

LES INFECTIONS AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

INFECTIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

S. KAROUI, M. SERGHINI, J. BOUBAKER, A. FILALI.

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.

Correspondance :

Dr Sami Karoui
Service de Gastro-entérologie A
Hôpital la Rabta. 1007 Tunis. Tunisie.

Tel : 71578794 – 98219771
Fax : 71560522
Mail : sami_karoui@fastmail.fm

Résumé

Pré-requis : Les infections sont fréquentes au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elles sont associées à un risque élevé de mortalité.

Buts : Préciser les différentes infections survenant chez les malades atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique et leurs moyens de prévention.

Matériel et méthodes : Revue de la littérature.

Résultats : Les infections survenant au cours des poussées peuvent expliquer la résistance aux traitements de la maladie. Il s'agit le plus souvent des infections à *Clostridium difficile* et à Cytomégalovirus. Les infections à *Epstein-Barr virus* majorent le risque de lymphomes chez les malades sous azathioprine. Les infections opportunistes sont relativement fréquentes au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, en particulier en cas de prise d'un ou de plusieurs immunosuppresseurs. La prévention de ces infections opportunistes se base sur un bilan pré-thérapeutique complet, les vaccinations chez les patients immunodéprimés et la chimioprophylaxie dans certaines situations.

Conclusion : La connaissance des différentes infections pouvant survenir chez les malades atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est primordiale. Le traitement de ces infections est associé à une meilleure réponse aux traitements de la maladie et à une réduction de la mortalité en cas d'infection opportuniste.

Mots clés : Infections – Maladie de Crohn – Rectocolite hémorragique – Immunosuppresseurs

Summary :

Background : Infections are frequent in inflammatory bowel disease and are associated with a high risk of mortality.

Aims : To precise the risk factors of infections in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and to identify the prevention methods.

Material and methods : Literature review.

Results : Some infections occur during the relapses of the disease and can explain the unfavourable outcome. It concern *Clostridium difficile* and Cytomegalovirus infections. *Epstein-Barr virus* infection is associated with an increased risk of lymphoma in patients on azathioprine. Opportunistic infections are relatively frequent in inflammatory bowel disease patients, especially in patients taking one or more immunosuppressors. Prevention of opportunistic infections is based on the pre-therapeutic screening before immunomodulatory agents and/or tumor necrosis factor antagonist initiation, vaccination in immune-compromised patients, and chemoprophylaxis in some conditions.

Conclusion : Knowledge of infections in inflammatory bowel disease patients is important. Treatment of the infections could improve the response of the disease specific treatment and reduce the mortality related to opportunistic infections.

Key words : Infections – Crohn's disease – Ulcerative colitis – Immunosuppressors

INTRODUCTION

Il existe une relation étroite entre les infections et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Sur le plan physiopathologique, le rôle des bactéries comme déclencheurs de la cascade inflammatoire a été suspecté par plusieurs auteurs [1]. D'autre part, plusieurs colites infectieuses peuvent simuler une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, posant parfois un problème de diagnostic différentiel avec une première poussée de MICI [2]. La survenue d'une infection chez un malade présentant une MICI est associée à un pronostic péjoratif. En effet, les études de cohorte ont bien démontré que la mortalité globale des patients atteints de MICI était similaire à celle de la population générale [3,4] ; cependant, la cause principale de décès chez ces patients est représentée par les infections, qu'elles soient opportunistes ou non, avec un risque relatif entre 8 et 9 par rapport à la population générale [3,4]. Il existe globalement deux types d'infections chez les patients atteints de MICI : Les infections pouvant déclencher ou aggraver la maladie, et les infections opportunistes, survenant chez un malade présentant une MICI connue ; qui constituent un sujet d'actualité depuis la grande diffusion des immunosuppresseurs et des traitements biologiques dans le traitement des MICI [5]. Les buts de cette mise au point sont de préciser les principales infections qui peuvent survenir soit au début de la maladie, soit au cours de son évolution, de préciser leurs facteurs favorisants ainsi que leurs moyens de prévention.

