.

Les caractéristiques cliniques et histologiques présentées par le malade vont dépendre de la virulence du bacille et de l'intensité des mécanismes de défense de l'hôte.

I – INDIVIDU NON VACCINE PAR LE BCG

Nous présenterons ici les réactions immunomoléculaires qui vont pouvoir se dérouler chez **un individu naïf pour le Bacille de Koch (BK), non vacciné par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin)**(Figure 1).

1)Premier contact : adhésion et phagocytose

Le mode de contamination est aérien avec inhalation d'un aérosol de gouttelettes de Pflügge, particules de quelques microns chargées de bactéries pouvant gagner l'alvéole pulmonaire sans être éliminées par le tapis mucociliaire bronchique [33].

Le premier contact va alors avoir lieu entre le bacille de Koch et l'acteur principal, le macrophage alvéolaire.

L'organisme réagit immédiatement pour tenter d'éliminer les micro-organismes présents. Selon la taille de l'inoculum, les capacités de défense de l'hôte, et la virulence du germe, la destruction va pouvoir être plus ou moins complète et entraîner soit la guérison, soit une tuberculose infection (primo-infection tuberculeuse), soit une tuberculose maladie, soit encore la présence latente de mycobactéries dans les macrophages qui pourront se remultiplier même des années plus tard dans des conditions favorisantes.

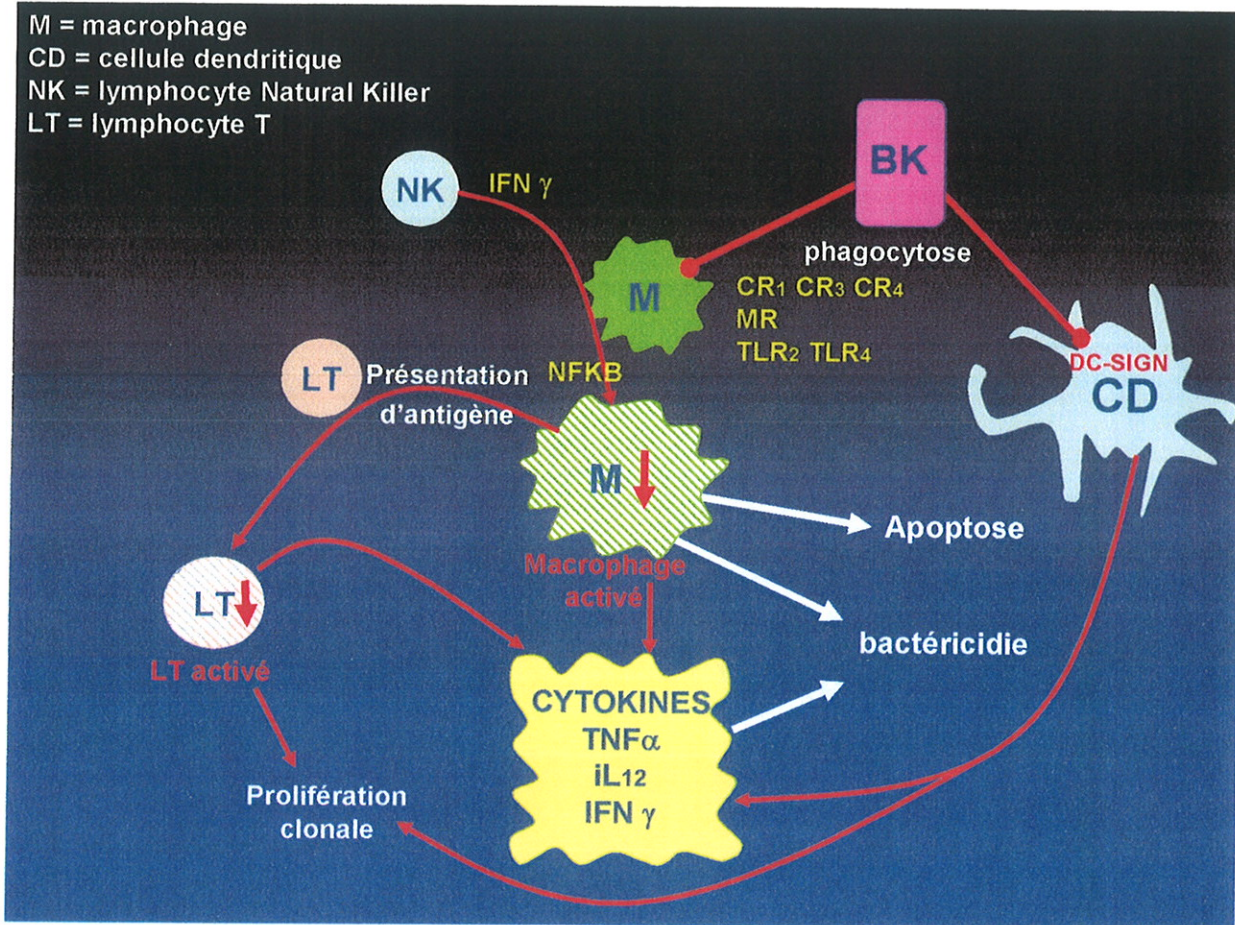


Figure 1 : Physiopathologie de la tuberculose.

Interactions principales entre le macrophage alvéolaire, la cellule dendritique et le lymphocyte T.

L'**adhésion au macrophage** permettant ensuite la phagocytose, va pouvoir se faire par l'intermédiaire des récepteurs macrophagiques du complément, notamment CR₁, CR₃, CR₄, mais aussi du récepteur au mannose (MR). D'autres récepteurs, les Toll Like Receptor (TLR2 et TLR4), plus récemment découverts semblent fondamentaux et vont agir en présence de CD₁₄.

La **phagocytose** des mycobactéries est réalisée essentiellement par le macrophage alvéolaire, mais aussi par les cellules dendritiques.

2) Activation macrophagique

Ce premier contact mycobactérie-macrophage va entraîner l'internalisation des mycobactéries au sein du phagosome et l'activation de la voie de NF (Nuclear Factor) Kappa B (NF_KB), conduisant à l'activation du macrophage. Celle-ci est également favorisée par la présence d'IFN γ très rapidement synthétisé par les lymphocytes Natural Killer (NK) présents initialement au niveau alvéolaire.

Le macrophage activé va acquérir des compétences bactéricides plus grandes :

- par augmentation de son activité métabolique il va y avoir production accrue d'enzymes lysosomiales et de formes actives de l'oxygène.
- par activation de la voie de la NOS2 (Oxyde Nitrique Synthase 2) en présence indispensable de vitamine D₃ et de TNF α .

Ceci va permettre la destruction d'une partie de l'inoculum initial et le relargage dans le milieu intercellulaire de BK survivants qui seront de nouveau phagocytés pour être détruits.

L'activation macrophagique par activation de la voie de NF_KB va aussi pouvoir accélérer les voies apoptotiques macrophagiques détruisant ainsi une partie de l'inoculum bactérien.

L'activation macrophagique favorise le recrutement lymphocytaire T par la synthèse de cytokines (TNF α , IL₁₂, IL₁₀, IFN γ), et de molécules d'adhésion.

Par l'intermédiaire du récepteur $\text{TCR}\alpha\beta$ les lymphocytes T, initialement sur place ou déjà recrutés, vont interagir avec le macrophage activé présentateur d'antigène.

Ce récepteur du lymphocyte T ($\text{TCR}\alpha\beta$), lié au CD_{13} , interagit en association avec l'antigène CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II pour les lymphocytes CD4 et le CMH de classe I pour les lymphocytes CD8 .

Le contact antigénique avec certains lymphocytes T tels que les CD4^+ ou CD8^+ ou $\text{CD4}^-/\text{CD8}^-$ va aussi permettre la synthèse d'enzymes (granulysine et perforine) libérées par exocytose dans le milieu extracellulaire générant la mort des cellules cibles adjacentes aux lymphocytes T.

Après l'interaction entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène, le lymphocyte T devient activé permettant la mise en route de la prolifération clonale lymphocytaire. Il s'agit de la multiplication locale des lymphocytes T qui vont se différencier en différents clones (LT helper, LT cytotoxiques, LT suppresseurs et LT mémoire) en proportions variables selon les antigènes reconnus. Ce mécanisme est indispensable à la lutte contre l'infection, et permet la synthèse de cytokines différentes suivant les lymphocytes.

Au sein des populations de lymphocytes T CD4 et CD8 , des sous populations définies par leur propriété à sécréter des lymphokines particulières ont été distinguées.

C'est ainsi qu'au sein des LT CD4 on distingue d'une part les LT CD4 TH1 qui élaborent le $\text{TNF}\alpha$ et l' IL_2 . Ils jouent un rôle activateur et favorisent la réponse immunitaire protectrice. Les LT CD4 TH2 sécrètent l' IL_4 et l' IL_{10} et auraient un rôle d'inhibition des mécanismes TH1, donc un rôle freinateur dans l'inhibition du processus infectieux. Dans le cas de la tuberculose, la réponse TH1 est prédominante.

3) Rôle des cellules dendritiques

La cellule dendritique dérive de la cellule de Langerhans. Issue de la moelle osseuse, la cellule de Langerhans se comporte comme un monocyte (ces deux cellules dérivent probablement de la même lignée). Elle passe dans le sang, puis

s'établit dans l'épiderme. Elle se caractérise par la présence d'expansions cytoplasmiques. C'est une cellule présentatrice d'antigène. Après stimulation antigénique, elle quitte l'épiderme pour aller vers les ganglions lymphatiques mais aussi le sang et les autres tissus (dont l'alvéole pulmonaire) où elle se transforme en cellule dendritique.

Les cellules dendritiques présentes au niveau du tissu pulmonaire sont donc capables de phagocyter les mycobactéries et vont jouer un rôle aux côtés des macrophages.

Les bactéries vont se lier aux cellules dendritiques par l'intermédiaire du récepteur DC-SIGN (Dendritic Cell SIGN) qui reconnaît spécifiquement la structure Mannose de Lipoarabinomane (Man LAM) des mycobactéries du groupe tuberculosis [34].

L'activation des cellules dendritiques va se faire via les Toll Like Receptor favorisant :

- la migration de certaines cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes. Ainsi les mycobactéries vivantes sont véhiculées vers le ganglion primaire drainant le territoire infecté. La majorité des réactions immunitaires auront lieu à ce niveau.
- la synthèse de cytokines inflammatoires ($TNF\alpha$, IL_{12}) stimulant la prolifération de lymphocytes naïfs.
- la présentation d'antigènes aux lymphocytes T entraînant l'activation lymphocytaire et la poursuite de la réaction immunitaire.

4) Phénomène de tolérance macrophagique

Dans certaines circonstances les mycobactéries une fois dans le phagosome, sont capables de se multiplier en toute tolérance du macrophage.

Les conditions locales créées par la présence des bactéries au sein du phagosome (absence d'acidification par inhibition de la pompe à protons, synthèse de NH_4^+) et la présence d'une protéine TACO (Tryptophan Aspartate-Containing coat) sur le versant cellulaire du phagosome, vont inhiber la fusion phago-lysosomiale

et permettre ainsi la croissance bactérienne. Le lipoarabinomanane (LAM), élément de structure pariétale particulier aux mycobactéries du complexe de la tuberculose, joue un rôle dans l'inhibition de cette fusion phagolysosomiale.

La multiplication bactérienne va se faire jusqu'à destruction du phagosome par des enzymes lytiques produites par les mycobactéries, permettant la poursuite de la multiplication bactérienne en intracellulaire jusqu'à destruction de la cellule facilitant la dissémination des bactéries, localement et éventuellement à distance.

Ce phénomène d'inhibition de la fusion phagolysosomiale n'existe pas dans les cellules dendritiques.

5) Le granulome

Ainsi, par toutes ces réactions s'est formé sur le site initial de l'infection un granulome avec présence de cellules géantocellulaires et d'une nécrose caséuse [35].

Du centre vers la périphérie, on retrouve :

- le caséum solide : la présence extracellulaire de $TNF\alpha$ favorise la nécrose tissulaire et la destruction des macrophages, dont les produits de dégradation constituent le caséum solide. Ce caséum est un milieu anaérobie hostile à la multiplication bacillaire (le développement du BK nécessite de l'oxygène).
- les macrophages en couronne, plus ou moins activés et nécrosés, voire apoptotiques avec présence intracellulaire de Bacilles Acido-Alcool Résistants (BAAR) (photos 1, 2, 3), les Natural Killer (NK) mêlés aux macrophages et entourés de cellules épithélioïdes.
- les cellules de Langhans formées soit de macrophages ayant fusionné, soit après division nucléaire sans cytodierèse (cellules géantes multinucléées).
- la couronne adjacente est formée des lymphocytes T, des cellules dendritiques, et de fibroblastes globuleux.

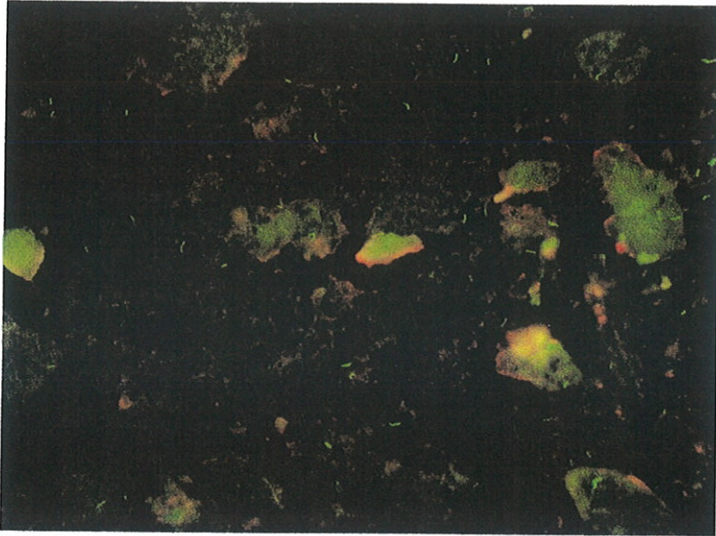


Photo n° 1 : examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration à l'auramine (grossissement X 400). Présence de bacilles colorés en jaune fluorescent (BAAR)
Source : C. Martin. Laboratoire de Bactériologie – CHU Limoges

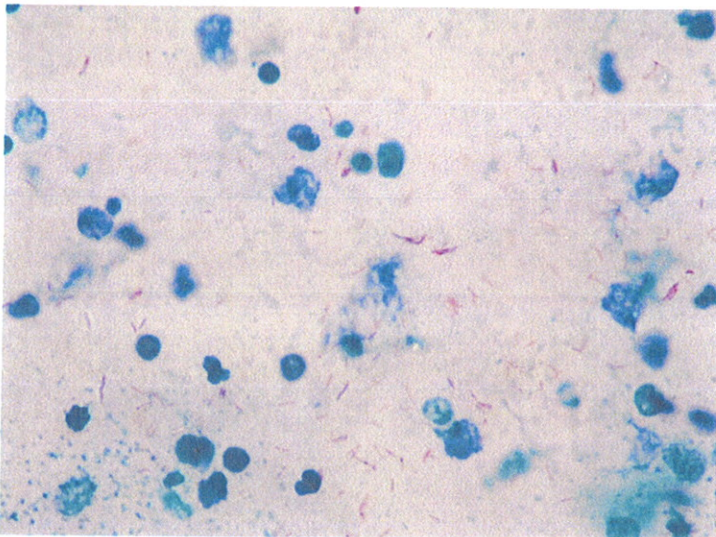


Photo n° 2 : examen direct d'un frottis réalisé à partir d'une expectoration après coloration de Ziehl-Neelsen (grossissement X 1000). Présence de bacilles colorés en rose (BAAR).
Source : C. Martin. Laboratoire de Bactériologie – CHU Limoges

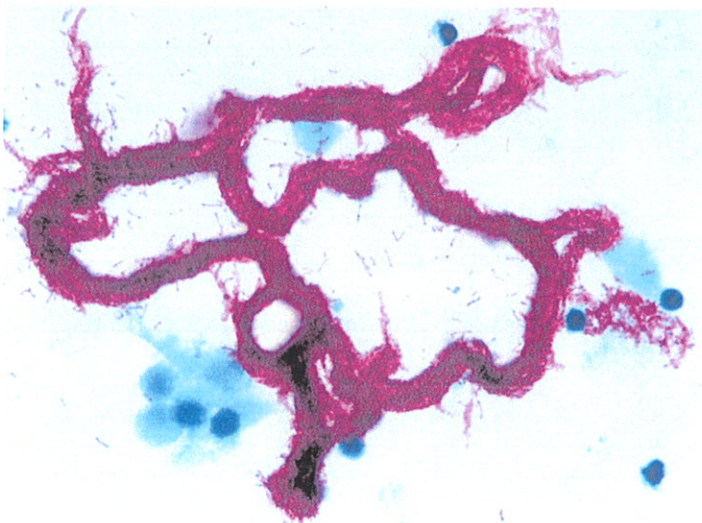


Photo n° 3 : examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen d'une culture de *M. tuberculosis* en milieu liquide (grossissement X 1000). Présence de bacilles groupés en cordes ».
Source : C. Martin. Laboratoire de Bactériologie – CHU Limoges.

Toute cette chaîne de réaction permet dans la majorité des cas la destruction complète des mycobactéries, avec disparition progressive du granulome initialement formé et induction d'une réaction immunitaire durable.

Parfois si la mise en place de la réaction immunitaire adaptative est tardive, il peut exister un ramollissement de la nécrose caséuse favorable à la croissance des mycobactéries, avec nécrose tissulaire adjacente et possibilité de dissémination de la maladie vers d'autres organes. La nécrose s'étend alors de proche en proche. Elle intéresse les bronches et les vaisseaux. Lors de l'ouverture dans une bronche, la lésion nécrotique se vide dans l'arbre bronchique. Il se forme alors une cavité : la caverne tuberculeuse. L'écoulement du caséum par voie bronchique permet lorsque le malade tousse, d'éliminer des bacilles dans un aérosol et de favoriser la diffusion de l'infection.

II - CHEZ UN INDIVIDU VACCINE PAR LE BCG

On sait que le BCG a surtout un impact de protection sur les formes graves tuberculeuses de l'enfant (méningite et miliaire).

Le BCG va permettre une réaction immunitaire avec activation lymphocytaire de cinétique beaucoup plus rapide que chez un individu naïf luttant ainsi contre la dissémination de l'infection.

III – CONCLUSION

La physiopathologie de la tuberculose reste complexe. Les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T sont les acteurs principaux de cette réaction immunitaire cellulaire.

L'étude de ces mécanismes fait apparaître le rôle prépondérant des cytokines dont le TNF α dans la lutte anti-infectieuse. On comprend ainsi mieux qu'une molécule bloquant les effets du TNF α puisse gêner le développement d'une réaction immunitaire complète et efficace dans le cas d'une tuberculose.

F - LA LEGIONELLOSE

I – GENERALITES

La légionellose est une maladie infectieuse bactérienne liée à *Legionella pneumophila* (le sérotype 1 étant le plus souvent en cause).

Cette pathologie est connue depuis 1976, après une épidémie survenue chez des combattants de l'American Legion en congrès à Philadelphie.

Il s'agit d'une **bactérie gram négatif**, à développement **intracellulaire** facultatif, ubiquiste, hydrotellurique. Elle peut se multiplier dans des protozoaires libres de l'environnement (amibes) avec lesquels elle vit en symbiose. Une vigilance toute particulière doit être apportée à l'entretien des réseaux d'eau, surtout dans les collectivités, des systèmes de climatisation, des tours aérorefrigérantes [36].

La **transmission** est aérienne, et survient surtout chez des **individus fragilisés** : tabagisme, alcoolisme, diabète, immunodéprimés (cancers, hémopathies, traitements immunosuppresseurs dont les anti-TNF α), patients atteints d'affections respiratoires et/ou cardiovasculaires.

II – PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement de la légionellose induit une réaction inflammatoire initialement non spécifique, avec des particularités communes aux autres micro-organismes à développement intracellulaire. Cependant, tous les phénomènes moléculaires, et notamment l'induction de synthèse de certaines cytokines ne sont pas connus pour l'heure [37].

Comme toute bactérie à développement intracellulaire, les légionelles vont pénétrer dans les macrophages pour se multiplier, et guérir d'une telle infection

signifie qu'il y a eu activation macrophagique pour lutter contre la réplication intra-cellulaire de ce pathogène.

1) Phase précoce (Figure 2)

A la phase précoce de l'infection, la multiplication bactérienne est rapide, et la réaction inflammatoire aiguë. Les légionelles vont être phagocytées par les macrophages, après reconnaissance de certains antigènes bactériens possédant une activité immunostimulante.

Comme toutes les bactéries à gram négatif (BGN), le lipopolysaccharide (LPS) a un rôle pyrogène, cependant moins important que pour les autres BGN, et un rôle stimulant de la production macrophagique de $TNF\alpha$. Flagelle et fimbriae ont également un rôle dans la synthèse de nombreuses cytokines (IL1, GM-CSF [Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor]). La HSP (Heat Shock Protein) était connue jusqu'à présent pour être intrabactérienne, mais depuis peu on sait que sa position peut aussi être extra-bactérienne et ainsi faire synthétiser des cytokines par les macrophages après activation macrophagique (IL1, IL6, $TNF\alpha$, GM CSF notamment). La HSP pourrait également participer à d'éventuelles réactions auto-immunes.

Les lymphocytes Natural Killer (NK) ont aussi un rôle phagocytaire important. Ils produisent de l' $IFN\gamma$, favorisant l'activation macrophagique, et sont également capables de tuer les macrophages infectés par *L. pneumophila*.

Le $TNF\alpha$ a donc un rôle important dans la lutte anti-infectieuse aux côtés des autres cytokines. Il est produit essentiellement par les macrophages, augmentant leurs capacités de bactéricidie, et luttant ainsi contre l'infection intracellulaire. Il est également capable d'augmenter l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles [38].

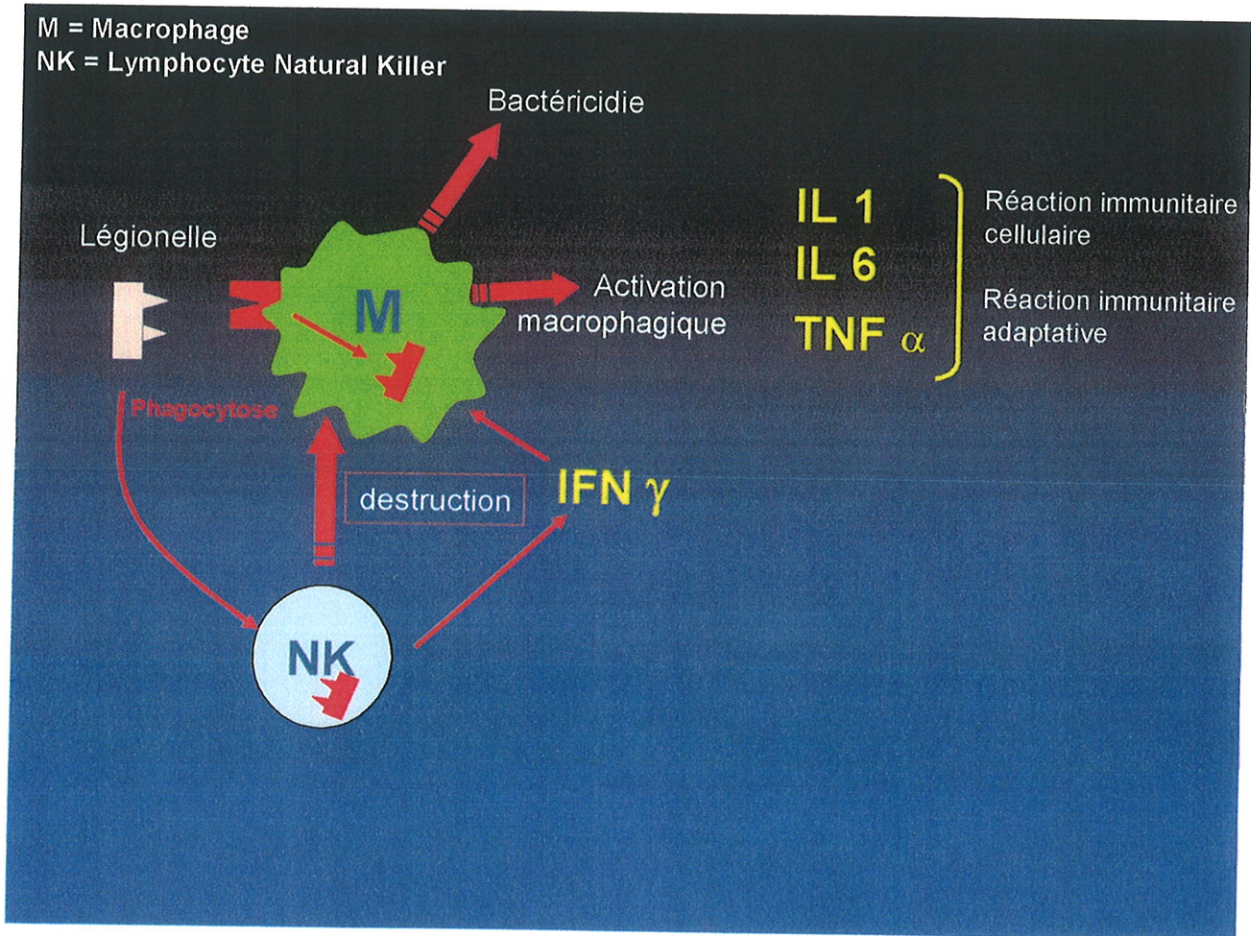


Figure 2 : Physiopathologie de la légionellose.

