

République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique



Université de Constantine 03

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur
en pharmacie

Thème

Les complications infectieuses des immunosuppresseurs

Présenté par :

☆ ZEROR Maissoun

☆ DENIA Malika

☆ DJEBAILI Rayane

Encadré par :

☆ Dr. GUETTARI Chaouki MA en médecine interne / HMRUC

Devant le Jury composé de :

☆Pr. BOUAB Haroun MCA en immunologie clinique / HMRUC

Président

☆Pr. MEDDAH A/Aziz MCB en gastro entérologie hépatologie / HMRUC

Membre

Session 2021/2022

Table des matières

I	Introduction	18
I.1	Rappel des mécanismes de défenses contre l'infection	20
II	Principales indications des immunosuppresseurs	23
II.1	Les corticoïdes :	23
II.1.1	Mécanisme d'action :	23
II.1.2	Indications :	24
II.1.3	Schéma thérapeutique usuel	24
II.1.4	Autres indications :	24
II.2	Cyclophosphamide (Endoxan®)	25
II.2.1	Mode d'action :	25
II.2.2	Indications :	25
II.2.3	Schéma thérapeutique usuel	26
II.2.4	Précaution d'emploi :	26
II.2.5	Autres indications	26
II.3	L'Azathioprine (Imurel®) :	27
II.3.1	Mécanisme d'action	27
II.3.2	Indications :	27
II.3.3	Schéma thérapeutique usuel	27
II.3.4	Autres indications	28
II.4	Le Leflunomide (LEF) (ARAVA®) (comprimé de 20 mg)	29
II.4.1	Mode d'action :	29
II.4.2	Indications :	30
II.4.3	Schéma thérapeutique :	30
II.5	Le Méthotrexate :	30
II.5.1	Modes d'action :	31
II.5.2	Indications :	31
II.5.3	Schéma thérapeutique :	32
II.5.4	Autres indications :	32
II.6	Le Mycophenolate mofétil : (Cellcept®, Myfortic®)	33
II.6.1	Mécanisme d'action	33
II.6.2	Indications	33
II.6.3	Schéma thérapeutique	34

II.6.4	Autres indications _____	34
II.7	La biothérapie _____	35
II.7.1	Les anti-TNF-alpha _____	35
II.7.1.1	Mecanisme d'action _____	36
II.7.1.2	Indications _____	37
II.7.1.3	Schéma thérapeutique _____	38
II.7.1.4	Autres Indications _____	38
II.7.2	Le rituximab (Mabthera®) _____	38
II.7.2.1	Mécanisme d'action _____	39
II.7.2.2	Indications : _____	40
II.7.2.3	Schéma thérapeutique : _____	40
II.7.2.4	Autre indication du rituximab _____	41
II.7.3	Tocilizumab (TCZ) _____	41
II.7.3.1	Mécanisme d'action _____	41
II.7.3.2	Indications _____	42
II.7.3.3	Schéma thérapeutique : _____	43
II.7.3.4	Schéma thérapeutique : _____	43
II.7.3.5	Autre indication : _____	43
II.8	Les inhibiteurs de la calcineurine : _____	44
II.8.1	La ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) _____	44
II.8.1.1	Mécanisme d'action de la cyclosporine : _____	44
II.8.2	Le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Modigraf®) _____	44
II.8.3	Indications _____	45
II.8.4	Schémas thérapeutiques usuels : _____	45
II.8.5	Autres indications : _____	46
II.9	Les inhibiteurs de la cible mammaire de la rapamycine (mTOR) _____	46
II.9.1	Le sirolimus _____	46
II.9.2	L'everolimus [40-O-(2-hydroxyéthyl) -rapamycine] _____	47
II.9.3	Mecanisme d'action _____	47
II.9.4	Indications _____	48
II.9.5	Schémas thérapeutiques usuels _____	48
II.9.6	Autres indications : _____	48
III	Les infections au cours des traitements immunosuppresseurs : _____	48
III.1	Traitement par les glucocorticoïdes : _____	48
III.2	Traitement par Cyclophosphamide : _____	51