INFECTIONS RESPONSABLES D'UNE POUSSÉE DE LA MALADIE

Le rôle des agents bactériens dans la survenue d'une poussée de la maladie a été fortement évoqué sur des études de cohorte qui ont montré que les patients ayant présenté un épisode de diarrhée aiguë infectieuse développaient plus fréquemment une MICI dans les années qui suivent par rapport à un groupe contrôle [6]. Des agents infectieux spécifiques ont été par contre incriminés dans les rechutes de la maladie et éventuellement pour expliquer la mauvaise réponse au traitement dans certains cas. L'infection à *Clostridium difficile* est de plus en plus retrouvée chez les patients atteints de MICI ; surtout chez les patients ayant reçu des quinolones et en cas d'atteinte colique [7]. Inversement, une étude récente a clairement démontré que les MICI représentaient 15% de l'ensemble des infections à *C. difficile* [8]. D'après deux études récentes, *C. difficile* a pu être incriminé dans le déclenchement d'une poussée de la maladie dans 8 à 10% des cas [7,8]. La mise au point de techniques de

détection de plus en plus sensibles a certainement contribué à la mise en évidence plus fréquente de ce germe au cours des MICI, ces tests étant représentés par la recherche des toxines A et B dans les selles par technique ELISA [9]. Il est à noter par ailleurs que l'aspect typique de pseudo-membranes est moins souvent retrouvé au cours des MICI par rapport aux colites à *C. difficile* survenant en dehors d'une MICI [7,8]. Sur le plan thérapeutique, la vancomycine semble donner de meilleurs résultats que le métronidazole sur ce terrain [10].

L'infection récente à Cytomégalovirus (CMV) est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MICI, particulièrement au cours de la rectocolite hémorragique, avec une fréquence variant de 5 à 13% [11]. Cette fréquence atteint même 25 à 30% en cas de colite aiguë grave cortico-résistante de rectocolite hémorragique [11]. Actuellement, il est fortement recommandé de rechercher une colite à CMV en cas de mauvaise réponse au traitement corticoïde au bout de 2 à 3 jours de traitement, et ceci soit par la recherche d'inclusions virales sur les biopsies coliques, soit par étude immunohistochimique, soit par PCR [12]. Cependant, le bénéfice d'associer un traitement anti-viral à base de ganciclovir n'est pas clairement démontré ; puisque les études thérapeutiques comportent un faible nombre de patients [13] et que, malgré un traitement anti-viral, une colectomie a été nécessaire chez un tiers des patients atteints de colite aiguë grave cortico-résistante dans l'étude de Criscuoli et al. [14].

Le virus Epstein-Barr (EBV) est l'agent causal de la mononucléose infectieuse. Au cours des MICI, il a été montré que la charge virale en EBV n'était pas différente de celle des sujets contrôles [15]. Cependant, la particularité de ce virus, c'est que les lymphocytes B en représentent les principales cellules cibles : Cette donnée physiopathologique explique le rôle primordial de l'infection à EBV dans la genèse des lymphomes survenant sous azathioprine chez les patients atteints de MICI [16].

INFECTIONS OPPORTUNISTES SURVENANT AU COURS DES MICI

La susceptibilité des malades ayant une MICI aux infections est accrue. Plusieurs facteurs majorent le risque d'infections opportunistes. En effet, ces dernières sont plus fréquentes en cas de maladie de Crohn qu'en cas de rectocolite hémorragique, en cas de maladie fistulisante, de dénutrition et de tares associées [17, 18]. Le principal facteur favorisant des infections au cours des MICI est représenté par les traitements reçus : Il s'agit d'un sujet d'actualité, surtout devant la prescription importante des immunosuppresseurs et des nouveaux traitements biologiques aux MICI [5].

