



## Zona survenu lors d'un traitement par Infliximab pour une Rectocolite hémorragique *Herpes Zoster following Infliximab therapy for Ulcerative colitis*

Adil Rkiouak<sup>1</sup>, Ilyass El Kassimy<sup>1</sup>, Nawal Sahel<sup>1</sup>, Oumama Jamal<sup>1</sup>, Meryem Zaizae<sup>1</sup>, Youssef Sekkach<sup>1</sup>

### Correspondance

Adil Rkiouak, *M.D*  
Hôpital militaire Mohammed V  
BP 10100 Rabat, Maroc  
E-mail : arkiouak@yahoo.fr  
Tel : 00212661794404

### Summary

The advent of biotherapy in particular tumor necrosis factor antagonists has revolutionized inflammatory bowel disease treatment. A risk of tuberculosis and opportunistic infections following treatment with anti-TNF- $\alpha$  has been well reported. However, little is known about the association between TNF- $\alpha$  blockers and viral infection. We report a case of an Ulcerative Colitis patient under azathioprine and infliximab who developed intercostal hyperalgetic Herpes zoster without severity signs, having evolved well after association of analgesic with antiviral. Through our case, we explain physiopathological mechanisms. Indeed, Interferon- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  play critical roles in the control of viral infection. Depletion of TNF- $\alpha$  by anti-TNF- $\alpha$  treatment can facilitate reactivation of a viral infection, including herpes zoster. The risk of herpes zoster in patients with Ulcerative Colitis and treated with anti-TNF- $\alpha$  is frequent. Thus, the interest of a systematic and prophylactic treatment is raised.

**Key words:** anti-tumor necrosis factor-alpha; herpes zoster; inflammatory bowel disease; Infliximab; ulcerative colitis

Received: July 18<sup>th</sup>, 2019

Accepted: November 11<sup>th</sup>, 2019

1 Service de Médecine Interne A. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Rabat, Maroc

### Résumé

L'avènement de la biothérapie en particulier, des anti-TNF- $\alpha$  a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin. Un risque de tuberculose et d'infections opportunistes a été bien signalé. Cependant, peu de données ont été rapportés sur l'association anti-TNF- $\alpha$  et infections virales.

Nous rapportons le cas d'une rectocolite hémorragique sous azathioprine et infliximab atteint d'un zona intercostal hyperalgique sans signes de gravités ayant bien évolué après traitement antalgique et antiviral.

A travers ce cas, les mécanismes physiopathologiques sont discutés. En effet, l'interféron- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  jouent un rôle critique dans le contrôle de l'infection virale. Ainsi, Leur épuisement par un blocage anti TNF peut faciliter la réactivation d'une infection virale notamment un risque accru de l'herpès zona.

Le risque de zona chez les patients atteints d'une RCH et traités par anti-TNF est fréquent. Ce qui soulève l'intérêt d'un traitement prophylactique systématique.

**Mots clés :** anti TNF $\alpha$ , Infliximab, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, rectocolite hémorragique, zona

Reçu le 18 juillet 2019

Accepté le 6 novembre 2019

### Introduction

Les anti TNF- $\alpha$  ont amélioré la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Cependant, il existe des risques infectieux non négligeables, et des infections virales habituellement bénignes parfois graves. A cet égard, la survenue d'un zona apparaît comme une complication possible des traitements par anti-TNF- $\alpha$  malgré les rares cas de zona sous infliximab rapportés dans la littérature.

Des données plaident en faveur d'un rôle des voies de signalisation médiées par le TNF- $\alpha$  dans la régulation des interactions moléculaires entre les facteurs viraux et cellulaires. Plusieurs espèces virales exploitent la voie du TNF pour échapper aux contrôles et favoriser leur dissémination. Ce qui explique la proscription d'un anti-TNF- $\alpha$  en cas d'infection virale prévalente.

Les auteurs décrivent le cas d'une rectocolite hémorragique sous azathioprine et infliximab atteint d'un zona intercostal hyperalgique sans signes de gravités ayant bien évolué après traitement antalgique et antiviral.