III.3	Traitement par Azathioprine Imurel® :	52
III.4	Traitement par Leflunomide ARAVA® :	54
III.5	Traitement par Méthotrexate :	55
III.6	Traitement par le Mycophenolate mofétil :	56
III.7	Traitement par la biothérapie	56
III.7.1	Traitement par l'Anti-TNF alpha :	56
III.7.2	Rituximab	58
III.7.3	Tocilizumab	58
III.8	Traitement par les inhibiteurs de la calcineurine	60
III.9	Traitement par inhibiteurs de la cible mammaire de la rapamycine (mTOR) :	61
III.10	Complications infectieuses après greffe d'organe :	62
III.10.1	Transplantation rénale :	62
III.10.2	Transplantation hépatique :	63
IV	L'IMPACT DE LA PATHOLOGIE SOUS-JACENTE SUR LE RISQUE INFECTIEUX	64
IV.1	Lupus érythémateux systémique	64
IV.1.1	Infections particulières lors de la néphropathie lupique	65
IV.2	La polyarthrite rhumatoïde	66
IV.3	Vascularite associée aux ANCA	67
IV.4	Hypothèse étiopathogénique :	68
IV.4.1	Rôle de certain germe pathogène dans la pathogénèse de certaine maladie :	68
A)	Polyartérite noueuse et virus hépatite B	68
B)	La maladie de Takayasu et Bacille de Koch (BK)	68
C)	Sarcoïdose et le germe respiratoire	69
D)	Maladie de Wegener et le germe respiratoire	69
V	Particularité des infections chez les patients sous traitement immunosuppresseur :	69
V.1	Le risque infectieux avant et après le traitement IS :	69
V.1.1	Lupus érythémateux	69
V.1.2	La néphropathie lupique	70
V.1.3	La polyarthrite rhumatoïde	71
V.1.4	Vascularite associée aux ANCA	73

V.2	Particularités des infections chez les patients sous traitement immunosuppresseur	75
VI	Prévention	78
VI.1	Moyens de dépistage et diagnostic des infections :	78
VI.1.1	La tuberculeuse latente :	78
VI.1.2	Le cytomégalovirus (CMV) :	81
VI.1.3	Le virus d'Epstein-Barr ou virus EBV :	82
VI.1.4	Varicella-Zoster Virus :	83
VI.2	Moyens d'évaluation de l'immunocompétence :	83
VI.2.1	Les moyens d'évaluation de l'immunité cellulaire	84
VI.2.2	L'apport de l'énumération des sous populations lymphocytaires dans l'appréciation du risque infectieux	84
VI.3	Vaccination :	85
VII	Recommandations pour prévenir les infections au cours du TIS	85
VII.1	Les bases d'hygiène :	85
VII.2	Vaccination	86
Conclusion		87
Annexes		88
Références bibliographiques		101

Résumé

Alors qu'il est censé nous protéger contre les agents pathogènes (virus, bactéries...),

Notre système immunitaire peut parfois se déréguler. Il peut alors réagir contre des constituants du soi, et favoriser l'émergence de maladies auto-immunes,

Le but des thérapies immunosuppressives est de contrôler la réponse immunitaire, leur prescription doit donc être réfléchi en fonction du rapport bénéfice/risque.

L'objectif de notre étude est de démontrer que cette thérapie n'est pas anodine et éduquer les patients, en les informant sur les règles d'utilisation de ces médicaments, la modalité d'administration et le surrisque infectieux encouru pour chaque molécule.