2) Réponse immunitaire adaptative

Après la phase précoce, dans les 2-3 jours qui suivent, il existe une diminution de la réaction inflammatoire non spécifique avec mise en place de l'immunité adaptative. Le recrutement des lymphocytes T peut avoir lieu avec activation lymphocytaire et déclenchement de la réaction immunitaire cellulaire spécifique.

L'importance de la réponse humorale aux antigènes de *L. pneumophila* est mal évaluée, le rôle immuno-pathologique des anticorps n'est pas clair.

III – AU TOTAL

Même si toutes les bases physiopathologiques ne sont pas connues, les mécanismes de lutte anti-infectieuse pour *L. pneumophila* sont assez semblables à ceux de tous les micro-organismes à développement intra-cellulaire. Ils reposent, après phagocytose, sur l'activation macrophagique avec synthèse de nombreuses cytokines dont le TNF α . Ceci permet de mieux comprendre pourquoi les traitements anti-TNF α peuvent faciliter la survenue d'une légionellose en diminuant la réaction inflammatoire spontanée, favorisant ainsi le développement des bactéries.

G - LE TNF α

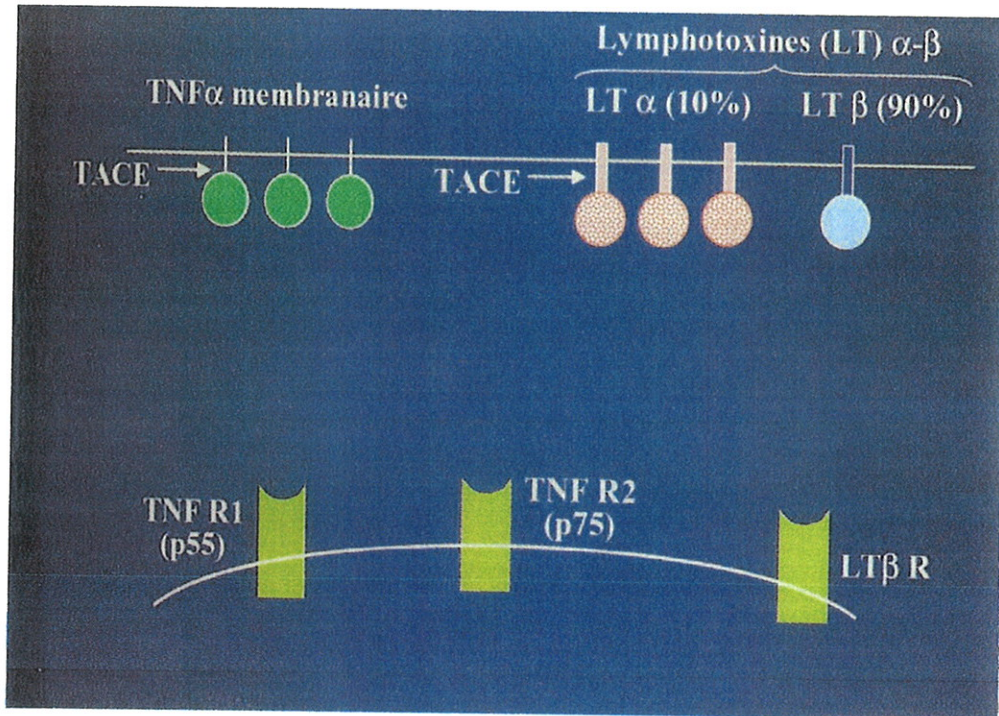
I – GENERALITES

Le TNF α est une cytokine appartenant à la famille des Tumor Necrosis Factor (TNF). C'est une cytokine ayant un rôle central et précoce dans la réaction immunitaire et dans la régulation du processus inflammatoire d'origine infectieuse ou non.

Dans le cas des maladies infectieuses, un des rôles essentiels est de faciliter la communication intercellulaire de manière à lutter contre le processus infectieux. On peut ainsi facilement comprendre pourquoi les traitements utilisant l'inhibition du TNF α sont associés parfois au développement d'infections banales ou opportunistes.

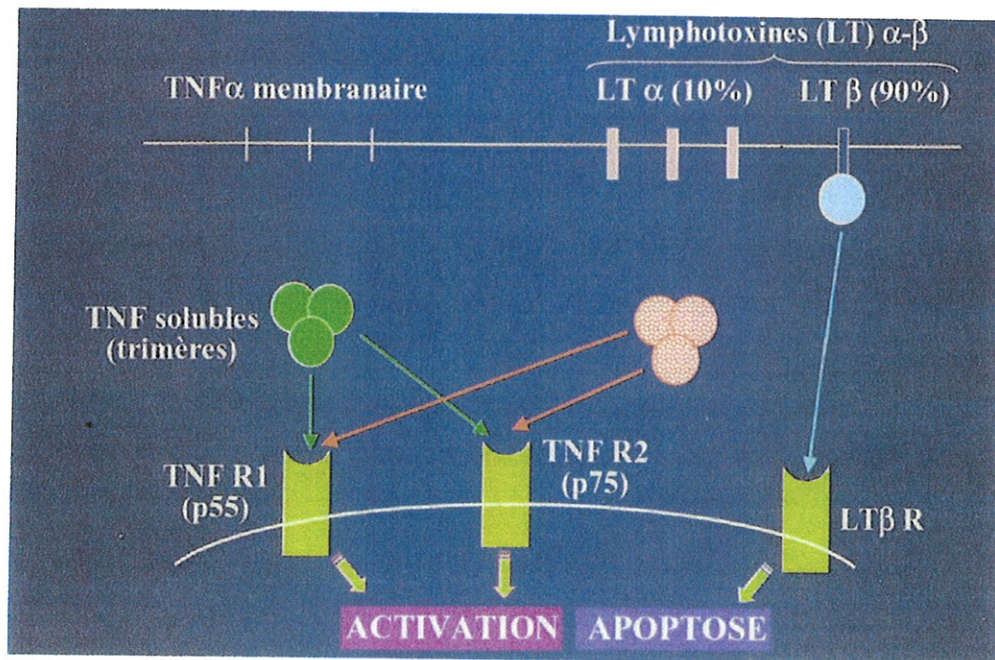
II – BIOLOGIE DU TNF α [39]

La famille des TNF (ou cachectines) comprend le TNF α et les lymphotoxines qui partagent avec le TNF α des récepteurs communs de type 1 et 2 (TNFR1 et TNFR2). Certaines lymphotoxines (LT β) ont cependant des récepteurs qui leur sont propres (Figure 3).



D'après J.Sibilia

Figure 3 : Production du TNFα par la cellule, exprimé à la membrane cellulaire ; il est clivé par la TACE et se regroupe sous forme de trimère. TACE :TNF Convertase Enzyme



D'après J.Sibilia

Figure 4 : Le TNFα membranaire regroupé sous forme de trimère rejoint ses récepteurs cellulaires de type 1 et 2.

Le TNF α est produit par la cellule, essentiellement le macrophage ou le lymphocyte T (recruté par les macrophages ou activé par une stimulation antigénique). Il est exprimé sur le versant extracellulaire de la membrane cellulaire.

Le TNF α membranaire peut être clivé par une métalloprotéinase, la TACE (TNF Convertase Enzyme), libérant le TNF α qui se regroupe en trimère à l'extérieur de la cellule pouvant alors rejoindre des récepteurs cellulaires de type 1 (TNFR1 ou p55 : poids moléculaire de 55 Kda) ou de type 2 (TNFR2 ou p75 : poids moléculaire de 75 Kda) [40 - 41](Figure 4). Il existe des formes solubles de récepteurs qui une fois libérés dans la circulation captent le TNF α et agissent comme des inhibiteurs naturels [7].

1) Régulation de la synthèse (Figure 5)

La régulation de la biologie du TNF α va pouvoir se faire au niveau de 4 étapes différentes :

- à l'étape transcriptionnelle de sa production (la transcription est le passage de l'ADN à l'ARN messenger)
- à la phase post transcriptionnelle
- au moment de la libération du TNF α membranaire
- lors de l'action cellulaire du TNF α .

Ces 4 phases permettent de mieux comprendre les axes de recherches thérapeutiques visant à moduler la balance du TNF α , différentes molécules pouvant inhiber chacune des 4 étapes décrites.

La régulation transcriptionnelle va avoir lieu au moment de la stimulation d' un récepteur cellulaire induisant la synthèse de TNF α . Ces stimuli peuvent être le Lypopolysaccharide (LPS) bactérien, des complexes immuns circulants, le TNF α circulant lui-même et des molécules de costimulation comme le CD40 Ligand. Cette stimulation va ainsi permettre la transcription de l'ADN du TNF α

en ARN messager par des mécanismes de communication intracellulaire faisant intervenir la voie de NF κ B.

La régulation post-transcriptionnelle correspond à la régulation de la synthèse de l'ARN messager. Elle a lieu au niveau cellulaire. Cette phase fait intervenir une petite séquence de l'ARN messager du TNF α appelée AURE. Physiologiquement, par fixation de protéines régulatrices appelées « silencer », cette séquence a un rôle de blocage de la production du TNF α , en empêchant la transcription de l'ARN en protéine. Cette séquence est présente sur l'ARN messager de nombreuses cytokines. Ceci est mis en évidence chez des souris dépourvues de la séquence AURE qui vont synthétiser de grandes quantités de TNF α pouvant induire des polyarthrites et des maladies de Crohn.

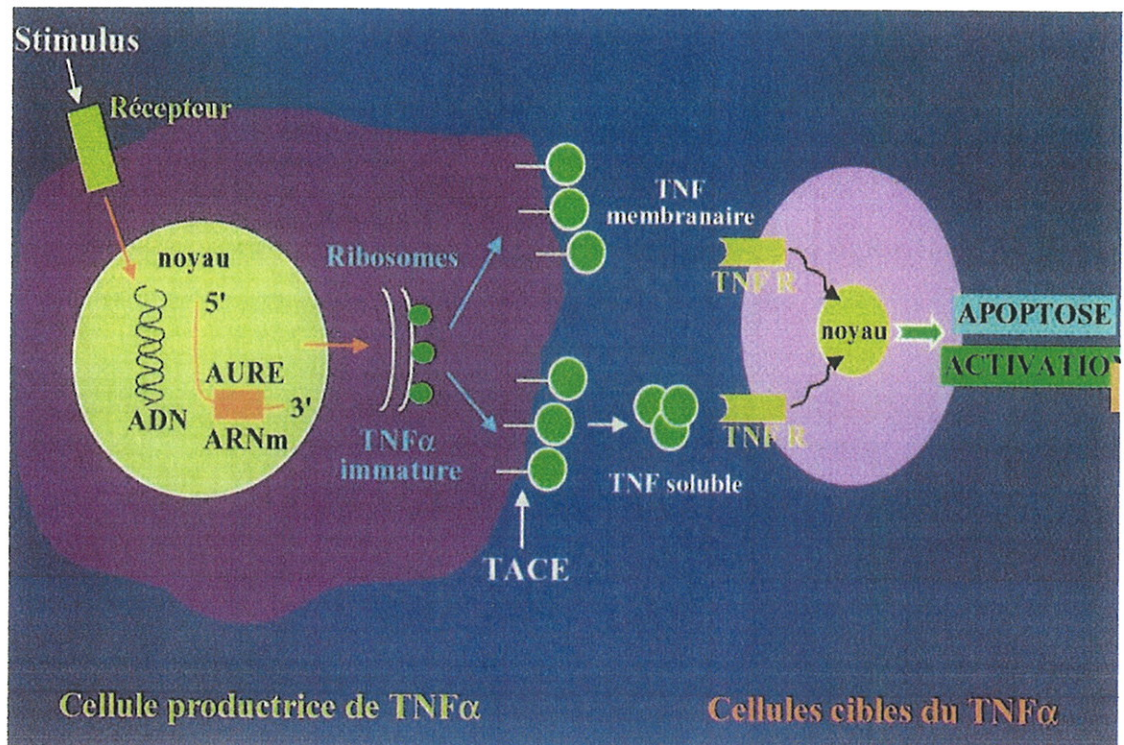
La libération du TNF α membranaire

Le TNF α immature exprimé à la surface cellulaire va pouvoir être libéré dans le milieu extracellulaire par l'action d'une métalloprotéinase, la TACE (TNF Convertase Enzyme).

L'action cellulaire du TNF α

Le TNF α soluble va pouvoir venir se lier sur ses récepteurs au niveau de la cellule réceptrice. La fixation sur les récepteurs de type 1 TNFR1 (p 55) activerait plutôt la voie apoptotique tandis que l'activation des récepteurs de type 2 TNFR2 (p 75) favoriserait plutôt l'activation génique par la voie de NF κ B.

C'est au niveau de ces deux dernières étapes que les anti- TNF α vont pouvoir agir en bloquant le TNF α membranaire et/ou soluble.



D'après J.Sibilia

Figure 5 : Les 4 étapes de la régulation de la biologie du TNF α

2) Effets biologiques du TNF α

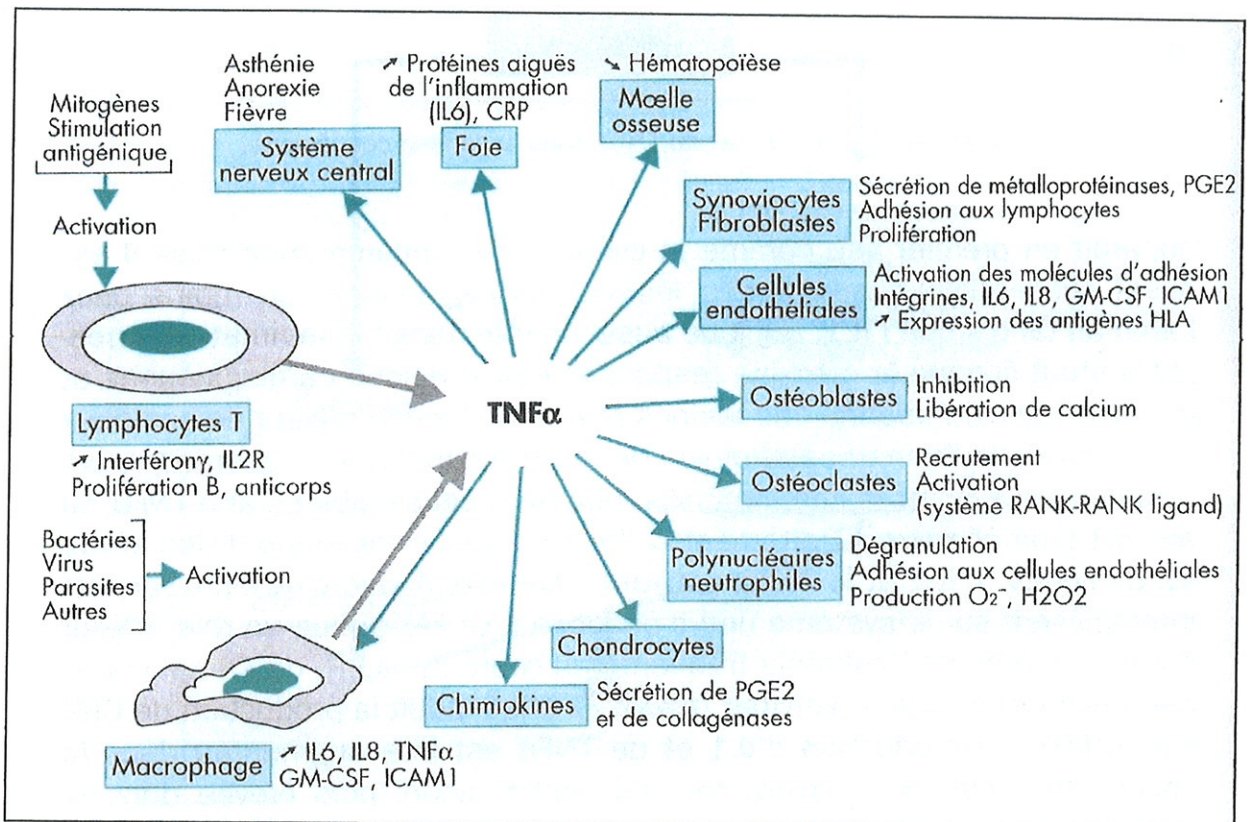
Le TNF α va pouvoir agir à différents niveaux en se fixant sur ses récepteurs spécifiques (Figure 6) [6].

Les effets observés sont :

- effet vasculaire par action procoagulante et stimulation de l'angiogénèse.
- effet sur les médiateurs solubles : le TNF α induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, l'IL6, le GM-CSF et l'IL8. TNF α et IL1 sont synergiques. L'inhibition du TNF α induit l'inhibition de l'IL1 tandis que l'inhibition de l'IL1 ne diminue pas la synthèse du TNF α . Il induit également la synthèse d'autres médiateurs non spécifiques comme les prostaglandines E2, les leucotriènes, le Platelet Activating Factor (PAF), l'oxyde nitrique, les ions O_2^- , l' H_2O_2 .
- effet cellulaire : le TNF α permet l'activation des lymphocytes, des macrophages, des polynucléaires neutrophiles. Il augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales. Il induit

la prolifération des synoviocytes, des fibroblastes présents dans le pannus rhumatoïde et favorise la libération d'enzymes protéolytiques, les métalloprotéases responsables de la destruction osseuse et cartilagineuse, notamment par les synoviocytes.

- effet sur l'apoptose : le $TNF\alpha$ est capable d'induire l'apoptose
- effets généraux : fièvre, cachexie, douleur, asthénie



D'après J. Sany

Figure 6 : Effets biologiques du $TNF\alpha$.

III – EN CONCLUSION :

Le $TNF\alpha$ est une cytokine ayant un rôle central dans les pathologies inflammatoires d'origine infectieuse ou non, ou dans les pathologies auto-immunes. Le macrophage est la cellule synthétisant l'essentiel du $TNF\alpha$ en réponse à différents stimuli. La quantité de $TNF\alpha$ produite par l'organisme repose sur un équilibre qui peut être favorable à l'individu par augmentation

de synthèse dans les processus de lutte anti-infectieuse ou délétère dans les maladies inflammatoires telles que la PR.

En connaissant mieux la biologie du $\text{TNF}\alpha$, des thérapeutiques efficaces anti- $\text{TNF}\alpha$ ont pu être mises au point, essentiellement les anticorps anti- $\text{TNF}\alpha$ utilisés principalement dans le traitement de la PR, de la SPA et de la maladie de Crohn.

H - ANTI-TNF α

I – GENERALITES

Il a été maintenant démontré que les antagonistes du TNF α sont efficaces et même ont révolutionné le traitement de fond de pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite chronique juvénile, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn. Le TNF α a un rôle central dans la physiopathologie de toutes ces maladies. Ces molécules ont également été essayées dans de nombreuses maladies auto-immunes systémiques (hors AMM).

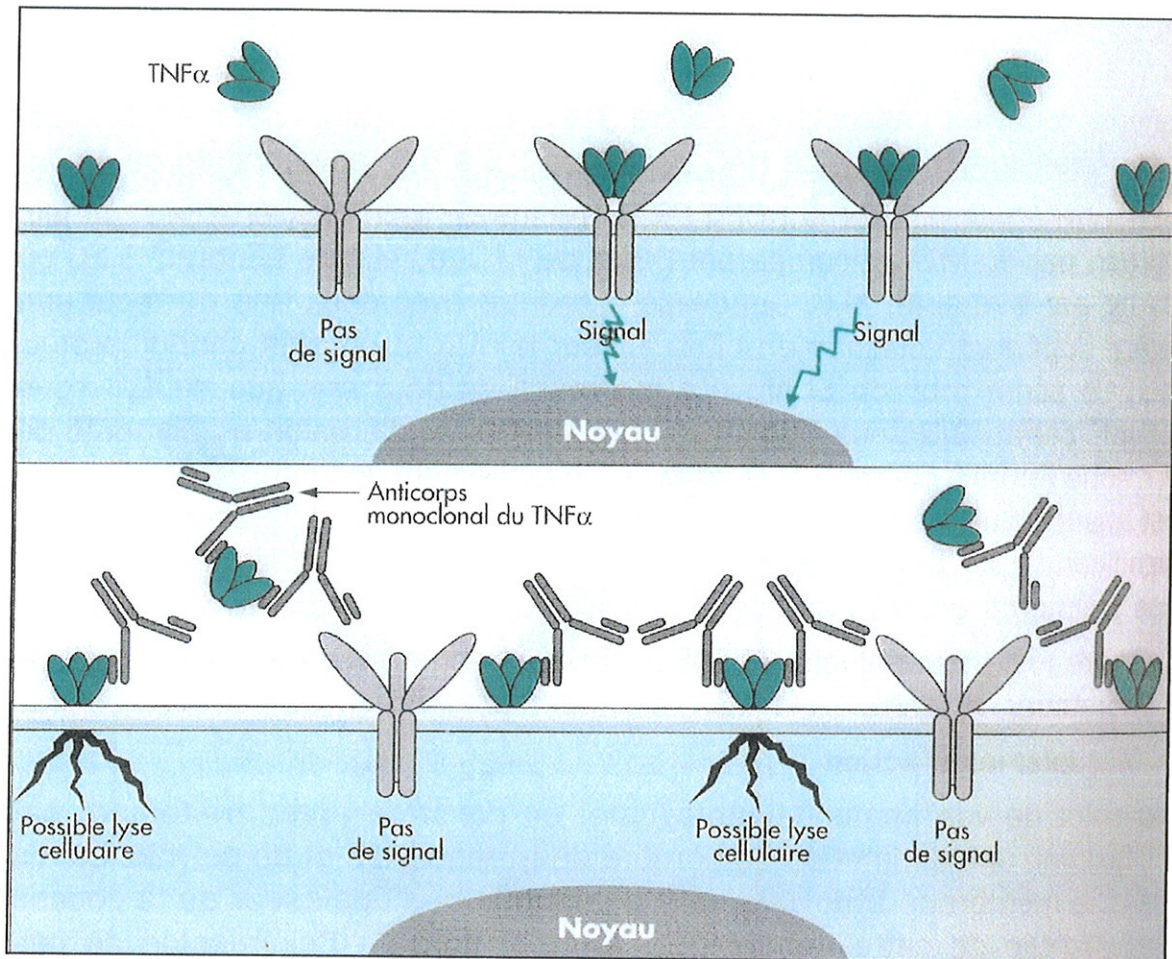
Actuellement, 3 molécules sont disponibles : Infliximab, Adalimumab et Etanercept. Une nouvelle molécule est en cours de développement, le Rituximab.

II – INFLIXIMAB (REMICADE[®])

1) description et pharmacologie

L'Infliximab (Rémicade[®]) est un anticorps chimérique murin et humain (IgG1 Kappa) se fixant spécifiquement sur le TNF α membranaire ou circulant. Il n'interfère pas avec les récepteurs membranaires du TNF α (TNFR1 et TNFR2). La fixation de l'anticorps sur le TNF α membranaire non clivé peut entraîner la lyse de la cellule (Figure 7).

Sa durée de vie est de 10 jours avec persistance dans l'organisme 4 à 6 mois.



D'après J.Sany

Figure 7 : mécanisme d'action de l'Infliximab (Rémicade®).

En haut : interaction du TNF α trimérique avec ses récepteurs membranaires entraînant l'activation cellulaire.

En bas : fixation de l'Infliximab sur le TNF α circulant ou membranaire.

2) mode d'administration

La délivrance du Rémicade® n'est qu'hospitalière et cette molécule ne s'administre qu'en hospitalisation par voie intra-veineuse d'au moins 2 heures.