Cette donnée a été récemment vérifiée par des études comportant un très grand nombre de patients : Les résultats du registre TREAT, qui a intéressé plus de 6000 patients, ont clairement démontré que les corticoïdes augmentaient le risque d'infections opportunistes par un facteur deux [19]. Plus récemment, une étude de la Mayo clinic a montré que les traitements qui majoraient le risque d'infection opportuniste étaient les corticoïdes, mais aussi l'azathioprine et l'infliximab, quoi que l'intervalle de confiance relatif à ce médicament était très large dans cette étude [20]. Par ailleurs, cette étude a aussi montré que l'association de plusieurs immunosuppresseurs était fortement associée au risque infectieux, particulièrement en cas d'association corticoïdes, azathioprine avec ou sans l'infliximab [20].

Les infections opportunistes qui surviennent au cours des MICI sont diverses ; elles peuvent être bactériennes, mais aussi virales, surtout en cas de prise d'azathioprine, ou mycosiques, en cas de prise de corticoïdes [20]. Le principal signe qui doit faire évoquer le diagnostic est la fièvre, inexpliquée par la maladie, et qui, en présence d'un terrain particulier d'immunosuppression, doit faire rechercher une infection opportuniste, surtout s'il existe une neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ ou un taux bas de lymphocytes T CD4 ($< 300/\text{mm}^3$) (21). Lorsque le diagnostic est évoqué, un examen physique complet devra être réalisé, en particulier cutané, neurologique, respiratoire et digestif, suivi des examens complémentaires adaptés à chaque situation [21].

La prévention des infections opportunistes chez les patients atteints de MICI est primordiale. Elle passe obligatoirement par un bilan pré-thérapeutique complet et exhaustif avant de démarrer tout traitement immunosuppresseur ou anti-TNF. Des recommandations récentes ont été publiées sur le sujet [21] : Le bilan pré-thérapeutique doit comporter un interrogatoire détaillé pour déterminer les antécédents infectieux du patient, les signes d'imprégnation tuberculeuse et le statut vaccinal ; un examen physique à la recherche de foyers infectieux patents, en particulier bucco-dentaire et, chez la femme, gynécologique ; un bilan biologique comportant une NFS, un comptage des lymphocytes et des lymphocytes CD4, des sérologies de la varicelle, du cytomégalovirus, des virus des hépatites B et C et éventuellement un bilan tuberculeux comportant une radiographie du thorax, une intra-dermo-réaction, en cas de bilan pré-infliximab.

Le deuxième volet de la prévention des infections est représenté par la vaccination. En effet, il est important de préciser le statut vaccinal des patients atteints de MICI, quoi que cette donnée ne puisse pas toujours être recueillie de façon fiable [22].

Certains vaccins sont fortement recommandés chez les patients atteints de MICI, spécialement chez les patients immunodéprimés : Il s'agit des vaccins contre la diphtérie, la poliomyélite et l'hépatite virale B, qui doivent être renouvelés tous les 10 ans ; du vaccin contre le pneumocoque tous les cinq ans et du vaccin contre la grippe [21]. La vaccination contre le *Papilloma virus* chez les femmes jeunes et le méningocoque peut être réalisée, mais il est important de savoir que les vaccins vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, rubéole et oreillons, sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés [21].

Enfin, dans certains cas particuliers, une chimioprophylaxie doit être envisagée pour éviter l'apparition d'une infection : Dans ce contexte, le bilan tuberculeux doit être complet chez les patients justiciables d'un traitement par infliximab ou un autre anti-TNF [23, 24]. La tuberculose maladie constitue une contre-indication absolue à l'infliximab. En cas tuberculose latente, il est actuellement recommandé de précéder le traitement par 3 à 4 semaines d'isoniazide et de rifampicine, et de continuer ce traitement pendant au moins trois mois ; et ce afin d'éviter une réactivation tuberculeuse qui peut être mortelle [25, 26]. En cas de prescription d'azathioprine ou d'infliximab, la détermination des statuts viraux B et C est importante à réaliser ; puisque les malades atteints de MICI seraient plus souvent porteurs des virus B et C par rapport à la population générale, et que des cas de réactivation d'une hépatite B chez des patients porteurs sains de ce virus ont été décrits sous infliximab [27, 28]. Chez ces patients, un traitement par lamivudine une à deux semaines avant le début du traitement immunosuppresseur est indiqué, ce traitement devra être prolongé par la suite pendant au moins trois mois [29]. L'infection à *Pneumocystis jirovecii* (carinii) est très fréquente en cas de double immunosuppression [30]. La prophylaxie de cette infection par triméthoprime-sulphaméthoxazole est efficace : elle doit intéresser les patients sous au moins deux immunosuppresseurs dont les corticoïdes, les patients ayant une lymphopénie $< 600/\text{mm}^3$ ou un taux bas de CD4 $< 300/\text{mm}^3$ [31].