### Observation clinique

Une femme de 33 ans présentant une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) dans sa forme pancolique, sous azathioprine et infliximab, a été hospitalisée en 2010 pour des douleurs thoraciques pariétales avec une éruption vésiculo-bulleuse. Ses antécédents personnels rappelaient essentiellement une anémie ferriprive sous traitement martial.

La RCUH évoluait depuis 2008 avec de multiples poussées recto-coliques traitées par mésalazine, des corticoïdes et par azathioprine. Néanmoins, il persistait ensuite de nombreuses poussées, traitées par corticoïdes. La persistance des poussées a motivé l'indication d'un traitement d'attaque par infliximab (3 cures) en juin 2008 avec une amélioration nette de la symptomatologie.

L'efficacité du traitement d'attaque sur la maladie avait conduit à poursuivre un traitement d'entretien par infliximab toutes les 8 semaines (8 cures au total avec une posologie de 5 mg/kg). Le traitement par azathioprine, à la même posologie, a été poursuivi en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques et en raison de la mise sous infliximab (l'association de l'infliximab à un immunosuppresseur étant recommandée). La patiente avait repris des corticoïdes depuis 2011, initialement à la posologie de 1 mg/kg/j avec une décroissance progressive. Ainsi, elle avait reçu depuis plusieurs mois 10 mg/j de prednisone. Cependant en raison d'une cortico-dépendance, l'azathioprine 100 mg/j (2 mg/kg/j) était ensuite administrée et la dernière cure d'infliximab datait de 20 jours.

La patiente a été hospitalisée dans un tableau de douleurs thoracique pariétales diffuses croissantes évoluant depuis 48 heures associées à

une éruption vésiculeuse ayant nécessité le recours à des antalgiques. L'éruption avait débuté au niveau intercostal avec des lésions d'âges différents respectant le visage, les paumes des mains et les plantes des pieds. L'examen clinique retrouvait une hyperthermie à 38,2 °C et une auscultation cardio-pulmonaire normale. Il n'y avait pas d'atteinte ophtalmique, ni nasale, ni viscérales graves.

A l'admission, le bilan biologique retrouvait une cytolyse à 3XN, une CRP à 50 mg/L, sans autres anomalies biologiques, notamment la lipasémie était normale. Il n'existait pas de leucopénie. La radiographie thoracique était normale. L'électrophorèse des protéines n'a pas montré d'hypogammaglobulinémie. La troponine était à un taux < 0,35 ng/mL. L'électrocardiogramme n'a pas montré de troubles de dépolarisation. La sérologie des hépatites virales (B, C), la recherche des hépatopathies auto-immunes et la bili-IRM étaient négatives.

La sérologie du virus zona varicelle (VZV) était positive à Ig M confirmant l'atteinte par le VZV. Une échographie hépatique réalisée n'avait trouvé aucune anomalie. Un scanner thoraco-abdominal n'avait non plus montré ni atteinte pulmonaire, ni collection intra-abdominale.

Ainsi, le diagnostic de zona intercostal a été retenu sur base d'un faisceau d'arguments anamnestiques (contage varicelleux), cliniques (lésions vésiculo-bulleuses de localisations intercostal et dorsolombaire en demi-ceinture (figure 1 et figure 2) et biologique (une sérologie VZV positive), sans manifestations viscérales graves.



**Figure 1.** Lésions vésiculo-bulleuses de localisation intercostal



**Figure 2.** Lésions vésiculo-bulleuses de localisation dorsolombaire

Le traitement par azathioprine a été immédiatement arrêté et la patiente a été mise sous valaciclovir per os  $3 \times 1$  g/j pendant 7 jours, associés à des soins locaux et une interruption de l'anti-TNF durant la période éruptive. En revanche, la corticothérapie a été poursuivie. Sous cette attitude thérapeutique, une guérison du zona a été observée en 15 jours, sans séquelles avec une cicatrisation complète (figure 3).