3) indications actuelles, posologies [42]

Les indications actuelles dictées par l'AMM sont :

- **la polyarthrite rhumatoïde active et sévère**, lorsque la réponse aux traitements de fond dont le méthotrexate a été inappropriée, et **la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive non traitée auparavant** par le méthotrexate et autres traitements de fond.

La posologie est alors de 3 mg/kg. Après un traitement d'attaque de 6 semaines qui comporte 3 perfusions à S0, S2, S6, un traitement d'entretien est nécessaire toutes les 8 semaines, dont la durée n'est actuellement pas déterminée. L'efficacité du Rémicade® va être évaluée sur la stabilisation des signes cliniques et des lésions radiologiques et sur l'amélioration de la qualité de vie.

- **la spondylarthrite ankylosante** avec signes axiaux et marqueurs sérologiques d'inflammation élevés n'ayant pas répondu de manière adéquate au traitement conventionnel.

La posologie recommandée est de 5 mg/kg, avec une administration le premier jour, à la deuxième puis à la sixième semaine puis toutes les 6 à 8 semaines.

- **le rhumatisme psoriasique** en association avec le méthotrexate chez les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate au traitement de fond. La posologie et le rythme d'administration sont identiques à ceux de la spondylarthrite ankylosante.

- **la maladie de Crohn active et sévère** chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, et dans la **maladie de Crohn fistulisée** chez des patients n'ayant pas répondu malgré un traitement adapté et bien conduit. La posologie est alors de 5 mg/kg avec une administration le premier jour, puis deux et six semaines plus tard.

Pour la maladie de Crohn et la PR, si les signes et les symptômes de la maladie réapparaissent, l'Infliximab peut être réadministré dans les 16 semaines suivant

la dernière perfusion. Au delà, il a été observé lors de la réadministration, un nombre significatif de réaction d'hypersensibilité retardée, et toute prescription au delà de ce délai n'est pas recommandée.

4) contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser l'Infliximab chez :

- les patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères (sepsis, abcès et infections opportunistes).
- les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (stade III, IV de la NYHA (New York Heart Association)).
- les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'Infliximab ou à l'un des excipients.

5) effets indésirables

a) infectieux

Les patients, notamment ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde, sont prédisposés aux infections, du fait des perturbations immunitaires liées à leur maladie, de traitements immunosuppresseurs surajoutés, ou de comorbidités associées.

L'utilisation de ces thérapeutiques nécessite une vigilance toute particulière vis-à-vis de la survenue d'infections « banales » (les sites les plus fréquemment atteints étant les voies urinaires ou respiratoires et la peau) ou opportunistes avec une attention spéciale pour la survenue de tuberculose.

Après la commercialisation du Rémicade® en France en 2000, les premières études, dont l'étude ATTRACT (Anti TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomittant Therapy) [43 - 44] réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, révélaient l'apparition de certaines infections, mais dans des proportions identiques au groupe contrôle.

Depuis, de nombreuses études menées dans les différentes indications du Rémicade[®] ont mis en évidence une augmentation significative du risque infectieux.

C'est pourquoi les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections avant, pendant, et après le traitement par Rémicade[®].

Cas particulier de la tuberculose

Le TNF α joue un rôle central dans les mécanismes de défense contre les mycobactéries en favorisant la phagocytose, la bactéricidie, et l'activation du macrophage à la base de la réaction immunitaire. Il permet également la formation du granulome, séquestrant les mycobactéries dans un environnement hostile à leur multiplication et limitant leur dissémination.

Chez des patients traités par Infliximab, des formes évolutives pulmonaires ou extra-pulmonaires de tuberculose, ont été observées avec dans certains cas une dissémination menant au décès.

Depuis 2002, des recommandations ont été élaborées en France par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé), guidant le dépistage des patients à risque et la prise en charge des tuberculoses survenant sous Rémicade[®] (Cf. annexe 4)[45]. Dans d'autres pays, des instituts officiels de veille sanitaire ont élaboré des recommandations : FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis [46], BIOBADASER (Base de Datos de Productos Biologicos de la Sociedad Española de Reumatologia) en Espagne [47].

Actuellement avant de débuter un traitement par Rémicade[®], il y a lieu de réaliser un interrogatoire médical détaillé à la recherche d'antécédents personnels de tuberculose, traitée (si oui comment et combien de temps) ou non, de contact avec un patient tuberculeux, d'antécédent de vaccination par le BCG, d'intradermoréaction (IDR) antérieure.

Il faut également préciser les antécédents de traitements immunosuppresseurs.

Une radiographie de thorax et une IDR seront systématiquement réalisées.

En fonction de tous ces éléments, le traitement par Rémicade[®] sera instauré ou différé. Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un

médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, amaigrissement, sueurs, fièvre) apparaissaient pendant ou après le traitement par Rémicade[®].

Un groupe multidisciplinaire français intitulé le groupe RATIO (Recherche sur les Anti-TNF α et les Infections Opportunistes) [48] a été constitué en 2001 sous l'égide des sociétés savantes de Rhumatologie, de Gastro-entérologie, de Pathologie Infectieuse et de Médecine Interne, pour étudier le risque de survenue d'infection opportunistes, d'infections bactériennes graves et de lymphome chez les patients traités par anti-TNF α [49].

Il permet un recueil actuel des infections et lymphomes constatés sur le territoire français par les cliniciens.

Nous rediscuterons dans la dernière partie des premiers résultats disponibles par ce registre.

b) autres effets indésirables

Des réactions aiguës liées à la perfusion dont des réactions anaphylactiques ont pu être observées, nécessitant dans un certain nombre de cas une injection intra-veineuse de corticoïdes.

Des anticorps anti Infliximab peuvent se développer, augmentant le risque de survenue de réactions liées à la perfusion. L'administration concomitante de méthotrexate permettrait de diminuer leur fréquence d'apparition.

Des réactions d'hypersensibilité retardée peuvent être observées chez des patients ayant interrompu le traitement par Infliximab pendant 2 à 4 ans (myalgies, arthralgies, fièvre, rash cutané). C'est pourquoi les recommandations actuelles déconseillent un traitement intermittent différent de celui préconisé.

Des effets **généraux ou locaux** ont également été décrits : céphalées, bouffées de chaleur, asthénie, rash, prurit, urticaire, nausées, diarrhée.

La formation d'**anticorps antinucléaires** et anti DNA natif est possible, responsable de cas de lupus induits et d'accidents thrombo-emboliques par la présence d'anticorps anti-cardiolipides.

Son rôle dans l'aggravation de **pathologies du système nerveux central** et notamment de la sclérose en plaques est suspecté, son utilisation est alors déconseillée.

c) cas particuliers des lymphomes et des tumeurs solides

Depuis la commercialisation en France en 2000 (1998 aux Etas-Unis), 700 000 patients ont actuellement été traités à travers le monde. Même si à ce jour le risque d'apparition de syndrome lymphoprolifératif ou de tumeurs solides ne semble pas augmenté, il est important de poursuivre la surveillance. Il s'agit d'ailleurs d'un des objectifs défini par le groupe RATIO. Ces études devront être très prolongées car nous n'avons actuellement aucun recul sur l'utilisation prolongée de cette molécule, en terme de dizaines d'années.

III – ADALIMUMAB (HUMIRA®)

1) Description et pharmacologie

L'Adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1, spécifique du TNF α . Il va agir en se fixant sur le TNF α circulant ou membranaire, sans interaction directe avec les récepteurs TNFR $_1$ et TNFR $_2$. L'Adalimumab forme avec le TNF α des complexes trimériques stables rapidement et efficacement éliminés par l'organisme.

2) Indications [50]

Depuis septembre 2003 en France, Humira® est indiqué pour le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active** de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond dont le méthotrexate est inadéquate. Pour une meilleure efficacité, l'Adalimumab est administré en association au méthotrexate. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Chez les patients traités, Humira® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

3) Mode d'administration et posologie

Après une délivrance initiale hospitalière, l'administration ambulatoire se fait par voie sous-cutanée à la posologie de 40 mg tous les 15 jours.

Sa demie vie moyenne est de 2 semaines.

4) Contre-indications

Il est contre-indiqué d'utiliser l'Adalimumab en cas d'allergie au principe actif ou à l'un de ses excipients, en cas de tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes, en cas d'insuffisance cardiaque (stade III/IV de la NHYA).

5) Effets indésirables

Comme pour l'Infliximab, des précautions particulières doivent être prises avant l'instauration d'un traitement par Humira® afin de dépister **infections** ou **tuberculose**.

En effet, des cas de tuberculose ou d'infections opportunistes ont pu être observés chez des patients traités par Humira®. Il sera donc important de rester attentif pendant et après l'arrêt du traitement, et d'informer les patients des signes évocateurs de tuberculose.

L'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de signes radiologiques a pu être notée dans des **pathologies démyélinisantes**, rendant l'utilisation de l'Adalimumab très prudente chez des patients atteints d'une maladie démyélinisante préexistante du système nerveux central.

La formation **d'anticorps de type lupique** a également été signalée mais réversible à l'arrêt du traitement.

Des **réactions au point d'injection** sont fréquentes, de même que prurit, céphalées, sensations vertigineuses.

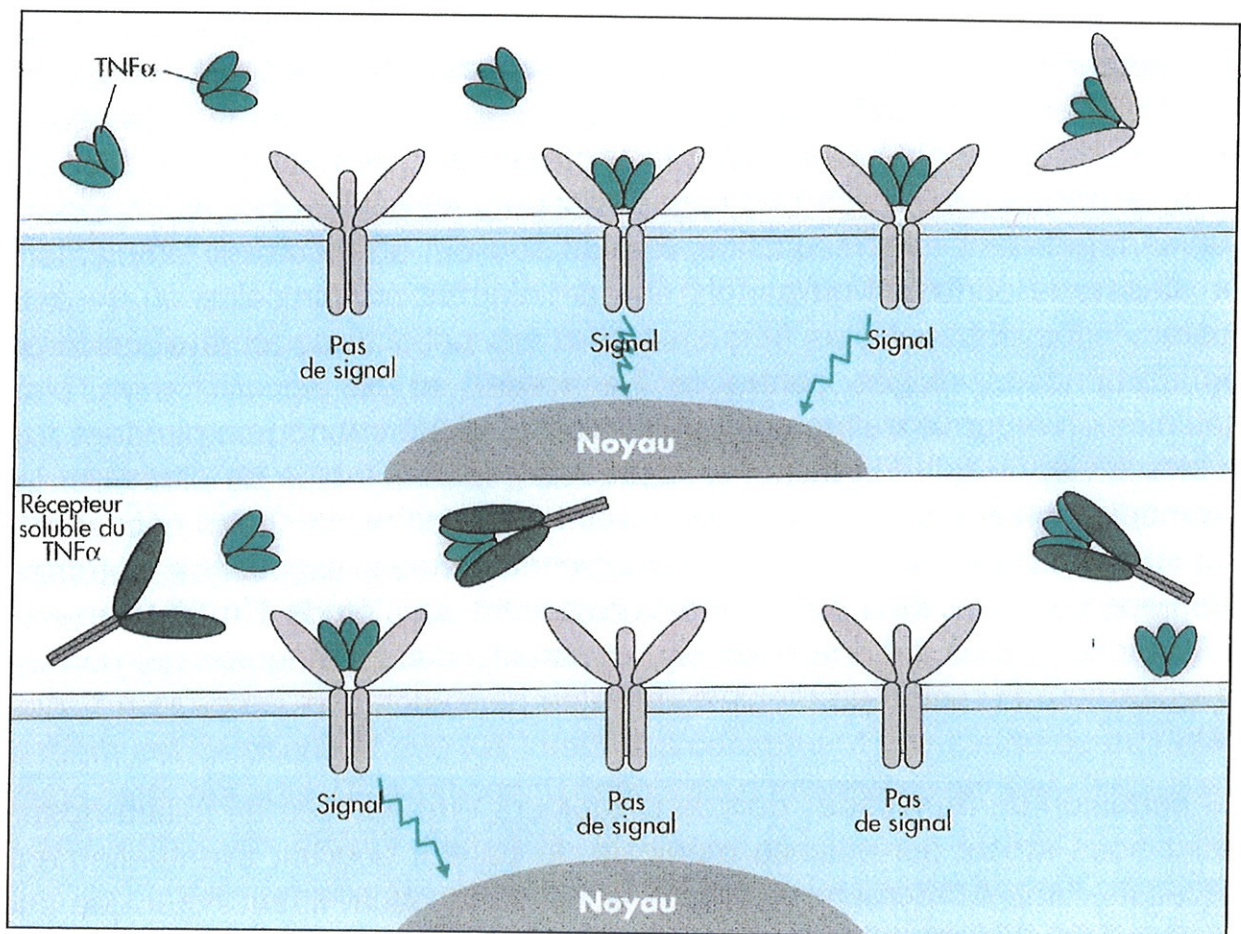
Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des risques de survenue de **lymphomes** ou de **tumeurs solides** chez les patients traités par Adalimumab par rapport à une population témoin.

IV – ETANERCEPT (ENBREL®)

1) description et pharmacologie (Figure 8)

L'Etanercept commercialisé en France depuis 2003, est une protéine de fusion de 2 molécules du récepteur p75 (TNFR₂) du TNF α couplé à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Il est produit par génie génétique.

Il va bloquer uniquement le TNF α circulant, empêchant l'arrivée du TNF α sur les récepteurs cellulaires et l'activation de ceux-ci. Sa demie vie est courte, d'environ 3 jours.



D'après J.Sany

Figure 8 : Mécanisme d'action de l'Etanercept (Enbrel®)

En haut : interaction du TNF α trimérique avec ses récepteurs membranaires entraînant l'activation cellulaire.

En bas : fixation de l'Etanercept sur le TNF α circulant uniquement.

2) indications [51]

L'Enbrel[®] peut être utilisé dans le traitement de la **polyarthrite rhumatoïde active** de l'adulte seul ou en association avec le méthotrexate, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, ou dans la **polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive** de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate.

La **spondylarthrite ankylosante sévère et active** de l'adulte peut également être traitée par l'Etanercept en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Il est également possible de l'utiliser dans **l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire** de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas d'intolérance ou d'inefficacité avérée au méthotrexate.

L'AMM a été obtenue pour le traitement du **rhumatisme psoriasique actif et évolutif** de l'adulte en cas de non réponse au traitement de fond antérieur.

3) Mode d'administration et posologie

Après une délivrance initiale hospitalière de 6 mois, l'Etanercept peut être délivré en officines de ville. Il est employé par injections sous-cutanées en ambulatoire, à raison de deux injections de 25 mg par semaine (chez l'enfant de 4 à 17 ans, 0,4 mg/kg par injection sans dépasser la dose de 25 mg).

4) Contre-indications

Comme l'Infliximab ou l'Adalimumab, l'Etanercept est contre-indiqué en cas d'infection sévère ou active ou de tuberculose, et en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.

5) Effets indésirables

Comme pour les autres anti-TNF α , des cas d'infections graves, voire fatales, ont pu être rapportées avec l'Enbrel[®] (les plus fréquemment rencontrées étant des

infections des voies respiratoires, des cystites, des infections cutanées). Cependant, dans les différentes études menées (dont l'étude TEMPO) [52], il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la fréquence des infections en comparant les différentes populations traitées.

L'utilisation chez des patients insuffisants cardiaques doit rester prudente. Il a pu être noté des cas d'aggravation des troubles du système nerveux central. Des réactions locales au point d'injection sont fréquentes.

Il n'a pas été rapporté d'augmentation du risque de survenue de lymphomes ou de tumeurs solides.

V – PARTICULARITES DES ATTEINTES RESPIRATOIRES SOUS ANTI-TNF α [53]

Les patients traités par anti-TNF α sont dans la majorité des cas atteints de polyarthrite rhumatoïde. On sait qu'au cours de l'évolution de la PR un malade sur deux présentera des manifestations pulmonaires aiguës ou chroniques, spécifiques, infectieuses ou médicamenteuses [54]. Il est vrai que les médicaments utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde sont nombreux et tous à des degrés divers, potentiellement pneumotoxiques (pneumopathie spécifique du méthotrexate, pneumopathie interstitielle du Leflunomide).

Les complications pulmonaires des anti-TNF α sont les suivantes :

1)Infections

Elles sont au premier plan.

Des infections pulmonaires sévères ou opportunistes ont pu être notées :

- a) bactériennes : légionellose, tuberculose, mycobactéries atypiques.
- b) parasitaires et fongiques : histoplasmosse, aspergillose, pneumocystose, coccidioïdiomycose.
- c) virales : cytomégalovirus.

La tuberculose fait l'objet d'une attention particulière avec l'élaboration de recommandations françaises par l'AFSSAPS en 2002 [45], réactualisées en 2004 sur le dépistage, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

Le groupe RATIO [48] mène une étude prospective cas-témoin actuellement en cours (février 2004-février 2006) sur la survenue d'infections bactériennes graves, d'infections opportunistes ou de lymphomes chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α quelle que soit la pathologie sous jacente en cause.

Des infections bactériennes, sinusiennes et bronchiques, sous anti-TNF α ne sont pas documentées dans la littérature, mais ne sont pas négligeables.

2)Autres complications

Bien que responsable de réactions allergiques immédiates, parfois même violentes, l'Infliximab ne semble pas responsable fréquemment de bronchospasme [55]. Il a pu être noté des cas rares de pneumopathie spécifique, mais dont l'imputabilité reste discutée [56].

Les anti-TNF α peuvent induire la formation d'auto-anticorps lupiques, mais dont l'expression clinique est peu fréquente. Au plan pulmonaire, il peut s'agir d'éventuelles pleuropéricardites, d'infiltrats pulmonaires plus ou moins diffus [57]. La présence d'anticorps anti-cardiolipides peut également provoquer des accidents thromboemboliques, responsable d'une symptomatologie respiratoire.

VI – CONCLUSION

Les anti-TNF α constituent actuellement une nouvelle classe thérapeutique dont l'utilisation s'étend largement. Les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) se sont élargies, et les essais hors AMM se multiplient notamment dans les maladies systémiques.

Ces molécules ne sont cependant pas anodines et nécessitent souvent une réflexion entre le clinicien et le patient avant l'instauration du traitement. La prise en compte des différents risques dont le principal infectieux, est

indispensable. Les réseaux de surveillance (RATIO en France) jouent un rôle majeur, ayant permis l'élaboration avec l'AFSSAPS de recommandations spécifiques concernant la tuberculose.

L'utilisation de ces molécules, en particulier en dehors du cadre hospitalier, nécessite une formation spécifique des personnels médicaux et paramédicaux intervenant auprès des malades traités afin de bien les surveiller.

DEUXIEME PARTIE

I - INTRODUCTION

La deuxième partie de notre travail va maintenant recenser les cas d'infections respiratoires opportunistes survenues chez des malades sous anti-TNF α au Centre Hospitalier Universitaire de LIMOGES entre 2001 et 2004. Il s'agit d'un travail rétrospectif concernant 11 patients.

Nous détaillerons l'usage des anti-TNF α sur le CHU de LIMOGES puis nous expliciterons cas par cas les infections opportunistes recensées.

II - MATERIEL et METHODE

1. Les cas cliniques

Le but de notre étude a été d'étudier la survenue **d'infections opportunistes respiratoires** sur l'ensemble des patients traités par anti-TNF α au CHU de LIMOGES entre 2001 et 2004. Notre travail rétrospectif a ainsi recensé **11 patients** ayant nécessité une prise en charge spécifique.

Les **patients étaient suivis par** les services de Rhumatologie, d'Hépto-Gastro-Entérologie, de Médecine Interne et de Pédiatrie.

Différents problèmes infectieux ont pu survenir sous anti-TNF α . Nous n'avons retenu dans ce travail que les infections respiratoires opportunistes, survenant pendant ou après un traitement par anti-TNF α (quelque soit le délai de survenue). Nous mentionnerons sans les détailler les autres infections ayant pu survenir.

Les données utilisées pour l'analyse de ces cas ont été extraites après consultation du dossier individuel du patient.

Les **patients retenus** étaient traités par anti-TNF α pour les pathologies reconnues par les AMM des anti-TNF α (Polyarthrite Rhumatoïde,

Spondylarthrite Ankylosante, Maladie de Crohn) ou non (myosite à inclusions, syndrome de Sharp).

2. Utilisation des anti-TNF α au CHU de LIMOGES

Il nous a semblé également important de rapporter la fréquence d'utilisation des anti-TNF α sur le CHU depuis leur commercialisation, la répartition des prescriptions selon les services, et les indications pour lesquelles ils ont pu être employés.

Pour ce faire, nous avons consulté les données de délivrance de la Pharmacie Centrale, les codes PMSI (Programme de Médicalisation Sur Informatique) [Codes de la polyarthrite rhumatoïde : M059 et M069, code de la spondylarthrite ankylosante : M045, code des spondylopathies inflammatoires sans précision : M469, l'injection intraveineuse d'Infliximab (autre chimiothérapie) : Z512], les médecins en charge des différentes unités cliniques.

Nous rapportons donc les données concernant :

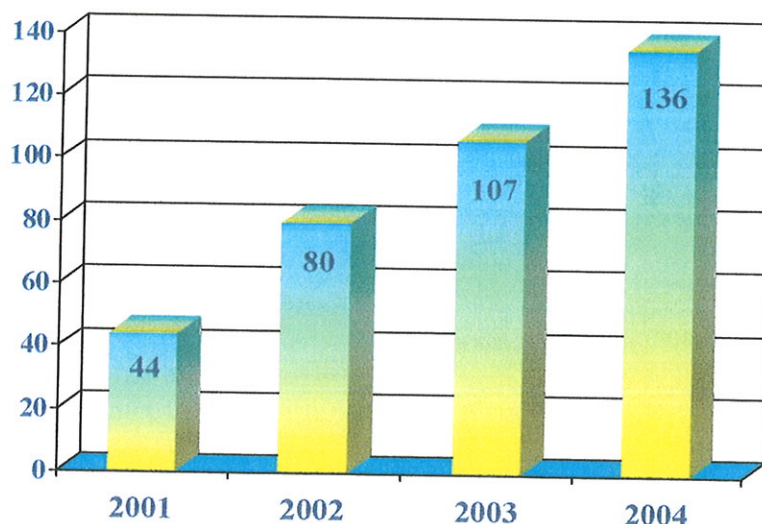
- l'Infliximab pour la période 2001-2004 (l'Infliximab ayant été commercialisé en 2000 et disponible au CHU à partir de 2001).
- l'Adalimumab pour l'année 2004 (l'Adalimumab a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché en septembre 2003, la mise à disposition au CHU de LIMOGES a débuté en janvier 2004). Quelques rares malades (dont un patient pris en charge pour une infection respiratoire opportuniste) ont été traités par Adalimumab avant le 1^{er} janvier 2003, dans le cadre d'un protocole du service de Rhumatologie.
- Concernant l'Etanercept, les données ne seront que partielles car la délivrance de cet anti-TNF α n'est pas hospitalière. Il est disponible en officine de ville et nous ne pouvons retrouver toutes les délivrances. Les données dont nous disposons sont en fait le nombre de prescriptions des médecins du CHU dans les différents services concernés.

III – LES ANTI TNF α EMPLOYÉS ENTRE 2001 ET 2004 AU CHU DE LIMOGES

1. REMICADE®

- Nombre de patients traités de 2001 à 2004 (Certains patients sont comptés plusieurs fois car ils ont été traités plusieurs années consécutives)

2001	44 patients
2002	80 patients
2003	107 patients
2004	136 patients



- Le nombre de patients différents traités de 2001 à 2004 est de 195 (118 femmes, soit 60,5 % et 77 hommes, soit 39,5 %).

- L'âge moyen des patients traités par Rémicade® entre 2001 et 2004 est de 49,56 ans (âge moyen pour les femmes 50,65 ans, âge moyen pour les hommes 47,9 ans) avec des âges extrêmes entre 12 et 80 ans.