CONCLUSION

Les patients atteints de MICI sont à haut risque de développer des infections. Les infections peuvent survenir au décours d'une poussée de la maladie, et expliquer ainsi l'absence de réponse au traitement. Il peut s'agir aussi d'infections opportunistes qui peuvent être très graves et parfois mortelles ; qui sont de plus en plus observées chez ces malades, du fait de l'utilisation

de plus en plus fréquente des immunosuppresseurs et de l'infliximab. La principale mesure de prévention de ces infections est représentée par un bilan pré-thérapeutique complet ; associée à la vaccination des malades immunodéprimés ainsi que la chimio-prophylaxie dans certaines situations.

REFERENCES

- 1- Ohkusa T, Nomura T, Sato N. The role of bacterial infection in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intern Med* 2004 ; 43 : 534-9.
- 2- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease : Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006 ;12 : S3-S9.
- 3- Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis : Mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 861-70.
- 4- Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis : follow-up of a population-based cohort in Copenhagen county. *Gastroenterology* 2003 ;125 :1576-82.
- 5- Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 5 : 18-27.
- 6- Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1588-94.
- 7- Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 539-44.
- 8- Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 345-51.
- 9- Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004 ; 171 : 51-58.
- 10- Musher DM, Aslam S, Logan N et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with Metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1586-90.
- 11- Pofelski J, Heluwaert F, Roblin X et al. Le Cytomegalovirus et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 292-6.
- 12- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 2857-65.
- 13- Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJH, Tytgat GNJ, Weel J. The pathogenicity of Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease. A systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 245-50.
- 14- Criscuoli V, Casa A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. Severe acute colitis associated with CMV : a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004 ; 36 : 818-20.
- 15- Reijasse D, Le Pendeven C, Cosnes J et al. *Epstein-Barr Virus* viral load in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 85-90.
- 16- Dayrash GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ et al. *Epstein-Barr Virus* positive-lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 72-7.
- 17- Pirlich M. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients : impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003 ; 21 : 245-51.
- 18- Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 5-10.
- 19- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease : TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 621-30.
- 20- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 929-36.
- 21- Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Céron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease : prevention and diagnosis. *Gut* 2008 ; 57 : 549-58.
- 22- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illness. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1834-40.
- 23- Karoui S, Boubaker J, Filali A. Indications et résultats de l'infliximab au cours de la maladie de Crohn. *Tunis Med* 2004 ; 82 : 1057-63.
- 24- D'Haens GR. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007 ; 56 : 725-32.
- 25- Salmon-Céron D. Groupe Tuberculose et Infliximab. Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé. Recommandations about the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Joint Bone Spine* 2002 ; 69 : 170-2.
- 26- Karoui S, Bouallegue L, Hamzaoui S, Filali A, Boubaker J. Milière tuberculeuse probable d'évolution mortelle après traitement par infliximab. *Tunis Med* 2004 ; 82 : 393-6.
- 27- Biancone L, Delle Monache M, Ricci GR, Pallone F. Prevalence of hepatitis B and C infection in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : A934.
- 28- Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients : need for primary prophylaxis. *Gut* 2004 ; 53 : 1363-5.
- 29- Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy : Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 21 : 1366-71.
- 30- Seddik M, Melliez H, Seguy D et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after initiation of infliximab and azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 618-20.
- 31- Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of pneumocystis pneumonia in immunocompromised non HIV infected patients : Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 1052-9.