Les immunosuppresseurs, sont des médicaments qui réduisent ou bloquent les réactions immunitaires de l'organisme, en cas de maladies auto-immunes ou de transplantation d'organes on peut citer : les corticoïdes– cyclophosphamide–azathioprine– méthotrexate–Leflunomide – Mycophenolate mofétil– Les inhibiteurs de la calcineurine–Les inhibiteurs de la cible mammaire de la rapamycine et la biothérapie.

Cependant les complications dues à leurs utilisations sont le surrisque infectieux qui est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Des recommandations de bon usage telles que le dépistage et le diagnostic précoce des infections et l'étude du terrain afin de se faire une idée sur le niveau d'immunosuppression minimal permettant le contrôle de la maladie.

La vaccination, tient une place importante dans la prévention des infections chez nos patients sous immunosuppresseurs

L'éducation thérapeutique des patients sous IS, reste un des piliers de la prévention des infections.

Abstract

While it is supposed to protect us against pathogens (viruses, bacteria...),

Our immune system can sometimes become dysregulated. It can then react against constituents of the self, and promote the emergence of autoimmune diseases,

The aim of immunosuppressive therapies is to control the immune response, so their prescription must be considered according to the benefit/risk ratio.

The aim of our study is to demonstrate that this therapy is not harmless and to educate patients by informing them about the rules of use of these drugs, the modality of administration and the infectious risk incurred for each molecule.

Immunosuppressants are drugs that reduce or block the body's immune reactions, in the case of autoimmune diseases or organ transplants, they include corticosteroids - cyclophosphamide - azathioprine - methotrexate - Leflunomide - Mycophenolate mofetil - calcineurin inhibitors - rapamycin target inhibitors and biotherapy.

However, the complications due to their use are the increased risk of infection, which is likely to be life-threatening for patients.

Recommendations of good use such as screening and early diagnosis of infections and studying the terrain in order to have an idea of the minimal level of immunosuppression allowing the control of the disease.

Vaccination plays an important role in the prevention of infections in our patients on immunosuppressive drugs

Therapeutic education of patients on IS remains one of the pillars of infection prevention.

ملخص

في حين أنه من المفترض أن الجهاز المناعي يحمينا من مسببات الأمراض (فيروسات، بكتيريا...)، يمكن أن يصبح في بعض الأحيان غير منظم و يمكن أن يتفاعل بعد ذلك ضد مكونات الذات، ويعزز ظهور أمراض المناعة الذاتية، الهدف من العلاجات المثبطة للمناعة هو التحكم في الاستجابة المناعية، لذلك يجب النظر في وصفها وفقاً لنسبة الفائدة / المخاطر الهدف من دراستنا هو إثبات أن هذا العلاج غير ضار وتنقيف المرضى من خلال إطلاعهم على قواعد استخدام هذه الأدوية وطريقة الإستعمال والمخاطر المعدية التي يتعرض لها كل جزيء

مثبطات المناعة هي الأدوية التي تقلل أو تمنع ردود الفعل المناعية للجسم، في حالة أمراض المناعة الذاتية أو زراعة الأعضاء، وتشمل: الكورتيكوستيرويدات - سيكلوفوسفاميد - الأزوثيوبيرين - ميثوتريكسات - ليفلونوميد - ميكوفينولات موفيتيل - مثبطات الكالسينيورين - مثبطات الرابامايسين المستهدفة والعلاج الحيوي

ومع ذلك، فإن المضاعفات الناتجة عن استخدامها هي زيادة خطر الإصابة بالعدوى، والتي من المحتمل أن تهدد حياة المرضى توصيات الاستخدام الجيد مثل الفحص والتشخيص المبكر للعدوى ودراسة المجال من أجل الحصول على فكرة عن الحد الأدنى من كبت المناعة الذي يسمح بالسيطرة على المرض

يلعب التطعيم دوراً مهماً في الوقاية من العدوى لدى مرضانا باستخدام مثبطات المناعة

يظل التنقيف العلاجي للمرضى الذين يتناولون مثبطات المناعة إحدى ركائز الوقاية من العدوى