- Indications pour lesquelles le Rémicade® a été prescrit entre 2001 et 2004

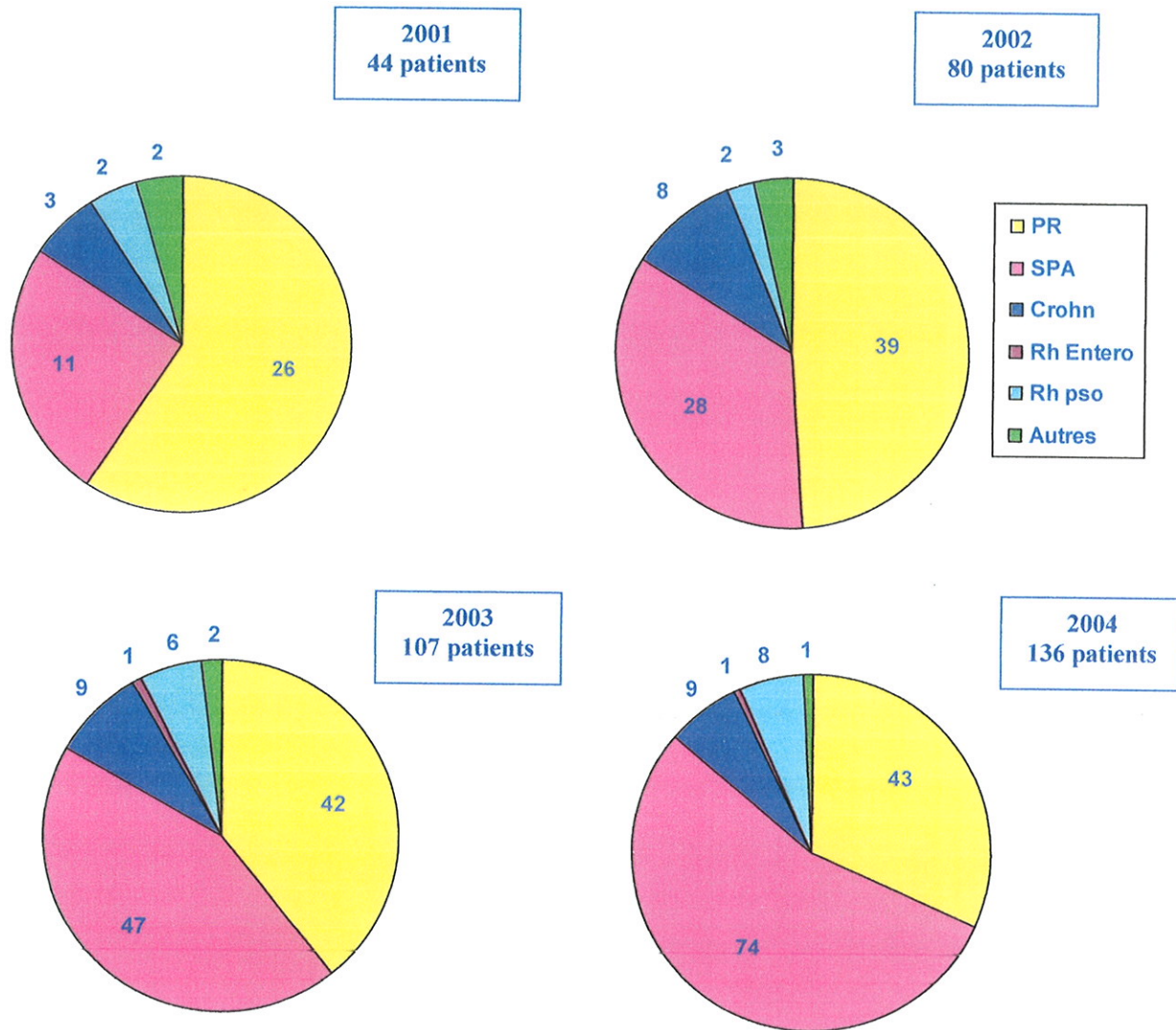
Pathologies	Nbre de patients	Pourcentage
Polyarthrite rhumatoïde	73	37%
Spondylarthrite ankylosante	86	44%
Maladie de Crohn	19	10%
Rhumatisme des entérocolopathies	1	0,5%
Rhumatisme psoriasique	9	5%
Autres	7	3,5%
TOTAL	195	100%

autres : maladie de Still + lupus et syndrome des antiphospholipides + syndrome de Sharp + myosite à inclusions + dermatopolymyosite + Waldenström + algodystrophie.

- Indications du Rémicade® (détail par année)

Pathologies	2001		2002		2003		2004	
	Patients	%	Patients	%	Patients	%	Patients	%
PR	26	59	39	48,8	42	39,3	43	31,6
SPA	11	25	28	35	47	44	74	54,4
Crohn	3	7	8	10	9	8,4	9	6,6
Rh des entérocolopathies	0	0	0	0	1	0,9	1	0,7
Rh psoriasique	2	4,5	2	2,5	6	5,6	8	6
Autres	2	4,5	3	3,7	2	1,8	1	0,7
TOTAL	44	100	80	100	107	100	136	100

Indications du Rémicade® (détail par année)



Par ces 4 camemberts on constate qu'au cours du temps les indications du Rémicade® se modifient. Les spondylarthrites ankylosantes prennent une place de plus en plus importante, pour dépasser en nombre les indications dans la polyarthrite rhumatoïde.

- Le nombre de cure moyen reçu par chaque patient traité par Rémicade® est de 7,7 (avec des extrêmes allant de 1 à 25 cures).

2. HUMIRA[®]

Nous avons pu recueillir les données concernant l'Adalimumab pour l'année 2004. Avant cette date l'Adalimumab n'avait pas encore l'AMM (septembre 2003) et n'était pas délivré par la Pharmacie Centrale du CHU.

En 2004 : 37 patients ont été traités par Humira[®] pour des polyarthrites rhumatoïdes (11 hommes et 26 femmes).

3. ENBREL[®]

Pour l'Enbrel[®] nous n'avons pu recueillir les données précises par la Pharmacie Centrale car sa délivrance se fait en officine de ville.

4. Prescription des anti-TNF α selon les services

a) Service de Rhumatologie

- Prescription de Rémicade[®] (de 2001 à 2004)

polyarthrite rhumatoïde : 73 patients

SPA : 86 patients

rhumatisme des entérocolopathies : 1 patient

rhumatisme psoriasique : 8 patients

syndrome de Sharp : 1 patient

algodystrophie : 1 patient

Waldenström : 1 patient

myosite à inclusions : 1 patiente

- Prescription d'Humira[®] : 37 patients sur l'année 2004.

- Prescription d'Enbrel[®] : entre 150 et 200 patients ont été ou sont traités actuellement.

b) Service d'Hépto-Gastro-Entérologie

Entre 2001 et 2004, 17 patients ont reçu du Rémicade[®] pour une maladie de Crohn (8 femmes et 9 hommes).

c) Service de Médecine Interne

- Pour la période de 2001 à 2004 : 3 patients du service de Médecine Interne ont reçu du Rémicade®

1 patiente pour maladie de Still

1 patiente dans le cadre d'une dermatopolymyosite

1 patiente pour lupus et syndrome des antiphospholipides.

-Actuellement 2 malades sont traitées par Enbrel® pour une maladie de Horton.

d) Service de Pédiatrie

- Entre 2001 et 2004, 2 patients ont été traités par Rémicade® pour une maladie de Crohn (depuis 2003 un des patients est suivi en Hépatogastro-Entérologie).

- 4 patients sont traités actuellement par Enbrel® pour une arthrite chronique juvénile.

e) Patients de Dermatologie

Entre 2001 et 2004 un patient a été traité pour un rhumatisme psoriasique très sévère par Rémicade®.

Actuellement 8 patients sont traités par Enbrel® (6 patients pour un rhumatisme psoriasique, 1 patient pour une pemphigoïde cicatricielle, 1 patient pour un psoriasis avec lymphoedème).

5. Coût des anti-TNF α

Il nous semble important de noter ici le coût de la prescription des anti TNF α (Rémicade® - Enbrel® - Humira®).

Nous rapportons ici les données de la Pharmacie Centrale du Centre Hospitalier de Limoges. Nous ne réalisons en aucun cas une étude médico-économique, nous nous contenterons de donner les chiffres sans interprétation.

Pour le Rémicade® (Infliximab) du Laboratoire Schering-Plough

	Hors Taxe	TTC	Coût pour une 1 ^{ère} année de Traitement (8 cures)	
			HT	TTC
Prix unitaire de l'ampoule de 100 mg	561 €	572,8 €		
Prix par cure sujet 60kg (3 mg/kg)	1122 €	1145,6 €	8976 €	9164,8 €
Prix par cure sujet 70kg (3 mg/kg)	1683 €	1718,4 €	13 464 €	13 747,2 €
Enveloppe globale année 2004 pour le CHU			1 420 916 €	

Pour l'Humira® (Adalimumab) du Laboratoire Abbott

Coût unitaire d'une ampoule de 40 mg		Coût annuel (1 injection/2 semaines)	
HT	TTC	HT	TTC
525 €	536 €	13 650 €	13 936 €
Enveloppe globale année 2004 pour le CHU		480 702 €	

Pour l'Enbrel® (Etanercept) du Laboratoire Wyeth-Lederlé

Coût unitaire d'une ampoule de 25 mg		Coût annuel (2 injections/semaine)	
HT	TTC	HT	TTC
126,08 €	128,72 €	13 112,3 €	13 386,8 €

La délivrance de l'Enbrel® ne nécessite pas de prescription hospitalière. Nous ne disposons donc pas de l'enveloppe globale pour les patients traités par Etanercept.

IV – ETUDE DES CAS CLINIQUES

1) Données globales

Nous avons étudié les infections respiratoires opportunistes **chez 11 patients.**

Il s'agissait de **5 hommes et 6 femmes**.

L'**âge moyen** était de **51,5 ans**.

Les services ayant pris en charge ces patients étaient :

- la Rhumatologie (7 patients)
- la Pédiatrie (1 patient)
- l'Hépto-gastroentérologie (1 patient)
- la Médecine Interne (1 patiente prise en charge conjointement avec la Rhumatologie)
- le Service de Maladies Infectieuses (1 patiente pour traiter l'infection respiratoire opportuniste).

Pour plusieurs patients, le service de Pathologie Respiratoire a été consulté.

Les **pathologies** chroniques pour lesquelles ils étaient suivis correspondaient à 5 polyarthrites rhumatoïdes, 2 spondylarthrites ankylosantes, 2 maladies de Crohn, 1 myosite à inclusions, 1 connectivite mixte ou syndrome de Sharp.

L'**anti-TNF α** utilisé a été l'Infliximab (Rémicade[®]) pour 10 patients et l'Adalimumab (Humira[®]) pour 1 patient (avant sa commercialisation dans le cadre d'un protocole du service de Rhumatologie).

L'Infliximab a été prescrit :

- à la posologie de 3mg/kg chez 3 patients.

- à la posologie de 5mg/kg chez 5 patients (chez 1 patiente pour les 3 premières cures puis à 3 mg/kg à partir de la 4^{ème} cure).

- à la posologie de 10 mg/kg chez 2 patients.

Dix des 11 patients retenus avaient déjà reçu un ou des traitements immuno-suppresseurs avant la prescription d'Infliximab (Figure 9).

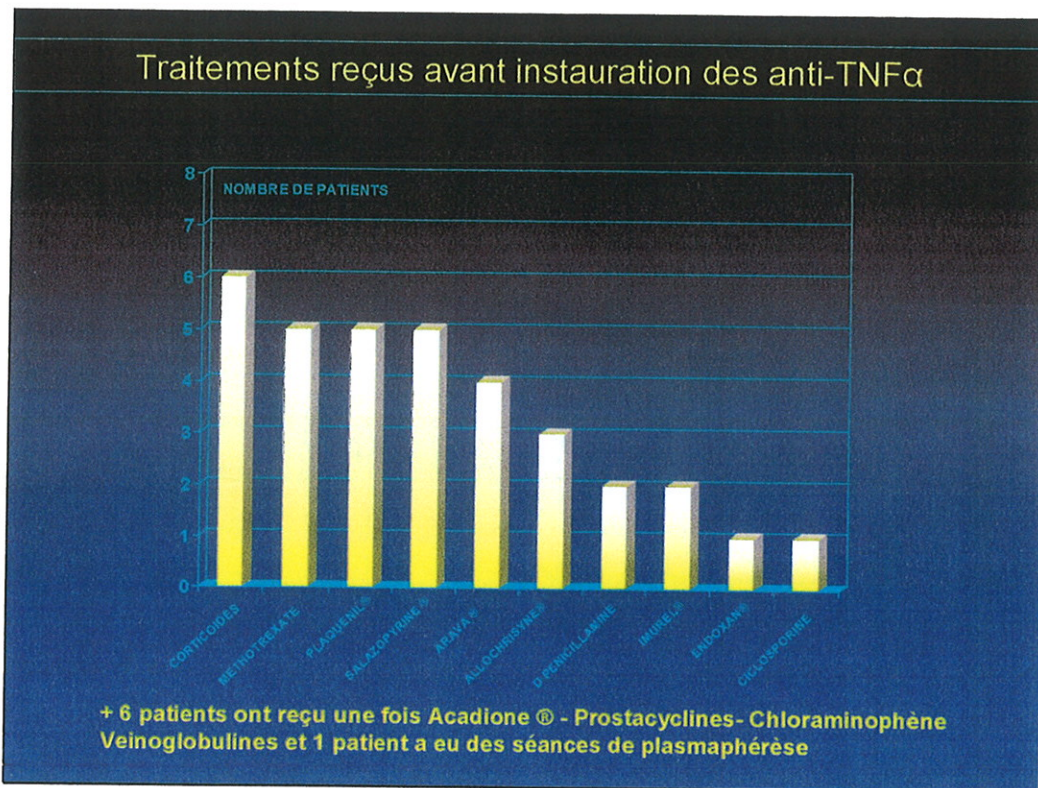


Figure 9 : Traitements reçus avant instauration des anti-TNF α .

Tous les patients, sauf un, ont reçu en parallèle du traitement par anti-TNF α une ou plusieurs thérapeutiques associées (Figure 10).

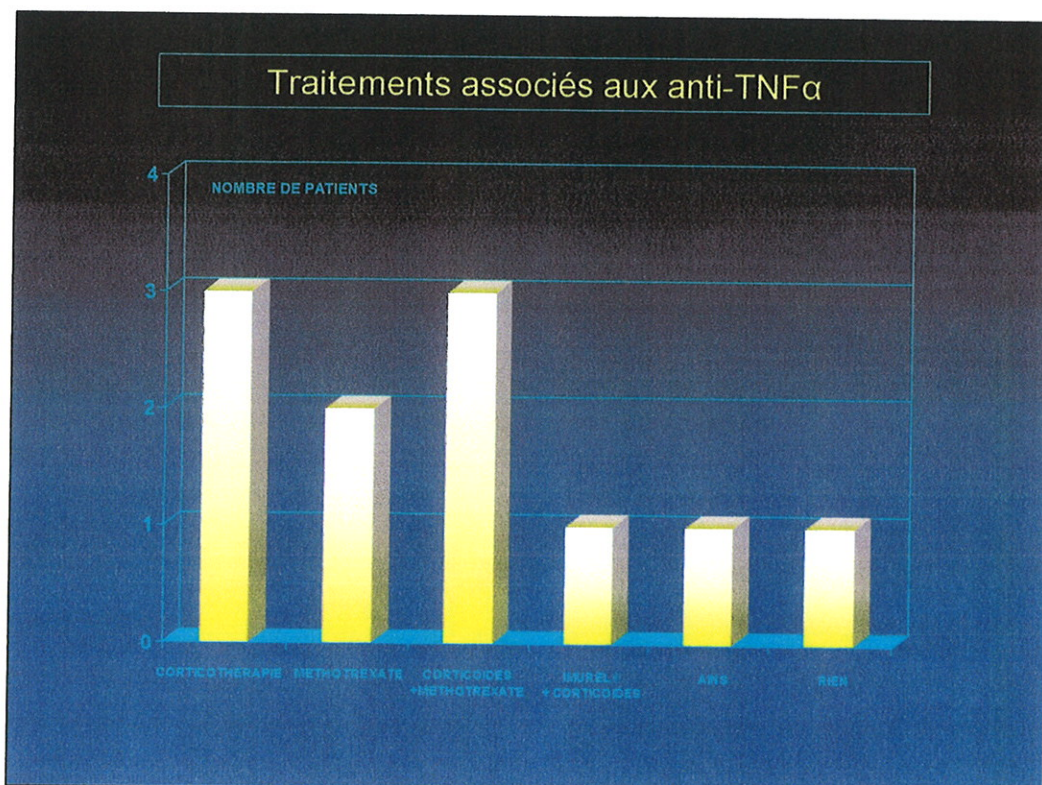


Figure 10 : Traitements associés aux anti-TNF α

Pour les 10 patients sous Infliximab :

- **le nombre de cures moyen** au moment de la survenue de l'infection respiratoire opportuniste était de 6,1 cures (extrêmes de 2 à 25 cures).

- **le délai** de survenue moyen **depuis la dernière cure** d'Infliximab était de 4,4 mois (extrêmes de 10 jours à 22 mois).

- le délai de survenue moyen **depuis la première cure** d'Infliximab était de 12,7 mois (extrêmes de 1,5 mois à 39 mois).

Dans 4 cas, le traitement par anti-TNF α a pu être repris dans de bonnes conditions, après le traitement de l'infection opportuniste.

Chez 7 patients, l'**interruption** d'Infliximab a été **définitive**.

Pour le patient sous Adalimumab :

- le délai de survenue depuis l'initiation du traitement était de 5 mois, à raison d'une injection tous les 15 jours pendant 2 mois puis d'une injection par semaine pendant 3 mois.

- le délai de survenue précis par rapport à la dernière injection n'est pas renseigné, mais remonte obligatoirement à moins d'une semaine.

2) Infections respiratoires

Chez ces 11 patients, on a pu dénombrer 15 infections :

- 2 patients ont présenté une mycobactériose atypique à *Mycobacterium kansasii*
- 1 patient a été pris en charge pour une tuberculose pulmonaire.
- 2 patients ont été pris en charge pour une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire (dont un atteint en même temps d'une pneumocystose et d'une infection à *Staphylococcus aureus*).
- 5 patients ont présenté une **tuberculose infection** (ou primoinfection tuberculeuse) dont 1 cas avec une légionellose associée.
- 2 patients ont présenté une **légionellose**.

- 1 patient a été pris en charge pour une **pneumocystose**.
- 1 patient a été pris en charge pour une infection respiratoire à *Staphylococcus aureus* résistant à la meticilline.
- Chez un patient, la présence d'*Aspergillus* a été simplement considérée comme une colonisation et non traitée.

L'évolution a été favorable chez 10 patients et a conduit au décès chez une patiente.

La survenue de l'infection respiratoire opportuniste a nécessité **l'arrêt de l'anti-TNF α** chez 6 patients.

Dans 5 cas, l'anti-TNF α utilisé avait déjà été interrompu avant la survenue de l'infection respiratoire opportuniste.

3) Autres infections

Même si ce n'est pas le sujet de notre travail, il nous semble important de replacer la survenue des infections respiratoires opportunistes au sein de l'ensemble des infections recensées pendant la même période soit 2001-2004, sur la même population.

Ainsi, nous avons pu relever :

- Trois zonas cutanés.
- Une fièvre Q aigüe atypique.
- Une septicémie à point de départ urinaire.
- Une pyélonéphrite à *Escherichia coli*.
- Une infection à cytomégalovirus.
- Une kératite herpétique.

A noter qu'à l'heure actuelle, avec un recul de seulement 3 ans, il n'a pas été relevé de cas de lymphome ou de tumeur solide chez les patients sous anti-TNF α au CHU de LIMOGES.

4) Cas cliniques

CAS CLINIQUE N°1

- Patient de 62 ans

Suivi pour une **polyarthrite rhumatoïde évolutive** depuis mars 1994.

- **Antécédents personnels :**

Asthme allergique intermittent associé à un tabagisme ancien (15 paquets-année), cure de hernie inguinale bilatérale.

- Après échec des antipaludéens de synthèse, puis du méthotrexate, un traitement par **Infliximab** est instauré depuis février 2001 à raison d'une cure toutes les 4 à 8 semaines après un traitement à S0, S2, S6.

- Le patient a reçu **25 cures** jusqu'en mai 2004.

Le traitement associait à l'Infliximab, le méthotrexate, à raison de 7,5 mg par semaine et une corticothérapie orale (Prednisone (Cortancyl®) 5 mg/j).

- **Bilan préthérapeutique :** pas d'antécédent de tuberculose, IDR négative, radiographie de thorax normale.

- **Histoire de la maladie :**

En mai 2004, le patient note une altération de l'état général avec un amaigrissement de quelques kilos. Il arrête spontanément la corticothérapie orale. Une IDR est alors réalisée, positive à 20 mm. La radiographie de thorax est normale.

Un mois plus tard le patient est hospitalisé pour poursuite des explorations. Le scanner thoracique retrouve des adénopathies infra-centimétriques de la loge de Barety et de la région para-aortique, sans lésion intraparenchymateuse pulmonaire. La recherche de BK est menée 3 jours de suite sur les tubages gastriques, les crachats et les urines. L'examen direct est négatif. Au vu de l'IDR positive et des adénopathies médiastinales, un traitement antituberculeux est débuté par trithérapie antituberculeuse associant Isoniazide, Rifampicine et Pyrazinamide. Le traitement par Infliximab est momentanément interrompu et le

méthotrexate poursuivi. Deux mois après l'instauration du traitement antituberculeux, tandis que le patient reprend du poids et n'a plus de sueurs, la culture d'un des tubages gastriques revient positive à *Mycobacterium kansasii*. L'antibiogramme retrouve une résistance au Pyrazinamide et à l'Ethambutol (Isoniazide et Rifampicine restaient sensibles).

Après 2 mois de trithérapie le traitement antituberculeux est donc relayé par une bithérapie (Isoniazide et Rifampicine) pour 18 mois au total. Le traitement par Infliximab a pu être repris en août 2004, soit 2 mois après le début du traitement antituberculeux. Avec presque 2 ans de recul, l'évolution a été bonne et le traitement par Infliximab est toujours poursuivi avec une bonne efficacité clinique.

AU TOTAL

Patient de 62 ans suivi pour une polyarthrite rhumatoïde évolutive.

Survenue après 25 cures d'Infliximab d'une mycobactériose atypique (*Mycobacterium kansasii*).

Evolution favorable sous trithérapie puis bithérapie pour 18 mois (résistance au Pyrazinamide).

Reprise de l'Infliximab deux mois après le début du traitement de la mycobactériose.

CAS CLINIQUE n° 2

- Patiente de 69 ans.

Suivie et traitée pour une **myosite à inclusions** diagnostiquée en 1986 avec atteinte digestive (dysphagie), atteinte cardiologique (insuffisance cardiaque terminale sur cardiomyopathie dilatée) et atteinte neurologique (neuropathie périphérique).

- **Antécédents personnels :**

Médicaux : syndrome dépressif, hépatite C post-transfusionnelle découverte en 1992.

Chirurgicaux : colpo-hystérectomie élargie et annexectomie pour néoplasie de l'endomètre en 1984 ; cataracte bilatérale opérée.

- Après différents traitements immunosuppresseurs successifs (Cyclophosphamide, Azathioprine, Chloraminophène, Méthotrexate, Ciclosporine), un traitement par Infliximab est décidé en avril 2001, en dehors du libellé de l'AMM, à la posologie de 10 mg/kg.

Le traitement par Infliximab aura lieu sur 2 cures à 4 semaines d'intervalle. Une corticothérapie par voie orale à la posologie de 25 mg par jour de Prednisone est associée au Rémicade®. La première cure n'apporte aucune efficacité clinique (persistance des arthralgies et des myalgies).

- **Bilan préthérapeutique : non documenté.**

- **Histoire de la maladie :**

10 jours après la deuxième cure, la patiente est hospitalisée pour hyperthermie à 40°C avec altération franche de l'état général et amaigrissement. L'examen clinique ne révèle rien de particulier. Le bilan infectieux et 3 tubages gastriques (examen direct) restent négatifs. L>IDR est négative et la radiographie de thorax normale.

Devant l'absence d'amélioration clinique dans les 15 jours suivants, des investigations supplémentaires sont menées, dont un scanner thoracique qui révèle la présence d'adénopathies médiastinales centimétriques (chaîne

médiastinale antérieure et paratrachéale droite) sans lésion parenchymateuse pulmonaire associée.

Une quadrithérapie antituberculeuse est alors débutée, associant Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide.

Vingt jours après son admission, la patiente est prise en charge en secteur de soins continus car son état continue de s'altérer. Elle est alors apyrétique, dyspnéique. La fibroscopie bronchique met alors en évidence la présence de *Staphylococcus aureus* ($> 10^6/\text{mm}^3$) résistant à la méticilline. La PCR (Polymerase Chain Reaction) de *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *carinii*) reviendra positive de même que la culture pour *Mycobacterium tuberculosis* (sensible aux antituberculeux habituels). Un traitement par Cotrimoxazole, Vancomycine et Rifampicine par voie intra-veineuse est mené en plus de la quadrithérapie antituberculeuse.

Malgré les thérapeutiques mises en place, et la prise en charge adaptée, l'état de la patiente se dégrade avec une détresse respiratoire conduisant à son décès 4 jours plus tard.

AU TOTAL

Patiente de 69 ans, suivie pour myosite à inclusions avec complications neurologique, digestive et cardiaque, ayant bénéficié de 2 cures d'Infliximab.

Survenue 10 jours après la deuxième cure d'une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire puis d'une pneumocystose et d'une infection respiratoire à staphylocoque doré méti- R, conduisant au décès.

CAS CLINIQUE n° 3

- Patient de 53 ans

Suivi pour une spondylarthrite ankylosante diagnostiquée en 2000 (HLA B27 négatif).

- **Antécédents personnels** : hémorragie digestive sous salicylés.

Pas d'antécédents familiaux.

- Un traitement par corticothérapie orale est mené puis un traitement par Sulfasalazine arrêté pour hépatite cytolytique en 2002.

En mai 2002, un traitement par Infliximab est instauré, à raison de 3 cures espacées de 2 et 6 semaines.

L'absence d'amélioration au delà des 3 cures ne fait pas poursuivre ce traitement.

Le patient ne prend aucun traitement adjuvant en dehors d'AINS.

- **Bilan préthérapeutique** : IDR négative.

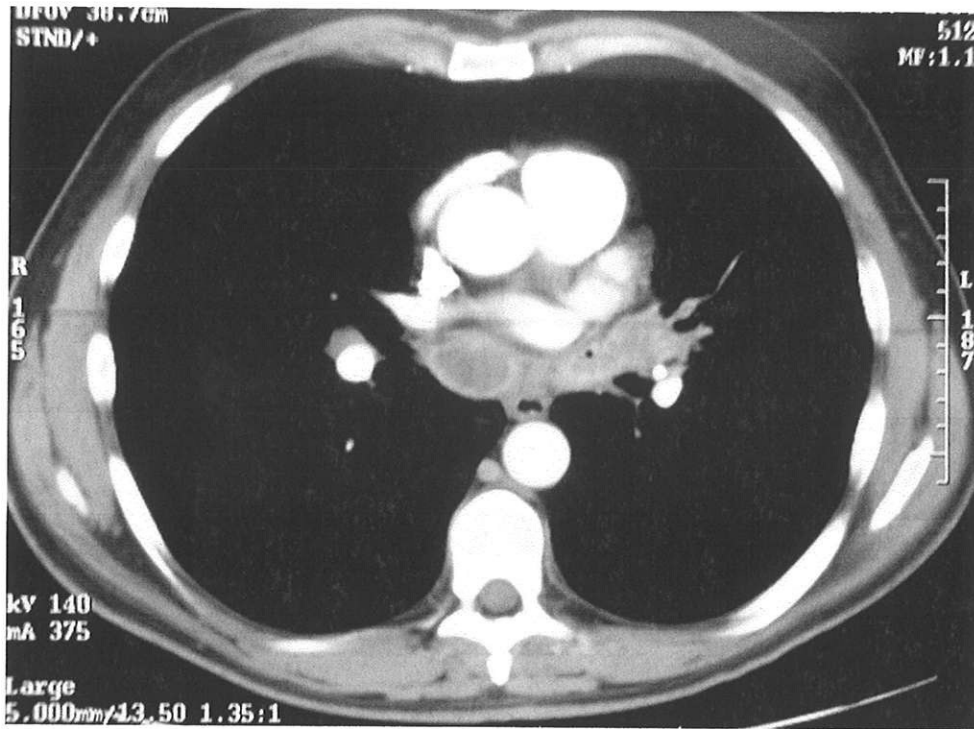
- **Histoire de la maladie** :

En février 2003, soit 7 mois après la dernière cure d'Infliximab, le patient présente une nette altération de l'état général avec amaigrissement de 9 kg, toux, sueurs nocturnes et diurnes. Les douleurs articulaires sont diffuses.

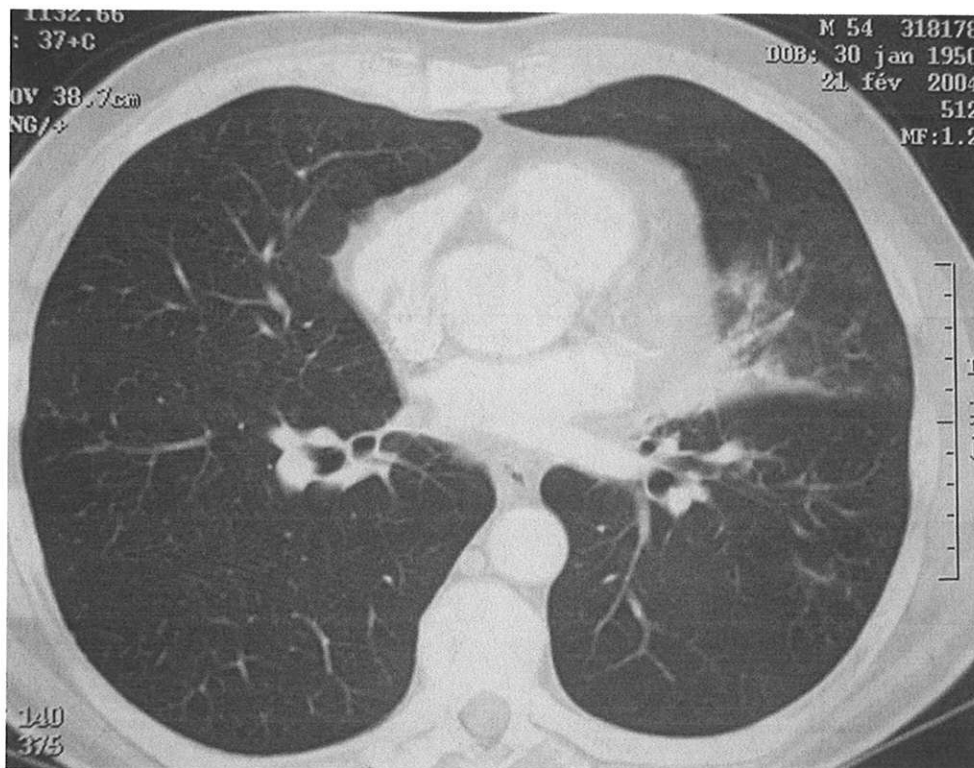
Le scanner thoracique met en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral avec des adénopathies médiastinales dont une sous carinaire à centre nécrotique (Photo 4).

L'examen direct du liquide de lavage broncho-alvéolaire est équivoque et la culture révélera la présence de *Mycobacterium tuberculosis* sensible aux traitements usuels (également isolé sur 2 tubages gastriques et une expectoration).

Une trithérapie antituberculeuse (Isoniazide, Rifampicine et Ethambutol) pour une durée de 3 mois est instaurée, suivie d'une bithérapie (Isoniazide et Rifampicine) pour les 6 mois suivants.



**Photo n° 4 : Coupe médiastinale de scanner thoracique.
Volumineuse adénopathie à centre nécrotique sous carinaire
d'origine tuberculeuse.**



**Photo n° 5 : Coupe parenchymateuse de scanner thoracique.
Condensation parenchymateuse lobaire supérieure gauche.**

Le patient reste bacillifère pendant les 2 mois suivants. L'évolution est favorable avec amélioration clinique rapide franche, radiologique plus lente.

En février 2004 le patient a été réhospitalisé pour toux franche et sueurs. La radiographie de thorax et le scanner thoracique ont mis en évidence une condensation parenchymateuse hilare gauche associée à un syndrome alvéolo-interstitiel (photo 5). L' IDR, les tubages gastriques sont restés négatifs. L'évolution a été favorable sous antibiothérapie par Amoxicilline-acide clavulanique.

Depuis, le patient a présenté une hémorragie digestive résolutive. Les manifestations cliniques de la SPA sont toujours présentes. Un traitement par méthotrexate est discuté.

AU TOTAL

Patient de 53 ans, suivi pour une spondylarthrite ankylosante.

Survenue d'une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire après 3 cures de Rémicade®.

Evolution favorable après 9 mois de traitement antituberculeux.

Traitement non repris au décours.

CAS CLINIQUE N° 4

- Patient de 46 ans

Suivi pour un syndrome de Sharp diagnostiqué en 1984 sur la présence d'anticorps anti-RNP, d'un phénomène de Raynaud invalidant, de mains boudinées, d'une acrosclérose.

- **Antécédents personnels** : tabagisme évalué à 10 paquets-année sevré.

Asthme professionnel jamais reconnu (industrie automobile), exposition à l'amiante pendant 6 ans.

- Depuis le diagnostic en 1984 de syndrome de Sharp, le patient a bénéficié de nombreux traitements successifs (dont du Cyclophosphamide, des antipaludéens de synthèse, de la D-pénicillamine, de l'Azathioprine).

En février 2001, un traitement par Infliximab est instauré à la posologie de 10 mg/kg, en dehors du libellé de l'AMM. Les cures sont réalisées à 15 jours d'intervalle chacune. Une corticothérapie orale est associée (30 mg par jour de Prednisone).

- **Bilan préthérapeutique** non renseigné.

- **Histoire de la maladie** :

Début mai 2001, soit après 4 cures de Rémicade[®] et 1 mois après la dernière cure, le patient devient fébrile avec accentuation du phénomène de Raynaud. Un syndrome inflammatoire est apparu. La radiographie et le scanner thoraciques sont normaux. L'examen direct des tubages gastriques reste négatif.

Un mois plus tard la culture d'un des tubages gastrique revient positive à *Mycobacterium tuberculosis* sensible aux antituberculeux usuels. Une quadrithérapie antituberculeuse est alors débutée (Isoniazide + Rifampicine + Ethambutol + Pyrazinamide) pendant 3 mois relayée par une bithérapie par Isoniazide et Rifampicine pendant 6 mois. La radiographie de thorax retrouvait alors un syndrome interstitiel, avec une cavité rétro-hilaire gauche. Pendant la durée du traitement antituberculeux, le traitement par anti-TNF α n'est pas

reconduit et la corticothérapie orale est poursuivie (20 mg par jour de Prednisone).

Un mois plus tard le patient est revu pour persistance de la toux. Les lésions radiographiques initiales s'améliorent.

Par la suite l'évolution et la surveillance du traitement antituberculeux sont favorables.

En août 2001, un nouveau traitement par Azathioprine (Imurel®) est instauré (l'Infliximab n'est pas repris).

AU TOTAL

Patient de 46 ans

Suivi pour un syndrome de Sharp invalidant

Après échec de nombreuses thérapeutiques, un traitement par Infliximab est instauré, 4 cures sont réalisées. Un mois après la dernière cure, le diagnostic de tuberculose pulmonaire est posé.

Evolution favorable sous traitement antituberculeux pendant 9 mois.

Arrêt définitif de l'Infliximab.

CAS CLINIQUE N° 5

- Patient de 52 ans

Suivi pour une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée en 2001 (réaction de latex-Waaler Rose positive, anticorps antikératine positifs, anticorps anti-PCC positifs, HLA DR4).

- **Antécédents personnels :**

Tabac 1 à 2 paquets/jour (notion de durée non renseignée), hypertension artérielle traitée depuis 2003, syndrome d'apnée du sommeil appareillé depuis novembre 2003.

- Après échec du traitement par Méthotrexate puis Leflunomide et corticothérapie orale, le patient est inclus en février 2003 dans un protocole pour bénéficier d'un traitement par Adalimumab (Humira[®]) avant son autorisation de mise sur le marché, associé à une corticothérapie orale par Prednisone (10 mg par jour). La posologie initiale est d'une injection sous cutanée tous les 15 jours, puis après 2 mois toutes les semaines pour optimiser la réponse clinique.

- **Bilan pré-thérapeutique :** IDR négative.

- **Histoire de la maladie :**

En juillet 2003, 5 jours après un séjour avec baignade en piscine, le patient présente une gêne respiratoire avec fièvre et céphalées. L'examen clinique et la radiographie de thorax confirment un foyer de pneumopathie.

Après échec d'une première antibiothérapie par Télithromycine administré pendant 48 heures, le patient est hospitalisé. Il est hypoxique. L'antigénurie légionelle est positive. Il n'existe pas d'atteinte rénale, hépatique ou neurologique. Un traitement par fluoroquinolones permet une amélioration et une guérison en quelques jours. La sérologie réalisée confirme le diagnostic de légionellose à *L. pneumophila* de sérotype 1. L'enquête de la DDASS menée à son domicile n'a pas retrouvé de source de contamination hydrique.

Au moment du diagnostic de légionellose, le traitement par Adalimumab est interrompu et n'est pas repris, tandis que la corticothérapie orale est poursuivie.

En janvier 2004 la polyarthrite rhumatoïde est de nouveau évolutive. Un traitement par Etanercept (Enbrel[®]) est envisagé.

Un nouveau bilan pré-thérapeutique est réalisé : l'IDR est positive à 15 mm, la radiographie de thorax est normale.

Un traitement par Isoniazide est entrepris pour 6 mois. Un mois plus tard le traitement par Enbrel[®] est débuté.

Celui-ci a permis une amélioration clinique franche, et un an plus tard, le traitement par Enbrel[®] est toujours poursuivi.

AU TOTAL

Patient de 52 ans

Suivi pour une polyarthrite rhumatoïde sévère et évolutive après échec d'un traitement (notamment le méthotrexate), traité pendant 5 mois par Adalimumab dans le cadre d'un protocole (avant son AMM dans la PR).

A présenté une légionellose d'évolution favorable.

Adalimumab arrêté et non repris au moment de la légionellose.

Dans un second temps, tuberculose infection (PIT) traitée par 6 mois d'Isoniazide, 11 mois après le début de l'Adalimumab.

Etanercept débuté 1 mois après le début du traitement de la tuberculose infection et poursuivi depuis.

CAS CLINIQUE N° 6

- Patiente de 52 ans

Suivie pour une polyarthrite rhumatoïde depuis 1994.

- Pas d'**antécédents personnels** notables.

- Devant l'évolutivité de la pathologie, et l'échec de certaines thérapeutiques, de nombreux traitements de fond sont essayés.

En 2001, un traitement par Infliximab est décidé, associé au méthotrexate à la posologie de 5 mg/semaine et à 10 mg/j de Prednisone.

- **Bilan pré-thérapeutique** : pas d'antécédent tuberculeux, pas de notion de contagé, radiographie de thorax normale, intradermoréaction négative.

- **Histoire de la maladie** :

En mars 2001, le traitement par Infliximab est débuté à la posologie de 5 mg/kg pour les 3 premières cures réalisées à S0, S2, puis S6. La posologie est ensuite réduite, à 3 mg/kg pour les cures suivantes, espacées de 6 semaines.

En juin 2002, soit à la dixième cure, la patiente est asthénique, a maigri de 2 kg en 6 semaines. L'IDR est positive à 22 mm, la radiographie de thorax est normale. Trois tubages gastriques sont réalisés et restent négatifs (examen direct et culture négatifs).

Une trithérapie antituberculeuse est débutée par Isoniazide, Rifampicine et Pyrazinamide pendant 2 mois, puis par Isoniazide et Rifampicine pendant 4 mois. Le traitement par Rémicade[®] est momentanément interrompu tandis que le méthotrexate et la corticothérapie orale sont poursuivis.

La tolérance du traitement antituberculeux est bonne. L'Infliximab est repris en janvier 2003 (soit 6 mois après l'arrêt) et poursuivi encore jusqu'à la dix-huitième cure en février 2004.

En avril 2004, devant l'échappement thérapeutique sous Infliximab, la patiente est mise sous Etanercept (Enbrel[®]), associé au méthotrexate (5 mg/semaine) et au Plaquenil[®].

A noter qu'à la deuxième injection d'Enbrel[®] elle a présenté une éruption du visage, et à la troisième injection sous cutanée, une paralysie faciale gauche a frigore complètement régressive. Le traitement par Etanercept a cependant été poursuivi depuis avec une bonne tolérance.

AU TOTAL

Patiente de 52 ans

Suivie pour une polyarthrite sévère évolutive traitée par Infliximab après échec de nombreux traitements de fond, associé au méthotrexate et à une corticothérapie orale.

Survenue d'une tuberculose infection à la dixième cure, soit 15 mois après la première cure.

Après 3 ans de traitement par Infliximab, l'échappement thérapeutique conduit à la prescription d'Etanercept avec apparition d'une paralysie faciale a frigore régressive, à la troisième injection.

CAS CLINIQUE n° 7

- Patiente de 76 ans suivie pour une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis l'âge de 25 ans avec syndrome de Goujerot-Sjögren secondaire depuis 1980.

- **Antécédents familiaux** : 1 fille atteinte de polyarthrite rhumatoïde

Antécédents personnels : ulcère gastro-duodéal traité médicalement en 1990.

- La patiente a bénéficié de traitements de fond successifs inefficaces. Son suivi, mieux connu au CHU de LIMOGES depuis 2000 (traitement par Leflunomide et corticoïdes oraux) fait envisager en 2001 un traitement par Rémicade® devant l'inefficacité du traitement et l'évolutivité de la maladie.

Le traitement par Infliximab débute donc en janvier 2001 à la posologie de 3 mg/kg, associé à un traitement par méthotrexate à la dose de 5 mg/semaine.

- **Bilan pré-thérapeutique** : non documenté

- **Histoire de la maladie** :

Après la réalisation de 2 cures d'Infliximab à partir de janvier 2001, espacées de 15 jours, la patiente présente à la sixième semaine, fièvre et toux qui font annuler la troisième cure d'Infliximab initialement prévue. Il n'y a pas de pneumopathie clinique ou radiologique. Un traitement est instauré par Rulid®, et les symptômes disparaissent en quelques jours.

Il n'est pas reprogrammé de nouvelle cure d'Infliximab.

Fin mai 2001, soit 4 mois après le début du traitement par Infliximab, la patiente est hospitalisée pour fébricule, toux, sueurs nocturnes et poussée inflammatoire rhumatoïde. L'examen clinique respiratoire est sans particularité, mais la gazométrie sanguine révèle une hypoxie à 68 mm Hg (SaO₂ à 94 %) en air ambiant.

Le scanner thoracique retrouve des opacités bilatérales diffuses compatibles avec un tableau d'alvéolite indéterminée. Un lavage broncho-alvéolaire mettra en évidence la présence d'*Apergillus glaucus*. Celui-ci n'est pas traité, considéré comme une simple colonisation, mais la surveillance clinique rapprochée est indispensable. Les examens directs de 3 tubages gastriques sont négatifs. La

patiente bénéficie de 3 bolus de Methyl-prednisolone (Solu-médrol[®]), permettant un soulagement immédiat de la poussée inflammatoire.

La patiente poursuit son traitement par méthotrexate, auquel s'ajoute une corticothérapie orale (Solupred[®] 10 mg par jour).

La patiente est réhospitalisée fin juillet 2001 car la culture du lavage broncho-alvéolaire a mis en évidence un *Mycobacterium kansasii*. Un traitement est alors débuté par Clarithromycine, Ethambutol et Rifabutine. La Rifabutine est remplacée 2,5 mois après par de la Ciprofloxacine devant l'apparition d'une cholestase marquée. Le traitement est maintenu au total pour une durée de 6 mois.

A l'arrêt du traitement antituberculeux, la patiente note immédiatement une recrudescence des douleurs articulaires, avec persistance du syndrome inflammatoire.

Même s'il ne s'agit pas de pratiques habituelles, la trithérapie est reprise non pas à visée anti mycobactérienne, mais pour tenter de soulager les poussées inflammatoires rhumatoïdes (dans certains cas, une amélioration à type de « lune de miel » a été décrite avec certains antibiotiques comme les cyclines).

Actuellement, la patiente ne reste que sous Ciprofloxacine, en plus du Méthotrexate. Sa pathologie rhumatoïde est relativement contrôlée.

AU TOTAL

Patiente de 76 ans suivie pour une polyarthrite rhumatoïde compliquée d'un syndrome de Goujerot-Sjögren ayant nécessité un traitement par Infliximab après échec de nombreux autres traitements.

Survenue après 2 cures (6 mois après la première cure) d'une mycobactériose atypique à *Mycobacterium kansasii*, traitée par trithérapie associant Clarithromycine, Rifabutine (remplacée par de la Ciprofloxacine car cholestase) et Ethambutol pendant 6 mois.

Démarche thérapeutique inhabituelle avec traitement poursuivi au delà, en traitement de fond de la pathologie rhumatoïde.

CAS CLINIQUE N° 8

- Patient de 12 ans

suivi pour une maladie de Crohn diagnostiquée en 1999 sur un retard statur pondéral franc, troubles du transit, et la présence de fissures anales multiples.

L'anatomo-pathologie confirme le diagnostic retrouvant des lésions de colite prédominant à gauche.

- Antécédents personnels :

Naissance à terme, dermatite atopique de 6 mois à 7 ans

Antécédents familiaux :

A une sœur, de 2 ans sa cadette, sans problème de santé.

- Malgré une prise en charge adaptée, persistent des poussées inflammatoires digestives avec fissures anales multiples et récidivantes sous les différents traitements menés (Sulfazalazine, Olsalazine, Rowasa, Azathioprine et corticothérapie orale).

Il est décidé en février 2002 un traitement par Infliximab, associé à l'Azathioprine (Imurel®) à raison de 75 mg/jour et à une corticothérapie orale (dont la posologie sera variable dans le temps).

Trois cures de Rémicade® à la posologie de 5 mg/kg sont réalisées, à 2 et 6 semaines d'intervalle.

- **Bilan pré-thérapeutique :** enfant vacciné à 2 reprises par le BCG, monostest discrètement positif, radiographie de thorax normale.

- Histoire de la maladie :

Les 3 premières cures de Rémicade® sont cliniquement bénéfiques avec cicatrisation quasi complète des fissures anales invalidantes, le transit se normalise, le patient reprend du poids.

Quatre mois et demi après la troisième et dernière cure, le jeune homme devient asthénique, avec des sueurs nocturnes.

L'interdermoréaction est lue à 20 mm. La radiographie de thorax et le scanner thoracique sont normaux.

Une bithérapie antituberculeuse est alors débutée, par Isoniazide et Rifampicine pour une durée de 4 mois. La tolérance du traitement est bonne.

Depuis ces 3 cures, l'Infliximab n'a pas été repris. Le patient continue son traitement par Azathioprine. La rémission clinique persiste. Il pratique du sport, la scolarité se déroule sans problème. Il a repris du poids.

AU TOTAL

Patient de 12 ans

Suivi pour une maladie de Crohn sévère avec fissures anales rebelles au traitement, traité avec succès par 3 cures d'Infliximab.

Prise en charge d'une tuberculose infection quatre mois et demi après l'arrêt de l'Infliximab.

Traitement par bithérapie antituberculeuse pendant 4 mois.

Infliximab non repris après ces 3 cures.

CAS CLINIQUE n° 9

- Patiente de 26 ans

Suivie dans le service d'Hépatogastro-entérologie pour une maladie de Crohn colique et anopérinéale invalidante diagnostiquée en 1994.

- **Antécédents personnels :**

Photosensibilisation, lithiase vésiculaire opérée en septembre 2002.

Pas d'antécédents familiaux.

- Un traitement par corticoïdes par voie orale et Pentasa[®] est institué. L'évolutivité de la maladie avec fistules anopérinéales délabrantes nécessite plusieurs interventions chirurgicales dont une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. Un traitement par Infliximab est débuté à la posologie de 5 mg/kg.

- **Bilan pré-thérapeutique :** non renseigné

- **Histoire de la maladie :**

Trois cures d'Infliximab ont lieu de juin à août 2000, espacées de 2 à 6 semaines. L'efficacité est notable pendant 3 mois, puis la patiente décrit une reprise évolutive de la maladie avec nouvelles douleurs abdominales, diarrhée, et fistules symptomatiques. L'Infliximab est arrêté.

En janvier 2002 un traitement par Azathioprine est entrepris associé à une corticothérapie locale. Ce traitement est inefficace. En juin 2002 il est alors décidé de reprendre l'Infliximab. Un bilan pré-thérapeutique réalisé met en évidence une intradermoréaction positive à 17 mm.

La radiographie de thorax est normale. La patiente refuse la réalisation des tubages gastriques. Un nouveau contrôle de l'IDR en octobre 2002 la retrouve phlycténulaire à 25 mm. Un traitement par Isoniazide est entrepris pour 2 mois.

Le traitement par Infliximab est repris en février 2003. Après un traitement d'attaque, un traitement de maintien est poursuivi tous les 2 mois, puis tous les mois et demi permettant une stabilité relative de la maladie, en association avec de l'Azathioprine (Imurel[®]) et de la Mesalazine (Pentasa[®]).

En février 2005 la patiente avait reçu au total 19 cures d'Infliximab.

AU TOTAL

Patiente de 26 ans

Suivie pour une maladie de Crohn évolutive avec fistules anopérinéales délabrantes, ayant nécessité une sanction chirurgicale.

Traitement par Infliximab a raison de 3 cures.

Tuberculose infection diagnostiquée 2 ans après la première cure, traitée par 2 mois d'Isoniazide.

Reprise par la suite de l'Infliximab, avec réalisation de 16 cures depuis sans noter de problème particulier.

CAS CLINIQUE N° 10

- Patiente de 73 ans

Suivie pour une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée en octobre 2000.

- **Antécédents personnels :**

Polykystose rénale avec hypertension artérielle traitée, hypercholestérolémie, syndrome dépressif, probable bronchite chronique post-tabagique (tabagisme à ½ paquet/jour non sevré, durée non documentée).

- Plusieurs traitements menés entre février 2000 et février 2002 sont inefficaces (Plaquenil[®], Allochrysine, Sulfasalazine, Leflunomide) et la polyarthrite reste active. Un traitement par Infliximab est donc décidé, associé à un traitement par Méthotrexate (7,5 mg/semaine) et Prednisone (5 mg/jour) per os.

- **Bilan pré-thérapeutique :** intradermoréaction négative.

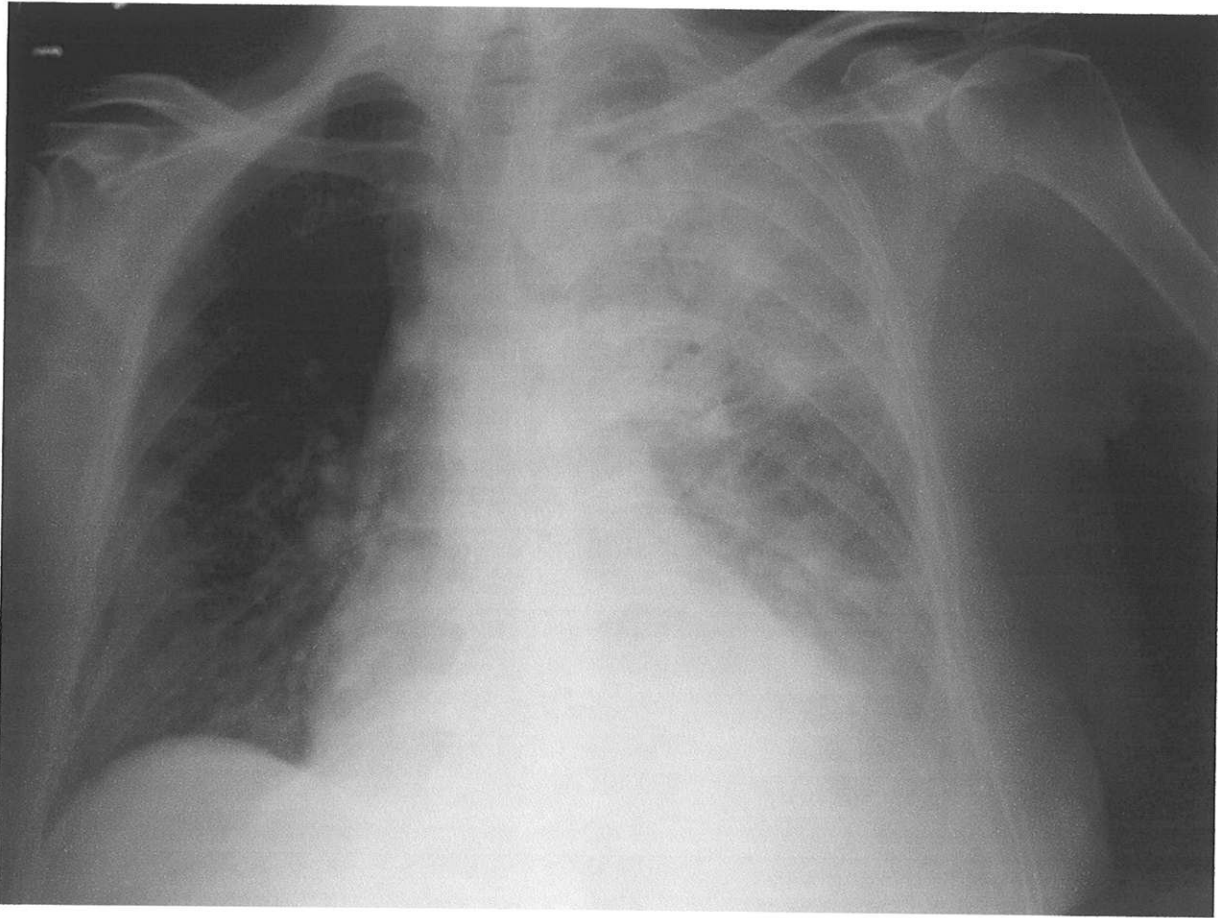
- **Histoire de la maladie :**

Trois cures de Rémicade[®] sont réalisées de février à avril 2003 à 2 et 6 semaines d'intervalle à la posologie de 3 mg/kg.

Dix jours après la dernière cure la patiente est hospitalisée pour fièvre à 40°, toux, ralentissement psychomoteur avec chute à domicile.

L'examen clinique retrouve un foyer de pneumopathie apical gauche. L'examen neurologique est normal. L'antigénurie légionelle est positive. Il existe une hyponatrémie, une augmentation des CPK (Creatine-Phospho-Kinase), un syndrome inflammatoire franc. La radiographie de thorax met en évidence un important foyer de condensation parenchymateuse (Photo 6). En plus du traitement symptomatique, un traitement par Erythromycine et Rifampicine relayé par Erythromycine et Ciprofloxacine est mené pour 3 semaines au total.

L'évolution est lentement favorable et la patiente peut sortir de l'hôpital 2 semaines plus tard. Le traitement par Méthotrexate et corticoïdes oraux a été maintenu.



**Photo n° 6: Radiographie de thorax de face.
Condensation parenchymateuse pulmonaire gauche (légionellose).**

Une enquête des services d'Hygiène a été menée dans le service de Rhumatologie. Dans les douches, des légionelles (*L. pneumophila*) de type 2 à 14 ont été identifiées tandis que la sérologie de la patiente mettait en évidence un sérotype 1.

Le traitement par Infliximab est repris 2 mois ½ après son arrêt, et poursuivi toutes les 6 semaines.

A noter qu'à la douzième cure est survenue une mucite traitée par Amphotéricine B en applications locales, et à la treizième cure est survenu un zona lombaire L5 gauche.

Après un épisode de pyélonéphrite à *Escherichia coli* au décours de la quatorzième cure, le traitement par Rémicade® est interrompu.

Depuis, un traitement par Azathioprine et corticoïdes oraux est mené pour un épisode de vascularite des membres inférieurs compliquant la PR.

AU TOTAL

Patiente de 73 ans

Suivie pour une polyarthrite rhumatoïde active traitée par Infliximab associé au Méthotrexate et à une corticothérapie orale

Ayant présenté une légionellose 10 jours après la troisième cure

Traitement par Infliximab repris au décours

A noter la survenue ultérieure d'une mucite, d'un zona lombaire, et d'une pyélonéphrite à *Escherichia coli* ayant secondairement motivé l'arrêt définitif de l'Infliximab.

CAS CLINIQUE N° 11

- Patiente de 46 ans.

Suivie pour une spondylarthrite ankylosante diagnostiquée en 1992 (HLA B27 négative) avec d'emblée découverte d'une coxopathie droite (nécessitant la mise en place d'une prothèse totale de hanche droite dès 1993) et d'une sacro-iliite droite.

- **Antécédents personnels** : prothèse totale de hanche gauche en 2001 (cause non documentée), phlébite post-opératoire sous antivamine K pendant 3 mois.

Antécédents familiaux : psoriasis maternel, polyarthrite rhumatoïde chez sa sœur.

- Devant une forme axiale de spondylarthrite ankylosante résistante aux antalgiques et aux anti-inflammatoires, un traitement par Infliximab est décidé en décembre 2001, associé au méthotrexate (7,5 mg/semaine).

- **Bilan pré-thérapeutique** : intradermoréaction négative, radiographies de thorax et des sinus normales, sérologie aspergillaire négative.

- **Histoire de la maladie** :

Trois cures d'Infliximab ont lieu, espacées de 2 et 6 semaines puis tous les 2 mois à la posologie de 5 mg/kg.

Une éruption urticarienne survenue à la 4^{ème} cure impose un traitement associé par antihistaminiques par voie intraveineuse.

A la sixième cure, un urticaire géant et des douleurs thoraciques imposent l'arrêt définitif de l'Infliximab, tandis que le Méthotrexate est augmenté.

Cinq mois après la dernière cure d'Infliximab, la patiente tousse et présente des sueurs, sans fièvre. Il existe cliniquement un foyer de pneumopathie basal droit traité par macrolides pendant 15 jours et d'évolution favorable. L'IDR est lue à 10 mm, 15 jours plus tard, au terme du traitement par macrolides. La patiente est

réhospitalisée. La toux a disparu, mais persistent l'asthénie et les sueurs nocturnes.

L'examen direct et la culture des tubages gastriques restent négatifs. La fibroscopie bronchique est un échec devant une toux incoercible. Un traitement est instauré par Isoniazide, Rifampicine et Pyrazinamide, pour une durée de 4 mois.

A distance de ces évènements, la persistance des douleurs axiales et périphériques sous Leflunomide a fait entreprendre un traitement par Etanercept mené depuis novembre 2004 et bien toléré jusqu'à présent.

AU TOTAL

Patiente de 46 ans

Suivie pour une spondylarthrite ankylosante avec une forme axiale prédominante et coxopathie initiale.

Traitement par Infliximab débuté, associé au Méthotrexate (6 cures interrompues pour urticaire géant).

Diagnostic 5 mois après la dernière cure d'une tuberculose infection traitée par 4 mois de trithérapie antituberculeuse.

Au décours, patiente ayant été mise sous Etanercept, bien toléré.

V - TABLEAU DE SYNTHÈSE DES CAS CLINIQUES

âge (années)	62	69	53	46	52	52	76	12	26	73	46
sexe (M/F)	M	F	M	M	M	M	F	M	F	F	F
pathologie	PR	myosite à inclusions	SPA	Sharp	PR	PR	PR	Crohn	Crohn	PR	SPA
bilan préthérapeutique	IDR négative RP normale	non renseigné	IDR négative	non renseigné	IDR négative	pas d'ATCD tuberculeux IDR négative RP normale	non renseigné	vacciné BCG RP normale	non renseigné	DR négative	IDR négative RP normale
posologie Infliximab/cure en mg/kg	3	10	5	10	Adalimumab 40 mg /injection	5 puis 3	3	5	5	3	5
traitement immunomodulateur préalable (+/-)	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
traitement associé à Infliximab/Adalimumab	méthotrexate (MTX) 7.5 mg/semaine Prednisone 5 mg/j	Prednisone 25 mg/j	AINS	Prednisone 30 mg/j	Prednisone 10 mg/j	MTX 5mg/semaine Prednisone 10 mg/j	MTX 5 mg/semaine	Imurel corticoïdes		MTX 7.5 mg /semaine Prednisone 5 mg/j	MTX 7.5 mg /semaine
type d'infection opportuniste respiratoire (IOR)	<i>Mycobacterium kansasii</i>	tuberculose pulmonaire et ganglionnaire Pneumocystose Staphylocoque	tuberculose pulmonaire et ganglionnaire	tuberculose pulmonaire	légielllose PIT	PIT	Aspergillus (colonisation) <i>Mycobacterium kansasii</i>	PIT	PIT	légielllose	PIT
évolution	bonne	décès	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne	bonne
nombre de cures d'infliximab au moment de l'IOR	25	2	3	4		10	2	3	3	3	6
délai/instauration (Infliximab/Adalimumab)	39 mois	1,5 mois	21 mois	3 mois	5 mois	15 mois	1,5 mois	7 mois	24 mois	2 mois	13 mois
délai/dernière cure (Infliximab/Adalimumab)	1,5 mois	10 jours	7 mois	1 mois	< 7 jours	1,3 mois	1 mois	4,5 mois	22 mois	10 jours	5 mois
arrêt du traitement au moment de l'IOR	+	+		+	+	+	+			+	
arrêt du traitement antérieur à l'IOR			+	+				+	+		+
arrêt définitif ou reprise du traitement par Infliximab/Adalimumab	reprise 2,5 mois après début du traitement antituberculeux	décès	arrêt	arrêt	arrêt	reprise 6 mois après arrêt de l'Infliximab	arrêt	arrêt	reprise 2 mois après début du traitement antituberculeux	reprise 2,5 mois après arrêt de l'Infliximab	arrêt

DISCUSSION

Les anti-TNF α sont des molécules développées depuis quelques années, dont l'usage a débuté aux Etats-Unis avec l'Infliximab dès 1998. Il faut attendre l'année 2000 en France.

Le recul pour l'utilisation de ces molécules reste donc très limité, et une surveillance rapprochée des patients traités et des effets indésirables doit se poursuivre.

Comme nous l'avons vu précédemment, les anti-TNF α sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, l'arthrite chronique juvénile, le rhumatisme psoriasique. En se référant aux données actuelles, on voit que le rôle du TNF α est central dans leurs physiopathologies. Actuellement les essais se multiplient dans d'autres indications telles que les maladies auto-immunes. Dans des pathologies où la production de TNF α est excessive, les thérapeutiques anti-TNF α vont bloquer spécifiquement le TNF α .

La cible est précise. Le TNF α soluble et/ou transmembranaire est neutralisé. Lors de l'utilisation des anti-TNF α , compte tenu des effets du TNF α à de nombreux niveaux cellulaires (Figure 6 [6]), l'ensemble des perturbations engendrées sur le système immunitaire n'est pas prévisible.

Les anti-TNF α inhibent l'immunité cellulaire, la réaction inflammatoire et la formation du granulome. Ainsi, on a vu apparaître des pathologies infectieuses plus fréquentes que dans la population générale.

Actuellement nous disposons d'une grande quantité de données de la littérature qui détaillent la survenue de ces infections et leurs caractéristiques. La surveillance est assurée par les centres de pharmacovigilance des différentes firmes pharmaceutiques des anti-TNF α , par les instituts de veille sanitaire (AFSSAPS en France, FDA aux Etats-Unis, BIOBADASER en Espagne) et par les essais cliniques menés à travers le monde.

Les anti-TNF α augmentent le risque de **survenue des infections graves** par rapport à la population générale [58]. Par contre, ce risque est identique chez les

patients atteints de PR qu'ils soient traités par les ant-TNF α (et ce quelque soit la molécule utilisée) ou qu'ils soient traités par les autres thérapeutiques immunomodulatrices [58 - 44]. Lors des essais cliniques menés avec l'Infliximab, les infections ayant nécessité un traitement sont survenues chez 32 % des patients sous Infliximab, versus 22 % dans la population générale [42]. Dans les essais ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomittant Therapy) [44] ou ACCENT (A Crohn disease Clinical trial Evaluating Infliximab in a New long Term) [59], le risqué de survenue d'infections graves ou de sepsis n'était pas augmenté.

Dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des différents anti-TNF α , il est noté que les **infections peu sévères** les plus fréquemment rencontrées sont les infections des voies respiratoires (sinusites, pharyngites, bronchites), les infections des voies urinaires et les infections cutanées [42 - 50 - 51].

On ne dispose actuellement d'aucune donnée dans la littérature concernant le nombre d'**infections bactériennes, sinusiennes et bronchiques**, souvent prises en charge en ambulatoire, et ne faisant pas l'objet de notification aux centres de pharmacovigilance. Elles peuvent parfois cependant être préoccupantes, surtout chez des patients avec une maladie sous-jacente des voies aériennes comme des broncheectasies fréquentes dans la PR [53].

Dès les premiers essais cliniques de phase III de l'Infliximab, il a été mis en évidence des cas de **tuberculose**, mais il n'existait pas de différence significative par rapport à la population contrôle [43].

En 2001, KEANE et al. [60] décrit les 70 premiers cas de tuberculose survenus sous anti-TNF α et rapportés au système de pharmacovigilance (Adverse Effect Reporting System : AERS) de la FDA.

Cette étude a été menée du début de la commercialisation de l'Infliximab aux Etats-Unis en 1998 jusqu'en mai 2001. L'âge moyen des patients était de 57 ans (extrêmes de 18 à 83 ans) (47 d'entre eux étaient traités pour une PR, 18 pour une maladie de Crohn, et 5 pour un autre type d'arthrite). La tuberculose était

diagnostiquée en moyenne 12 semaines après l'instauration du traitement par anti-TNF α , soit après 3 injections en moyenne.

Ces cas de tuberculose se présentaient de manière assez inhabituelle :

- de par leur gravité (fatale chez 12 patients)
- de par leurs localisations essentiellement extra-pulmonaires (ganglionnaires, péritonéales, pleurales, méningées) (56 % des cas), ou disséminés (24 % des cas) alors que la distribution habituelle de la tuberculose en Europe et aux Etats-Unis respecte 70 à 80 % de formes pulmonaires et seulement 15 à 25 % de formes extra-pulmonaires.
- de par l'absence de granulome sur les prélèvements histologiques contrastant avec la sévérité de la maladie.

75 % des patients traités par Infliximab recevaient en parallèle un traitement immunosuppresseur.

KEANE et al. concluent qu'il existe un risque précoce de développer une tuberculose sous Infliximab (pour la même période il n'y a eu que 9 cas de tuberculose déclarés par l'AERS sous Etanercept).

Entre janvier 1998 et septembre 2002, WALIS et al. [61] comparent les déclarations d'infections granulomateuses (tuberculose, coccidioïdomycose, histoplasmosse, listériose) survenues sous Infliximab et Etanercept et déclarés au système AERS de la FDA aux Etats-Unis.

Les conclusions retrouvent un taux significativement plus élevé de tuberculose et de l'ensemble des infections granulomateuses sous Infliximab que sous Etanercept (risque multiplié par 3,5).

44 % des tuberculoses survenaient dans les 90 premiers jours sous Infliximab contre seulement 10 % des tuberculoses survenant sous Enbrel[®].

Les investigateurs concluent, pour expliquer ces différences, que les tuberculoses survenant sous Etanercept seraient liées à de nouvelles acquisitions de BK indépendantes de la durée du traitement tandis que celles sous Infliximab seraient plus en relation avec des réactivations de tuberculose latente.

En 2004, WOLFE et al. [62] publient les résultats d'un travail rétrospectif étudiant l'incidence de la tuberculose chez les patients atteints de PR avant l'arrivée de l'Infliximab entre 98 et 99, et l'incidence de la tuberculose chez les patients sous Infliximab entre 2000 et 2002.

L'incidence de la tuberculose chez les patients atteints de PR était une donnée inconnue jusque là. Par contre le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sait donner l'incidence de la tuberculose sur le continent américain dans la population générale : pour l'année 1999 6,4/100 000 habitants et pour 2000 5,8/100 000 habitants.

La première partie de l'étude entre 1998 et 1999 concerne 10782 patients atteints de PR (plus de 50 % sont sous corticoïdes, 0,7 % sont quand même sous Rémicade[®] et 11,5 % sous Enbrel[®]).

L'incidence de la tuberculose alors retrouvée est de 6,2/100 000 patients, proche de celle de la population générale américaine.

Les auteurs de l'étude concluent donc que l'incidence de la tuberculose n'est pas augmentée chez les patients atteints de PR. Ils n'oublient pas de signaler que ces données peuvent cependant varier selon l'ethnie, la classe sociale, l'éducation, l'âge, les comorbidités associées.

La deuxième partie de l'étude, menée entre 2000 et 2002, concerne 6460 patients traités par Infliximab et/ou Etanercept. L'incidence de la tuberculose est alors de 61,9/100 000 patients.

Ils concluent donc que l'incidence de la tuberculose est nettement augmentée chez les patients traités par Infliximab et/ou Etanercept.

En Espagne, GOMEIZ-REINO et al. [47] relatent les cas de tuberculose survenus dans une étude de pharmacovigilance menée entre 2000 et 2002 avec une surveillance à long terme chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Au cours de cette étude, il a été noté 17 cas de tuberculose dont 65 % de cas de formes extra-pulmonaires.

L'incidence de la tuberculose des patients sous Rémicade® a alors été calculée en 2000 à 1 893/100 000 patients et à 1 113/100 000 patients en 2001 (l'incidence dans le même temps était de 21 cas/100 000 habitants en Espagne [47 - 63], de 5,8 cas /100 000 habitants aux Etats-Unis [64] et de 11 cas/100 000 habitants en France). Par comparaison, chez les patients atteints de PR sous traitement autres que les anti-TNF α , l'incidence était de 95/100 000 patients.

En France, une étude rétrospective a été menée par le groupe RATIO (Recherche sur les Anti-TNF α et les Infections Opportunistes) entre 2000 et 2002 [65] auprès des services hospitaliers prescripteurs d'Infliximab ou autres anti-TNF α et des services de Maladies Infectieuses et Tropicales de CHU pour étudier la survenue d'infections opportunistes. Les tuberculoses ont fait l'objet d'une analyse plus approfondie. Sur les 25 cas de tuberculoses rencontrées, l'âge moyen était de 60 ans. 65 % des cas étaient survenus chez des patients atteints de PR, 8 % chez des patients atteints de MC, 13 % chez des patients atteints de SPA. 82 % avaient reçu un traitement immunosuppresseur avant la mise sous anti-TNF α pour leur maladie de fond.

La localisation de la tuberculose était dans 45 % des cas pulmonaire exclusivement, extra-pulmonaire isolée dans 23 % des cas, et mixte dans 31 % des cas.

L'évolution a été défavorable dans 4 cas (17 % de décès). Le traitement par anti-TNF α a été repris chez 32 % des patients après en moyenne 9 mois de traitement antituberculeux.

Les données de la littérature concernant la tuberculose et les anti-TNF α sont très nombreuses. Leur interprétation n'est pas toujours aisée.

Les éléments étudiés selon les essais cliniques ne sont pas toujours comparables (échantillons de malades, pathologies en cause, médicaments étudiés, pays rapporteur de l'étude). Tout concorde cependant pour dire que le risque de tuberculose est bien augmenté lors des traitements par anti-TNF α .

C'est pourquoi, en 2000, à la suite de cas de tuberculose observés à travers le monde, les mentions « contre-indications », « mises en garde » et « précautions d'emploi » du Rémicade® ont été modifiées afin d'y inclure des recommandations de dépistage (intradermoréaction (IDR) et radiographie de thorax avec recherche d'antécédent tuberculeux avant la mise en route du traitement par Infliximab) et des recommandations de traitement de toute tuberculose active avant la mise en route d'un traitement par Infliximab.

Puis, en février 2002, des recommandations nationales françaises sont parues sous l'égide de l'AFSSAPS régulièrement réactualisées (annexe 4) [45]. Elles dictent des conduites de bonne pratique concernant la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous Rémicade®.

Par la suite, à la demande de l'AFSSAPS, une enquête nationale a été initiée en février 2003 pour faire le point sur les données disponibles en France sur les tuberculoses survenues lors de traitement par l'Infliximab [66].

Le but de ce travail était d'analyser d'une part le nombre de tuberculoses signalées en France chez des patients traités par l'Infliximab depuis sa commercialisation (1^{er} janvier 2000) jusqu'au 30 juin 2003 et d'autre part l'impact et le suivi des recommandations du RCP de l'Infliximab (décembre 2000) et des recommandations nationales parues en février 2002.

La collecte des informations s'est effectuée à partir des notifications spontanées aux centres de Pharmacovigilance, des notifications au Laboratoire Schering-Plough, des dossiers de l'étude du groupe RATIO (entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 septembre 2002) [48].

Il a été recensé 56 cas de tuberculose maladie pendant cette période (22 cas de formes pulmonaires, 12 cas de formes extra-pulmonaires, 17 cas de formes disséminées, et 5 cas non précisés). Le diagnostic bactériologique ou anatomo-pathologique a été confirmé pour 41 patients.

Il existait un traitement associé pour la majorité des patients (29 recevaient du Méthotrexate, et 34 une corticothérapie orale).

Les motifs de prescription de l'Infliximab étaient la PR (37 cas), la SPA (7 cas), la maladie de Crohn (6 cas), la polymyosite (6 cas), le rhumatisme psoriasique (2 cas).

Le délai moyen de survenue entre la première injection et le diagnostic de tuberculose était de 12 semaines (3 injections en moyenne).

Le traitement par Infliximab a été arrêté pour tous les patients. 6 décès sont survenus (dont 2 directement imputables à la tuberculose).

Les auteurs concluent, comme leurs prédécesseurs aux Etats-Unis, qu'il existe une nette augmentation de l'incidence des tuberculoses sous Infliximab (dans leur étude, l'incidence en 2000 est de 230/100 000 patients, en 2001 de 140/100 000 patients et en 2002 de 80/100 000 patients).

On estime en France que l'incidence de la tuberculose est de 11/100 000 habitants dans la population générale. Par contre, nous ne disposons pas de l'incidence française de la tuberculose chez les patients atteints de PR, de maladie de Crohn ou de SPA non traités par l'Infliximab. Dans cette étude, il n'a pas été possible de tirer de conclusions sur les conséquences des recommandations sur la survenue des tuberculoses.

En 2003, l'incidence de la tuberculose dans la population générale française a été évaluée à 10,2 /100 000 habitants (6098 cas de tuberculose ont fait l'objet d'une déclaration obligatoire) [67]. Il existe de grandes disparités géographiques sur le territoire français. L'incidence en Ile de France est trois fois et demi supérieure à la moyenne nationale hors Ile de France (24,8/100 000 versus 6,9/100 000 habitants). L'incidence de la tuberculose en Limousin est particulièrement basse, estimée à 3,7/100 000 habitants (deuxième incidence régionale la plus basse après la Corse).

Ces variations sont expliquées essentiellement par les variations d'incidence des sujets dont le pays de naissance n'est pas la France. Il faut signaler que l'incidence parmi les sujets de nationalité française ne diminue plus autant que les années précédentes.

En 2003, parmi les cas déclarés, il existait 71,7 % de formes pulmonaires isolées ou associées et 26,6 % de formes extra-pulmonaires.

Les différences d'incidence de la tuberculose entre la France et les Etats-Unis peuvent être partiellement expliquées par le caractère obligatoire de la vaccination par le BCG en France, ce qui n'est pas le cas aux Etats-Unis.

Actuellement, cependant la politique vaccinale BCG en France [68] est en train d'évoluer. Le BCG, depuis juillet 2004, est limité, chez l'enfant, à la primo-vaccination qui reste obligatoire à l'entrée en collectivités donc au plus tard à 6 ans, de par l'obligation de scolarisation à cet âge.

Depuis 2002, la suppression de la revaccination et des tests tuberculiniques de routine chez l'enfant a été adoptée de même que la suppression de la vaccination des professionnels exposés.

La discussion actuelle est engagée sur l'interruption totale de la vaccination ou sur la vaccination ciblée sur les enfants issus de population à risque, remettant en cause le principe de l'obligation vaccinale.

De plus d'ici peu la vaccination par voie intradermique sera la seule disponible. En effet, le producteur de vaccin BCG par multipuncture a décidé d'arrêter la production de ce produit. La vaccination par voie intradermique est une technique d'administration délicate à laquelle la très grande majorité des médecins vaccinateurs français n'est pas habituée. Ceci pourrait conduire à privilégier une stratégie ciblant les enfants les plus exposés, appartenant essentiellement à des populations étrangères. La faisabilité et l'acceptabilité sociale d'une telle option devront être étudiés au préalable.

Dans notre étude, nous avons recensé 2 cas de tuberculose pulmonaire et ganglionnaire et 1 cas de tuberculose pulmonaire. Il n'a pas été noté d'autre cas de tuberculose et notamment pas de forme disséminée, ou extra-pulmonaire pure.

La littérature américaine [60 - 61] ou espagnole [47] décrit sous Infliximab une proportion de formes extra-pulmonaires tuberculeuses supérieures aux formes

pulmonaires. En France, les études menées [48 - 66] n'ont pas retrouvé ces différences et les formes pulmonaires restent majoritaires.

Parmi nos 3 malades ayant présenté une tuberculose maladie, tous étaient traités par Infliximab. Deux d'entre eux avaient reçu une posologie de 10 mg/kg. Même si ces données sont troublantes, on ne retrouve pas dans la littérature d'étude corrélant la survenue de tuberculose et la posologie d'Infliximab.

La survenue de la tuberculose est intervenue, pour chacun des malades, respectivement, 9 semaines, 7 mois et 3 mois après le début du traitement par Infliximab (après 2, 3, et 4 cures). Un décès a été observé parmi les 3 patients. Celui-ci n'est pas directement attribuable à la tuberculose, car la patiente présentait simultanément une pneumocystose et une infection respiratoire à staphylocoque résistant à la méticilline. Cette patiente sous Infliximab à 10 mg/kg présentait une insuffisance cardiaque terminale, complication de sa polyarthrite rhumatoïde. L'insuffisance cardiaque constitue actuellement une contre-indication formelle à la prescription d'Infliximab. Cette insuffisance cardiaque peut avoir participé à la dégradation de l'état de la patiente menant au décès.

Pour 2 des 3 malades le bilan pré-thérapeutique n'était pas renseigné (prise en charge antérieure aux recommandations françaises de l'AFSSAPS).

Nous avons également relevé 4 cas de tuberculose infection (ou PIT) ayant été traitées spécifiquement et survenues au cours du traitement par Infliximab, et 1 cas survenu au cours du traitement par Adalimumab.

On ne retrouve aucun élément dans la littérature concernant la survenue des PIT au cours du traitement par anti-TNF α . Les recommandations françaises et étrangères s'accordent pourtant toutes pour prévoir un bilan pré-thérapeutique précis n'oubliant pas l>IDR et la radiographie de thorax, et prévoient un traitement de la PIT.

Chez 3 de ces 5 patients ayant présenté une PIT, le bilan pré-thérapeutique avait été réalisé et l>IDR était négative. Nous n'avons pas de données plus précises, par contre, concernant les antécédents tuberculeux, le pays de naissance, un éventuel contact avec un patient tuberculeux.

Il est également important de noter que les modalités de prise en charge de ces PIT sont inhomogènes et ce quelque soit la date de survenue de la PIT par rapport à la publication des recommandations de l'AFSSAPS en février 2002.

En dehors de la tuberculose, des **infections opportunistes** en particulier à **germes intra-cellulaires** sont également signalées :

- de nature bactérienne (légionelle [69], listériose).
- de nature fongique (pneumocystose [70], histoplasmosse [71], aspergillose [72], cryptococcose [73], coccidioïdomycose).
- de nature virale (cytomégalovirus).

Il apparaît que les infections opportunistes sont plus nombreuses avec l'Infliximab qu'avec l'Etanercept et particulièrement la tuberculose [60]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence. L'antériorité d'utilisation de l'Infliximab a permis d'avertir les patients et les praticiens qui ont pris plus de précautions lors de l'arrivée de l'Etanercept. Une autre explication est fournie par la différence dans le mode d'action des 2 molécules. L'Etanercept ne se fixe pas sur les récepteurs membranaires du TNF α (il neutralise le TNF α soluble) et préserve ainsi le macrophage de la lyse cellulaire, qui conserve ses capacités à lutter contre l'éventuelle infection. Enfin, à cause de sa demie vie courte, l'Etanercept n'agit que sur les pics de TNF circulant et préserve une sécrétion de base utile dans la lutte anti-infectieuse [74].

Dans notre étude, 10 des 11 patients étaient traités par Infliximab et 1 seul patient était traité par Adalimumab dans le cadre d'un protocole thérapeutique avant la mise sur le marché de septembre 2003. Il n'a pas été noté d'événements infectieux opportunistes respiratoires et surtout tuberculeux sous Etanercept.

En France, sur l'étude rétrospective menée entre 2000 et 2002 par le groupe RATIO, les infections opportunistes sous traitement par anti-TNF α ont été recensées.

Au total, 55 infections ont été signalées [49] : 25 tuberculoses maladies certaines ou probables, 9 infections bactériennes autres (1 légionellose, 1 salmonellose, 1

listériose, 5 infections sévères à pyogènes et 1 chlamydie), 17 infections virales (herpès, VZV, EBV, papillomavirus) et 4 infections fongiques (3 mycoses systémiques (dont 2 aspergilloses) et 1 pneumocystose).

Depuis, le groupe RATIO poursuit son travail et mène actuellement une étude nationale cas-témoin, prospective entre février 2004 et 2006, surveillant l'apparition d'infections opportunistes, d'infections bactériennes et de lymphomes survenant chez des patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α pour une maladie de Crohn, une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthropathie ou un rhumatisme psoriasique.

Nous disposons de résultats partiels [48]. Au 9 février 2005, soit 1 an après le début, les cas suivants ont été déclarés : 34 infections bactériennes graves, 37 infections opportunistes (11 tuberculoses malades, 2 aspergilloses, 7 légionelloses, 2 pneumocystoses, 1 mycobactériose atypique, 1 histoplasmoses, 2 nocardioses, 2 mycoses systémiques, 1 salmonellose, 4 zonas, 4 infections à CMV), 1 LEMP (Leuco-encéphalite Multiple Progressive), 11 lymphomes.

Dans notre étude, l'ensemble des infections respiratoires opportunistes a été déclaré au groupe RATIO, soit dans l'étude rétrospective 2000-2002 soit dans l'étude prospective cas-témoin actuellement en cours.

A noter que dans ce registre non plus, les PIT ne sont pas recensées.

Il est également important de noter que suivant les études, la proportion des infections respiratoires opportunistes varient. Il existe des disparités géographiques franches.

Celles-ci tiennent à l'écologie du micro-organisme, à la population locale, à l'ethnie, à l'âge, au niveau socio-économique, aux comorbidités associées et aux traitements en cours. Ainsi les études américaines répertorient fréquemment des histoplasmoses, très peu rencontrées sur le continent européen, indemne de la contamination à *Histoplasma capsulatum* [71 - 75].

L'étude prospective menée par le groupe RATIO actuellement en cours relève 1 cas d'histoplasmoses (aucun cas mis en évidence dans notre étude).

Chez un patient, la présence d'aspergillus sur un LBA a été considéré comme une colonisation, survenant dans un contexte d'altération de l'état général, de toux et sueurs nocturnes et révélant dans les semaines qui suivent une mycobactériose atypique.

Au CHU de LIMOGES, la population des patients traitée par anti-TNF α augmente au cours du temps.

Pour le Rémicade[®] les indications se modifient avec un nombre croissant de patients traités pour des SPA, dépassant le nombre de patients traités pour une PR. Les études de la littérature, concernant l'Infliximab, ne retrouvent pas ces proportions de patients (les patients traités pour PR restant toujours majoritaires).

Parmi nos 11 cas, les pathologies des patients traités sont variées : 5 cas de PR, 2 cas de SPA, 2 cas de maladie de Crohn, 1 cas de syndrome de Sharp, 1 cas de myosite à inclusions.

La prescription et l'administration du Rémicade[®] ne se fait qu'en milieu hospitalier. Encadré par une équipe spécialisée, le patient est hospitalisé en hospitalisation traditionnelle ou en hospitalisation de jour.

L'interrogatoire visera à rechercher d'éventuels antécédents tuberculeux ou un contact récent avec un patient tuberculeux, recherchera une vaccination antérieure par le BCG, et/ou le résultat d'intradermoréaction(s) antérieure(s).

Le médecin doit s'attarder sur les traitements qui ont précédé l'instauration du traitement par anti-TNF α et notamment les thérapeutiques immunosuppressives.

Avant de débiter un traitement par Rémicade[®] il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose active ou latente : l'examen clinique recherchera des signes cliniques de tuberculose maladie (toux, altération de l'état général, sueurs nocturnes). Il sera pratiqué une IDR et une radiographie de thorax avant la première injection.

Dans la littérature, toutes les études menées quelque soit le pays concluent de la même façon, que les recommandations visant à prévenir la survenue de tuberculose doivent être respectées.

Le seuil de l'IDR pathologique pris en compte en France est de 10 mm, chez un patient déjà vacciné par le BCG. Cependant, l'interprétation doit rester prudente, car certains malades notamment atteints de PR ont des IDR qui sont négatives du fait de l'immunodépression liée à leur maladie et aux thérapeutiques associées.

Au moindre doute, le clinicien devra alors traiter le patient comme une tuberculose infection avant de débiter le traitement par Infliximab.

On se rend compte, à la lecture des dossiers, que certaines données sont manquantes et que les pratiques sont inhomogènes.

Dans le service de Rhumatologie, à chaque nouvelle instauration de traitement par Rémicade[®], il est remis au patient une brochure explicative concernant la molécule, les modalités du traitement, le coût par ampoule, les effets indésirables éventuels et le bilan pré-thérapeutique (comportant une prise de sang, un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, une intradermoréaction, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU)).

Le patient pourra rajouter sur ce document les cures dont il a bénéficié (par cure il pourra noter les dates d'hospitalisation, les améliorations éventuelles, des observations) (Cf. Annexe 5). Il n'est pas spécifié dans ce document le risque de survenue de tuberculose et les signes d'alerte que doivent connaître les patients (amaigrissement, toux inhabituelle, sueurs nocturnes).

La prescription de l'Humira[®] se fait en milieu hospitalier pendant les 6 premiers mois et les injections tous les 15 jours se font à domicile, en ambulatoire. Lors de l'instauration du traitement, le bilan clinique nécessaire est le même que pour le Rémicade[®] et doit comporter l'information du patient sur le risque de survenue d'infections et notamment de tuberculose [50]. L'AFSSAPS pense actuellement à élargir ses recommandations sur la prévention et la prise en charge de la tuberculose à l'Adalimumab et à l'Etanercept (actuellement les recommandations publiées depuis février 2002 ne concernent que l'Infliximab).

Il est remis au patient un sac donné par le Laboratoire en charge de l'Humira[®], qui comporte des données concernant le médicament, son mode

d'administration, la technique d'injection pour que le malade soit autonome, et un calendrier de ses injections.

Il est d'autant plus important de prendre le temps d'expliquer aux patients les éventuels effets indésirables infectieux, car la prise en charge ambulatoire limite le nombre de consultation avec les spécialistes. Or, les médecins de ville ne sont pas toujours informés des conséquences de ces traitements, du fait du nombre de prescriptions qui restent limitées.

L'administration d'Enbrel[®] ne se fait qu'en ambulatoire à raison d'une injection deux fois par semaine.

Les mêmes réserves concernant sa prise en charge ambulatoire doivent être faites et les mêmes précautions doivent être prises auprès des patients.

Un document a été réalisé par le service de Rhumatologie concernant l'Enbrel[®], informations importantes de sécurité d'emploi, à connaître avant et pendant le traitement par le patient. Il s'apparente à celui existant pour l'Infliximab.

Le laboratoire a également édité un document guide sur la préparation à l'injection de l'Enbrel[®], pour permettre au patient une complète autonomie.

CONCLUSION :

Toutes les données de la littérature concordent : les infections respiratoires opportunistes et notamment la tuberculose sont plus fréquentes chez les patients traités par anti-TNF α et ce quelque soit la pathologie sous jacente (PR, SPA, Crohn). Elles semblent cependant plus fréquentes sous Infliximab que sous Etanercept ou Adalimumab.

Les 11 cas observés de manière rétrospective au CHU de LIMOGES entre 2001 et 2004 recoupent ces données. Nous retrouvons des cas de tuberculose pulmonaire avec ou sans atteinte ganglionnaire alors que la littérature (surtout sur le continent américain) note une majorité de formes extra-pulmonaires, données qui ne sont d'ailleurs pas retrouvées en France (étude RATIO en cours). Les cas de PIT survenus au CHU de LIMOGES au cours du traitement par anti-

TNF α ne retrouvent pas de comparaison dans la littérature. Des recommandations ont été émises concernant le traitement des PIT avant l'instauration du traitement. Rien cependant ne précise l'attitude à avoir lors de la survenue de PIT en cours de traitement.

Il a également été noté des cas de légionellose, pneumocystose, une infection à staphylocoque et une colonisation à aspergillus.

Dans la littérature, les patients traités par Infliximab présentent majoritairement une PR. Au CHU de LIMOGES, depuis 2003, les indications dans le cadre des SPA ont dépassé celles dans le cadre des PR. Dans notre étude, les patients chez qui surviennent des infections respiratoires opportunistes sont atteints de pathologies variées.

Il n'a pas été noté dans notre étude de particularité clinique des infections respiratoires opportunistes rencontrées. La prise en charge nécessite d'être la plus homogène possible. Les médecins doivent informer leurs patients et les suivre de manière rapprochée.

ANNEXES

ANNEXE 1

CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA PR SELON L'ACR 1987 [4]

- Raideur articulaire matinale de durée supérieure à 1 heure durant un minimum de 6 semaines
- Gonflement des parties molles, touchant au moins trois articulations simultanément, depuis au moins 6 semaines
- Gonflement d'au moins une articulation des mains (poignets, MCP ou IPP), depuis au moins 6 semaines
- Atteinte articulaire simultanée symétrique, depuis au moins 6 semaines
- Atteinte radiologique typique de PR des mains (IPP, MCP) et des poignets avec présence nécessaire d'érosions ou de déminéralisation
- Nodules sous cutanés rhumatoïdes observés par un médecin
- Sérologie rhumatoïde positive

MCP : articulations métacarpo-phalangiennes

IPP : articulations inter phalangiennes proximales

Quatre critères sur sept présents permettent un diagnostic de PR.

ANNEXE 2

CRITERES DE SPONDYLARTHROPATHIE D'AMOR [16]

Présence ou histoire clinique de :	Points	Signes radiologiques :	Points
- douleur nocturne lombaire ou dorsale et/ou de raideur matinale ou dorsale	1	Sacro-iliite (stade >2 si bilatérale ou stade >3 si unilatérale)	3
- de fessalgies sans précision ou fessalgies à bascule	1 ou 2	terrain génétique :	
- d'oligoarthrite asymétrique	2	présence de l'antigène HLA B27 et/ou antécédents familiaux de spondylarthrite ankylosante et/ou d'arthrite réactionnelle et/ou d'uvéite et/ou de psoriasis et/ou d'entéro-colopathie inflammatoire chronique	2
- de doigt ou orteil en saucisse	2		
- de talalgie ou autre enthésopathie bien définie	2	sensibilité au traitement :	
- d'uvéite antérieure aiguë	2	amélioration des douleurs en 48 heures sous AINS et/ou rechute des douleurs en 48 heures après arrêt des AINS	2
- d'urétrite ou de cervicite moins d'un mois avant une arthrite	1		
- de diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1		
- de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entéocolopathie inflammatoire chronique	2		

Le patient est déclaré comme ayant une spondylarthropathie si la somme des points des 12 critères est égale ou supérieure à 6.

ANNEXE 3

CRITERES DE SPONDYLARTHROPATHIE DE L'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) [17]

Rachialgies inflammatoires ou synovite

- asymétrique
- ou prédominant aux membres inférieurs

Et un au moins des critères suivants :

- Histoire familiale de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entérocolopathie
- Psoriasis
- Entérocolopathie inflammatoire
- Urétrite, cervicite, ou diarrhée aiguë dans le mois ayant précédé l'arthrite
- Douleur de fesse à bascule
- Enthésiopathie
- Sacroiliite

Rachialgies inflammatoires (spécification ESSG) :

Histoire actuelle ou passée de douleur de la région lombaire, dorsale, ou cervicale, avec au moins 4 des caractéristiques suivantes :

- Début avant l'âge de 45 ans
- Début progressif
- Améliorées par l'exercice
- Associées à une raideur matinale
- De durée d'au moins 3 mois

Synovite (spécification ESSG) :

Arthrite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs, actuelle ou passée.

Histoire familiale (spécification ESSG) :

Présence, chez les parents du premier ou deuxième degré, d'un des items suivants :

- Spondylarthrite ankylosante
- Psoriasis
- Uvéite antérieure
- Arthrite réactionnelle
- Entérocolopathie inflammatoire

Psoriasis (spécification ESSG) :

- Psoriasis diagnostiqué par un médecin, actuel ou passé

Entérocolopathie inflammatoire (spécification ESSG) :

- Maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique, actuelle ou passée, diagnostiquée par un médecin et confirmée par une exploration radiologique ou endoscopique

Urétrite, cervicite, ou diarrhée aiguë dans le mois ayant précédé l'arthrite (spécification ESSG) :

- Episode de diarrhée ou d'urétrite ou cervicite non gonococcique, durant le mois ayant précédé l'arthrite

Douleur de fesse à bascule (spécification ESSG) :

- Douleur de fesse alternativement à droite et à gauche, actuelle ou passée

Enthésopathie (spécification ESSG) :

- Douleur ou sensibilité à l'examen, spontanée, du site d'insertion du tendon d'Achille ou de l'aponévrose plantaire, actuelle ou passée

Sacroiliite (spécification ESSG) :

- Stade 2 à 4 bilatéral ou 3 à 4 unilatéral de l'échelle radiologique suivante :
0 = normal, 1 = possible, 2 = minime, 3 = modéré, 4 = ankylose.

ANNEXE 4 [45]

Recommandations nationales de l'AFSSAPS sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous REMICADE®

Mise à jour : 18 février 2002

REMICADE® (infliximab) est un anticorps monoclonal qui inhibe l'activité biologique du facteur de nécrose tumorale α (TNF α). Il est indiqué dans le traitement de :

- la Polyarthrite Rhumatoïde active
- la Maladie de Crohn active et sévère.

Quelles sont les deux situations rencontrées ?

Tuberculose latente :

- primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine de plus de 10 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère) .
- sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse :
 - sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide.
 - sujet ayant une IDR à la tuberculine > 10 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.
- sujet ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.

Les sujets ayant présenté une tuberculose active mais ayant été traités au moins 6 mois avec au moins 2 mois du couple rifampicine+ pyrazinamide ne sont, a priori, plus à risque de réactivation.

Tuberculose active :

- 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 REMICADE® doit être différé.

Comment dépister un patient à risque ?

Avant de débuter un traitement par REMICADE®, il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active :

par un interrogatoire détaillé comprenant :

- la notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine
- la notion de contage (antécédents familiaux y compris dans l'enfance)
- la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie)
- les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active)
- la notion de traitement anti-tuberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée)

par la recherche de signes cliniques de tuberculose maladie : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.

en pratiquant :

- une radiographie pulmonaire. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé.
- une intra-dermoréaction à la tuberculine à 10 UI chez tous les patients. La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite.

Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte " patient " qui sera délivrée au patient avec le traitement.

Prise en charge d'une tuberculose latente

Avant d'instaurer un traitement par REMICADE[®], vous devez mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse chez tous les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse ou en cas de primo-infection.

Modalités du traitement prophylactique : 2 schémas thérapeutiques possibles :

- rifampicine (Rifadine[®]) : 10 mg/kg/j + pyrazinamide (Pirilène[®]) : 20 mg/kg/j, en une seule prise pour les deux traitements et pendant 2 mois.
- rifampicine (Rifadine[®]) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon[®]) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois ou Rifinah[®] (rifampicine + isoniazide) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois.
- l'isoniazide seul (Rimifon[®]) : 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première perfusion de REMICADE[®].

Surveillance : la surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique. Si les BK crachats ou tubages sont positifs, un traitement curatif remplacera le traitement prophylactique. Il n'y a pas lieu de traiter un patient ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée.

Prise en charge d'une tuberculose active diagnostiquée avant l'initiation ou survenant sous REMICADE[®]

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière prise de REMICADE[®].

En cas de suspicion de tuberculose, vous devez réaliser les examens suivants :

- recherche de BK, trois jours de suite, par crachats ou tubages, IDR à la tuberculine, radiographie pulmonaire éventuellement complétée d'un scanner thoracique.
- les autres examens et prélèvements bactériologiques seront orientés selon la localisation (ECBU avec recherche d'une leucocyturie par exemple) et les manifestations cliniques.
- **Attention** : un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif chez les patients immuno-déprimés ou sévèrement malades.

Le traitement curatif :

- trithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j en une seule prise), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j en une seule prise) pendant les deux premiers mois, poursuivis ensuite par une bithérapie : rifampicine + isoniazide. L'éthambutol (20 mg/kg/j) doit être associé pendant les deux premiers mois en cas de rechute ou de suspicion de résistance (patient originaire d'un pays d'endémie)
- le traitement peut être simplifié par utilisation de Rifater[®] (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide) à la dose journalière d'un comprimé pour 12 kg pendant les deux premiers mois puis Rifinah[®] 2 cp/j pendant 4 mois.

La durée totale du traitement sans reprise du REMICADE[®] dépend de la localisation :

- tuberculose pulmonaire ou monoganglionnaire : 6 à 9 mois
- tuberculose disséminée ou pluriganglionnaire : 9 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable)
- tuberculoses osseuses ou neuroméningée : 12 mois au moins.

La surveillance du traitement est celle d'un traitement antituberculeux classique. Un contrôle de la négativité de l'expectoration est utile vers le 15^{ème} jour dans les formes initialement bacillifères.

Quand reprendre le traitement par REMICADE® ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre REMICADE® . Si l'intérêt clinique de REMICADE® est considéré comme majeur, le traitement ne sera repris qu'après un délai supérieur ou égal à deux mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherche de BK).

En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par Remicade.

Un traitement corticoïde local ou général peut-il être prescrit ?

Il n'y a pas de contre-indication à une corticothérapie intra-articulaire ou par voie générale. Elle est même indiquée dans certaines formes graves de tuberculose (méningite, péricardite, miliaire sévère). Celle-ci peut s'avérer moins efficace du fait de l'administration concomitante de rifampicine qui augmente le métabolisme des corticoïdes.

Ce document a été réalisé sur la base des recommandations de l'APPIT (Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse Tropicale), de la Société Française de Gastro-entérologie, de la Société Française de Rhumatologie, de la Société de Pneumologie de langue française et adoptées par les membres du groupe de travail anti-infectieux de l'Afssaps, avec la participation des experts suivants : V. Abitbol, F. Berenbaum, M. Breban, F. Bricaire, JF. Colombel, B. Dautzenberg, P. Dellamonica, D. Emilie, B. Flourie, D. Heresbach, M. Lemann, C. Leport, O. Lortholary, C. Perronne, X. Mariette, C. Michelet, C. Roux, D. Salmon, D. Vittecoq.

ANNEXE 5 : Fiche d'information destinée aux patients traités par Rémicade® et distribuée par le service de Rhumatologie du CHU de Limoges.

DATE DE TRAITEMENT PAR REMICADE :	DATE DE TRAITEMENT PAR REMICADE :	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES
<p>1^{ère} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>7^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>SERVICE de RHUMATOLOGIE Et de THERAPEUTIQUE 8^{ème} étage.</p> <p>Chef de service : Professeur. R. TREVES</p> <p>VOUS ALLEZ BENEFICIER D'UN TRAITEMENT PAR REMICADE (INFLIXIMAB)</p> <p>Voici des informations importantes de sécurité d'emploi à connaître avant et pendant votre traitement.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>ETIQUETTE DU PATIENT</p> </div>
<p>2^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>8^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	
<p>3^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>9^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	
<p>4^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>10^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	
<p>5^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>11^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	
<p>6^{ème} perfusion : Date entrée : Amélioration : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Date sortie : Observation(s) :</p>	<p>Cette plaquette a été réalisée par Annie BERNARD, infirmière du service et l'équipe de Rhumatologie. L.FINGONNET, Cadre de santé.</p>	

QU'EST CE QUE LE REMICADE ? :	CONTRE INDICATIONS :	AVANT TOUT TRAITEMENT PAR REMICADE :
<p>- Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF, Molécule intervenant dans le processus inflammatoire de la polyarthrite.</p> <p>- Le REMICADE est prescrit en général en association au METHOTREXATE (NOVATREX), ou IMUREL, ARAVA. dans la polyarthrite rhumatoïde</p> <p>INDICATIONS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite Rhumatoïde réfractaire aux autres traitements (PR), • Spondylarthropatie : spondylarthrite, rhumatisme psoriasique • Autres rhumatismes inflammatoires. <p>MODALITES DU TRAITEMENT :</p> <p>- Perfusion de 2 heures avec surveillance infirmière pendant cette dernière.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2^{ème} perfusion la 2^{ème} semaine, • 3^{ème} perfusion la 6^{ème} semaine, • Les autres perfusions, toutes les 8 semaines <p>PRIX D'UN FLACON DE 100 mg DE REMICADE :</p> <p>711 Euros, Hors Taxe ou 4663,83 Francs, Hors Taxe.</p>	<p>CONTRE INDICATIONS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergies aux protéines de souris, • Infections, • Blessures, • Problèmes cardiaques modérés ou sévères, • Grossesse ou allaitement. <p>EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur ou tension : → poitrine → muscles, → articulations, → mâchoires. • Gonflements : → mains, pieds, → chevilles, face, lèvres, → bouche, gorge. • Toux persistante, essoufflement, • Difficultés à avaler, • Fièvre, infections, • Éruption cutanée, démangeaisons, • Céphalées, vertiges, vision double, surdité, • Hypertension, hypotension, troubles du rythme cardiaque, • Fatigue, perte de poids, • Engourdissements, fourmillements des membres inférieurs. • Problème pour uriner. 	<p>AVANT TOUT TRAITEMENT PAR REMICADE :</p> <p>EXAMENS A REALISER :</p> <p><input type="checkbox"/> Bilan biologique <input type="checkbox"/> Radiographie pulmonaire <input type="checkbox"/> Electrocardiogramme → ECG <input type="checkbox"/> Intradermo réaction à la tuberculine → IDR <input type="checkbox"/> Examen cyto- bactériologique des urines</p> <p>Allergie : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui, lesquelles ?</p> <p>Préparation antiallergique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Produit utilisé :</p> <p>MODALITE D'HOSPITALISATION :</p> <p>→ Hospitalisation prévue la veille du traitement, → Sortie prévue sur avis médical, le jour même ou le lendemain.</p>

ANNEXE 6 : Principaux médicaments cités dans la thèse.

AMOXICILLINE - ACIDE CLAVULANIQUE	AUGMENTIN®
AZATHIOPRINE	IMUREL®
CHLORAMINOPHENE	CHLORAMBUCIL®
CICLOSPORINE	NEORAL®
CIPROFLOXACINE	CIFLOX®
CLARITHROMYCINE	ZECLAR®
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN®
ETHAMBUTOL	MYAMBUTOL®
ISONIAZIDE	RIMIFON®
LEFLUNOMIDE	ARAVA®
MESALAZINE OU 5 ASA	PENTASA® ROWASA®
METHOTREXATE	NOVATREX®
METHYL-PREDNISOLONE	SOLU-MEDROL®
OLSALAZINE	DIPENTUM®
PREDNISOLONE	SOLUPRED®
PREDNISONNE	CORTANCYL®
PYRAZINAMIDE	PIRILENE®
RIFABUTINE	ANSATIPINE®
RIFAMPICINE	RIFADINE®
ROXITHROMYCINE	RULID®
SULFASALAZINE	SALAZOPYRINE®
TELITHROMYCINE	KETEK®

BIBLIOGRAPHIE

[1] SARAUX A. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. La Lettre du Rhumatologue. 2000, 1999, 253, 18-21.

[2] CHEVALIER X., FLIPO R.M., GOUPILLE P. et al. La polyarthrite rhumatoïde. Rhumatologie. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Paris Masson, 2002, p. 361-377.

[3] SANY J., COMBE B., JORGENSEN C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. I. Aspects cliniques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 14-220-A-10, 1997, 19 p.

[4] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLACK DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988 : 31 : 315-324.

[5] DOUGADOS M. La sévérité de la polyarthrite rhumatoïde. La lettre du Rhumatologue, 2000, 66 supplément, p. 9-16.

[6] SANY J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Conception actuelle. Paris : John Libbey Eurotext 2003, 298 p.

[7] FAUTREL B., CHERIN P. Intérêt des molécules anti-TNF α dans les maladies inflammatoires et infectieuses. Revue de Médecine Interne, 2000, 21, p. 872-888.

[8] COMBE B. Stratégie des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 1997, 64, 183SP-191SP.

[9] SANY J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Conception actuelle. Paris : John Libbey Eurotext 2003, 298 p.

[10] WENDLING D. Spondylarthrite ankylosante. Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur. Mise à jour 1998, 14, 230-A-10, 14 p.

[11] CHEVALIER X., FLIPO R.M., GOUPILLE P. et al. La spondylarthrite ankylosante. Rhumatologie. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Paris : Masson, 2002, p. 378-393.

[12] HAMMER R.E., MAIKA S.D., RICHARDSON J.A. et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human B2m : an animal model of HLA-B27-associated disorders. Cell 1990 ; 63 : 1099-1112.

[13] MIELANTS H., VEYS E.M., CUVELIER C. et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. J Rheumatol 1995 ; 22 : 2273-8.

- [14] POOLE A.R., The histopathology of ankylosing spondylitis : are there unifying hypotheses? *Am. J. Med. Sci* 1998 : 316 : 228-233.
- [15] DURIEUX S., BOURGEOIS P. Manifestations systémiques de la spondylarthrite ankylosante. pp. 927 in KAHN MF et coll. *Maladies et syndromes systémiques*. 1 volume Flammarion, Médecine-Sciences, Paris 2000.
- [16] AMOR B., DOUGADOS M, MIJIYAWA M. Critères diagnostiques des spondylarthropathies. *Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic* 1990 : 57 : 85-89.
- [17] DOUGADOS M., VAN DEN LINDEN S., JUHLIN R. et al. The European Spondylarthropathy Study Group. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991 : 34 : 1218-1227.
- [18] MC GONAGLE D., GIBBON W., O'CONNOR P. et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998 : 41 : 694-700.
- [19] CHEVALIER X., FLIPO R.M., GOUPILLE P. et al. Le rhumatisme psoriasique. *Rhumatologie*. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Paris : Masson 2002, p. 394-400
- [20] CHEVALIER X., FLIPO R.M., GOUPILLE P. et al. Les affections rhumatismales juvéniles inflammatoires. *Rhumatologie*. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Paris : Masson, 2002, p. 641-646.
- [21] GENDRE J.P., MODIGLIANI R. Maladie de Crohn. In : J.C. RAMBAUD, *Traité de Gastroentérologie* : pp 625-64. Flammarion, Paris, 2000, p 625-627.
- [22] DUCLOS B., REIMUND J.M. Physiopathologie et pathogénie des maladies inflammatoires chroniques. *Act. Med. Int. Gastroentérologie*, 1998, 12, p. 1-6.
- [23] CALKINS B.M. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 1841-54
- [24] COSNES J. Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Maladies inflammatoires de l'intestin. Progrès en hépato-gastroentérologie*. Doin, Paris. 1998 : 141-52
- [25] FLOURIE B. Régimes alimentaires et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Act Méd Int. Gastroentérologie* 1995 ; 4 : 95-8
- [26] COSNES J, CARBONNEL F. CARRAT F. et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease. A prospective cohort study. *Gut* 1999 ; 45 : 218-22
- [27] CHAMBERLIN W., GRAHAM D.Y., HULTEN K. et al. Review article : mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 : 337-346.
- [28] COLLINS S.M., Stress and the gastrointestinal tract. IV. Modulation of intestinal inflammation by stress : basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol* 2001 ; 280 : G 315-8.

- [29] HAMPE J., GREBE J., NIKOLAUS S. et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease : a cohort study. *Lancet* 2002 ; 359 : 1661-5.
- [30] LESAGE S., ZOUALI H., CEZARD JP. and the EPWG-IBD et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002, *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 845-57.
- [31] DESREUMAUX P., NUTTEN S., CORTOT A. et al. Cytokines, chimiokines et anti-cytokines dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro*, 1999, 6, p. 6-15.
- [32] COLOMBEL J.F., LEMANN M., CASSAGNOU M. et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroentérol* 1999 ; 94 : 674-678
- [33] LAGRANGE P.H., Physiopathologie et immunité de l'infection tuberculeuse. F. DENIS, C. PERRONNE Ed. *Mycobacterium tuberculosis* et mycobactéries atypiques. Paris, Elsevier, 2004, p. 19-45.
- [34] CARBONNELLE B., DAILLOUX M., LEBRUN L. et al. *Mycobacterium tuberculosis* et la tuberculose. *Mycobactéries, mycobactérioses*. Paris : BIOFORMA, 2003, p. 16-35.
- [35] GAILLARD J.L., BERCHE P. Les mycobactéries de la tuberculose. BERCHE P., GAILLARD J.L., SIMONET M., Ed. *Bactériologie. Les bactéries des infections humaines*. Paris, Médecine Sciences Flammarion, 1998, p. 407-422.
- [36] BENHAMOU D., BRU J.P., ETIENNE J. et al. Légionellose : définition et traitement. *Médecine et maladies infectieuses* 2005, 35, p. 1-5.
- [37] YAMAMOTO Y., KLEIN T.W., NEWTON C. et al. Innate and adaptative immunity to legionella pneumophila. MARRE R., KWAIK Y.A., BARTLETT C. et al. Ed. *Legionella*, Washington D.C : REINHARD MARRE et al. 2002, p.109-119.
- [38] SKERRETT S.J., MARTIN T.R. Tumor Necrosis Factor and Lipopolysaccharide potentiate Gamma Interferon-Induced Resistance of Alveolar Macrophages to *Legionella pneumophila*. BARBAREE J.M., BREIMAN R.F., DUFOUR A.P., Ed. *Legionella. Current status and emerging perspectives*. Washington : American Society for Microbiology, 1993, p. 105-106.
- [39] SIBILIA J. TNF α et anti TNF α . Maladies systémiques et antagonistes du TNF. Première journée scientifique du Club du Rhumatisme Inflammatoire. Paris 4 mai 2002, p. 4-17.
- [40] SMITH C.A., DAVIS T., ANDERSON D. et al. A receptor for tumor necrosis factor defines an unusual family of cellular and viral proteins. *Science* 1990 ; 248 : 1019-23.
- [41] LOETSCHER H., PAN Y.C., LAHM H.W. et al. Molecular cloning and expression of the human 55kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1990 ; 61 : 351-9.
- [42] REMICADE® Vidal 2005 : le dictionnaire 81^{ème} ed. Paris : Ed. du Vidal 2005 p. 678-679
- [43] MAINI R., SAINT CLAIR E.W., BREEDVELD F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients

receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 1932-1939.

[44] LIPSKY P. et al. 102 weeks clinical and radiologic results from the ATTRACT trial : a 2 year randomised controlled phase 3 trial infliximab (REMICADE®) in patients with active RA despite MTX. Abstract ACR October 31, 2000 Philadelphia, Pennsylvania. *Arthritis Rheumatism*, vol 43, n° 9 (suppl.) septembre 2000.

[45] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous Rémicade® 2002.

[46] FURST D.E., CUSH J., KAUFMAN S. et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann. Rheum. Dis.* 2002, 61, p. 62-63.

[47] GOMEZ-REINO J.J., CARMONA L., VALVERDE V.R. et al. BIOBADASER Group : treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk : a multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, p. 2122-2127.

[48] Groupe de Recherche sur les anti TNF α et infections opportunistes. *Journal de l'Observatoire RATIO*, <http://www.observatoire-ratio.org.2004>.

[49] SALMON-CERON D., MARIETTE X., FLIPO R.M. et al. Emergence des infections opportunistes chez les malades traités par anti TNF alpha en France. *Médecine et maladies infectieuses*, 2003, 33, p. 13-15.

[50] HUMIRA® Vidal 2005 : le dictionnaire 81^{ème} ed. Paris : Ed. du Vidal 2005 p. 949-951.

[51] ENBREL® Vidal 2005 : le dictionnaire 81^{ème} ed. Paris : Ed. du Vidal 2005 p. 1700-1703.

[52] KLARESKOG L., VAN DER HEIJDE D., de JAGER J.P., et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. TEMPO investigators. *Lancet* 2004 ; 363:675-81.

[53] LIOTE H. Complications respiratoires des nouveaux traitements de la maladie rhumatoïde. *Revue des maladies respiratoires*, 2004, 21, p. 1107-1115.

[54] LIOTE H., LIOTE F., GAUDOUEN C. Le poumon de la polyarthrite rhumatoïde. In : Kahn MF., KUNTZ D., DRYLL A. et al. *L'actualité rhumatologique 1996*. Expansion Scientifique Française, Paris 1996 : 65-82.

[55] MORELAND LW, SCHIFF MH, BAUMGARTNER SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 478-86.

[56] BRAUN J., BRANDT., LISTING J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab : a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1187-93.

[57] WEISMAN M.H : What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety; *J. Rheumatol* 2002 ; 65 : S33-8.

- [58] KHANNA D., McMAHON M., FURST D.E. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf.* 2004;27(5):307-24. Review.
- [59] HANAUER SB., FEAGAN BG., LICHETENSTEIN GR. et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359 : 1541-9
- [60] KEANE J., GERSHON S., WISE RP. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001 : 345 : 1098-104
- [61] WALLIS RS., BRODER MS., WONG JY. et al. Granulomatous infectious diseases associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin. Infec. dis.* 2004 May 1;38(9):1261-5 Epub 2004 Apr 15.
- [62] WOLFE F., MICHAUD K., ANDERSON J., et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004 Feb;50(2):372-9.
- [63] SEPSAS (Sociedad Espanola de Salud Publica). 2002 SEPAS report : investing in health. In : CABASES J.P., VILLALBI JR., AIBARD C editors. *Priorities for public health in Spain.* Granda (Spain) : Escuela Andaluza de Salud Publica : 2002. p. 21-42.
- [64] Centers for Disease Control and Prevention. Reported TB in the United States. *Surveillance Reports* : 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;1-95.
- [65] SALMON D., FLIPO R.M., MARIETTE X. et al. Opportunistic infections in patients treated with TNF-alpha blockers, 43 re International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract K-557
- [66] BALDIN B., DOZOL A., SPREUX A. et al. Tuberculoses lors de traitements par l'infliximab. Suivi national du 1^{er} janvier 2000 au 30 juin 2003. *Presse Méd.* 2004, 34, 353-7
- [67] CHE D., BITAR D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2003. *BEH* n°17-18/2005, p 66-69.
- [68] LEVY-BRUHL D., Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France, *BEH* n°17-18/2005, p. 83-84.
- [69] WONDERGEM M.J., VOSKUYL A.E., VAN AGTMAEL M.A. A case of legionellosis during treatment with a TNF alpha antagonist. *Scand J Infec Dis.* 2004 ; 36 (4) : 310-1. Pubmed ID : 15198192.
- [70] TAI T.L, O'ROURKE K.P, McWEENEY M. et al. Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41 (8):951-952.
- [71] LEE J.H, SLIFMAN N.R, GERSHON S.K. et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70.
- [72] WARRIS A., BJORNEKLETT A., GAUSTAD P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1099-100.

[73] SHRESTHA R.K, STOLLER J.K, HONARI G. et al. Pneumonia due to *Cryptococcus neoformans* in a patient receiving infliximab : possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. *Respir Care* 2004 Jun;49(6):606-8.

[74] EHLERS S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis : implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1137-42.

[75] RUDERMAN E.M, MARKENSON J. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonists therapy : update through June 2002 (abstract). *Arthritis Rheum* 2003 ; 48(9):S241.

TABLE DES MATIERES

<u>Introduction</u>	13
<u>1^{ère} partie</u>	15
A – Polyarthrite rhumatoïde	16
I – Introduction	16
II - Aspects cliniques	16
III – Physiopathologie	19
IV - Prise en charge thérapeutique	22
V – Conclusion	24
B - Spondylarthrite ankylosante	26
I – Introduction	26
II – Physiopathologie	26
III - Aspects cliniques	28
IV - Diagnostic positif	30
V - Prise en charge du patient	30
VI – Traitement	31
VII – Conclusion	31
C - Rhumatisme psoriasique et arthrite chronique juvénile	33
I - Rhumatisme psoriasique	33
II - Arthrite chronique juvénile	34
D - Maladie de Crohn	36
I - Données générales	36
II – Physiopathologie	36
III - Aspects cliniques	40
IV - Principes thérapeutiques	41
E - Physiopathologie de la tuberculose	43
I - Individu non vacciné par le BCG	43
II - Chez un individu vacciné par le BCG	50
III - Conclusion	50
F - La légionellose	51
I – Généralités	51
II – Physiopathologie	51
III - Au total	54
G - Le TNF alpha	55
I – Généralités	55
II - Biologie du TNF α	55
III – Conclusion	60
H - Anti-TNFα	62
I – Généralités	62
II - Infliximab (Rémicade [®])	62
III - Adalimumab (Humira [®])	68
IV - Etanercept (Enbrel [®])	70

V - Particularités des atteintes respiratoires sous anti-TNF α	72
VI - Conclusion	73
<u>2^{ème} partie</u>	75
I – Introduction	76
II - Matériel et méthode	76
III - Les anti-TNF α employés entre 2001 et 2004 au CHU de Limoges	78
IV - Etude des cas cliniques	83
V - Tableau de synthèse des cas cliniques	112
<u>Discussion</u>	113
<u>Conclusion</u>	127
<u>Annexes</u>	129
Annexe 1 : critères de classification de la PR selon l'ACR	130
Annexe 2 : critères de spondylarthropathie d'Amor	131
Annexe 3 : critères de spondylarthropathie de l'ESSG	132
Annexe 4 : recommandations nationales de l'APSSAPS	135
Annexe 5 : fiche d'information Rémicade [®]	138
Annexe 6 : principaux médicaments cités dans la thèse	139
<u>Bibliographie</u>	141

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

INFECTIONS RESPIRATOIRES OPPORTUNISTES SOUS ANTI-TNF α AU CHU DE LIMOGES ENTRE 2001 et 2004

Dés infections respiratoires opportunistes peuvent survenir chez des patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante (SPA), arthrite chronique juvénile, rhumatisme psoriasique, maladie de Crohn (MC) et traités par anti-TNF α .

Le TNF α est une cytokine ayant un rôle central dans les pathologies inflammatoires d'origine infectieuse ou non. L'augmentation de sa synthèse permet à l'individu de lutter contre l'infection, mais peut aussi être délétère dans certaines maladies inflammatoires.

C'est pourquoi des thérapeutiques anti-TNF α (Infliximab : Rémicade[®], Etanercept : Enbrel[®], Adalimumab : Humira[®]) ont été mises au point et utilisées principalement dans le traitement de la PR, de la SPA et de la MC.

Notre étude rétrospective a recensé 11 patients du CHU de LIMOGES ayant présenté une infection respiratoire opportuniste entre 2001 et 2004 sous anti-TNF α (10 sous Infliximab et 1 sous Adalimumab). Nous retrouvons 2 cas de tuberculoses pulmonaire et ganglionnaire, 1 cas de tuberculose pulmonaire, 5 cas de primo-infections tuberculeuses (PIT), 2 cas de mycobactérioses atypiques, 2 cas de légionelloses, 1 cas de pneumocystose, 1 cas d'infection respiratoire à staphylocoque résistant à la méticilline, 1 colonisation à aspergillus.

Il n'est pas noté d'élément caractéristique de ces infections par rapport aux données de la littérature. Les PIT ne sont pas recensées dans la littérature.

Le clinicien doit rester vigilant lors de l'utilisation de ces médicaments, il est aidé par des recommandations de bonnes pratiques auxquelles il doit se conformer.

RESPIRATORY OPPORTUNISTIC INFECTIOUS DISEASES ASSOCIATED WITH TNF α ANTAGONISTS. CASE SERIES OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF LIMOGES (2001-2004)

The increasing use of TNF α antagonists is associated with increasing reports of respiratory opportunistic infectious diseases, such as tuberculosis, atypical mycobacteria infection, legionellosis, pneumocystis pneumonia, and pulmonary aspergillosis in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriasis arthritis, or juvenile rheumatoid arthritis.

TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) is a cytokine which acts as a central mediator of inflammation and immune regulation. In the course of infection, one of its key roles is to facilitate cell-to-cell communication for the control of invasive infections. TNF α antagonists (Infliximab : Rémicade[®], Etanercept : Enbrel[®], Adalimumab : Humira[®]) have been approved for treatment in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, or Crohn's disease.

We report 11 patients treated for respiratory opportunistic infections diseases in the CHU of LIMOGES during TNF α antagonists treatment between 2001 and 2004 (10 patients received Infliximab and 1 patient received Adalimumab). Among them, 2 patients had lymphadenitis and pulmonary tuberculosis, 1 patient was treated for pulmonary tuberculosis exclusively, 5 patients presented with latent tuberculosis infection (LTBI), 2 patients with atypical mycobacteria (*M. kansasii*), 2 patients with legionellosis, 1 patient with pneumocystis pneumonia, 1 patient was treated for meticillin-resistant Staphylococcus respiratory infection, and aspergillus was found in one patient's expectoration.

Clinical presentation of infections was similar in our series and in the series of the literature. We did not find any LTBI in our literature review.

Physicians who prescribe these agents have to be careful and should screen patients for LTBI or other respiratory opportunistic infections. Recommendations for good practices may be helpful for screening, diagnosis and treatment of LTBI and tuberculosis.

DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE : PNEUMOLOGIE

MOTS-CLES : TNF α – anti-TNF α – infections respiratoires opportunistes

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.
U.F.R. de MEDECINE de LIMOGES**