**Figure 3.** Guérison des lésions zostériennes sans séquelles

## Discussion

L'efficacité des anti-TNF, puissants anti-inflammatoires, a été démontrée au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'infliximab (Rémicade®) est un anticorps monoclonal, chimérique humain et murin, qui neutralise à la fois le TNF libre et le TNF membranaire en se fixant sur les récepteurs spécifiques (Rp55 et Rp75).

Ces traitements sont associés à une augmentation modérée du risque d'infection bactérienne, mais l'existence d'une augmentation du risque d'infection virale reste incertaine. La réactivation du virus varicelle-zona survient volontiers chez les patients immunodéprimés, notamment ceux porteurs d'une MICI. La primo-infection par le virus zona-varicelle (VZV) provoque la varicelle, caractérisée par une virémie avec une éruption cutanée diffuse et l'ensemencement de multiples ganglions

sensoriels, où le virus reste en latence. Le zona est causé par la réactivation du VZV latent dans le nerf crânien ou les racines des ganglions rachidiens, avec la propagation le long du nerf sensitif jusqu'au dermatome. Des études suggèrent que l'incidence du zona est en nette augmentation (1). La topographie du zona concerne les membres inférieurs trois fois, les racines intercostales deux fois, la face deux fois, l'abdomen et ophtalmique une fois chacun. Dans le présent cas, le zona a été des localisations intercostales et dorsolombaire en demi-ceinture. L'apparition ou la réactivation d'infections virales est un effet connu des traitements par agents anti-TNF- $\alpha$  au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques (2). Cependant, les études spécifiques concernant le zona sont rares. Les TNF- $\alpha$  jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte et la réponse du système immunitaire (3). Les Récepteurs de TNF se trouvent sur presque tous les types cellulaires et le TNF- $\alpha$  affecte de nombreux processus physiologiques. L'utilisation croissante de ces agents souligne l'importance de la compréhension de leur tolérance. Beaucoup d'attention a été accordée aux risques d'infections opportunistes (4-5).

L'interféron- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  jouent un rôle critique dans le contrôle de l'infection virale par recrutement et activation des macrophages, des cellules NK, des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène. Par conséquent, un traitement anti TNF- $\alpha$  peut faciliter la réactivation d'une infection virale (6). Une méta-analyse a révélé une augmentation significative du risque de zona, jusqu'à 61%, chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique et traités par anti-TNF- $\alpha$  (7). Ce résultat suscite l'intérêt d'un traitement prophylactique systématique chez les patients ayant des antécédents de zona et d'une vaccination chez ceux sans antécédent. Le vaccin contre la varicelle, vaccin vivant atténué, est contre-indiquée chez les patients sous anti-TNF et autres immunosuppresseurs.

Il est recommandé de réaliser une sérologie VZV chez tout patient avant la mise sous anti-TNF afin d'évaluer son risque infectieux vis-à-vis de la varicelle et du zona. En cas de négativité initiale de la sérologie, il est recommandé d'informer le patient afin d'éviter tout contact avec une personne présentant une varicelle ou un zona. En cas de contact, une prophylaxie par immunoglobulines anti-VZV (en ATU) est recommandée dans les 96 heures suivant le contact (8). Dans l'étude de Winthrop *et al.* (9),

l'incidence du zona a été estimée pour les 3 anti-TNF (Infliximab : IFX, Etanercept : ETN, Adalimumab : ADA) ; elle était la plus élevée avec l'IFX (13,6 pour 1000 P-A (IC95 % : 11,4–16,3)) et la plus faible avec l'ADA [10,0 pour 1000 P-A (7,4–13,5)].

Plusieurs études des cas et celles rétrospectives rapportent l'infection à VZV chez les patients traités par les anti-TNF- $\alpha$  dans certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ils sont énumérés dans le tableau 1 (10-13).

| Auteurs (pays/année)            | Profil des patients   | Médicament (durée du traitement) | Médicaments concomitants                 | Résultats  |
|---------------------------------|---|----------------------------------|--|--|
| Baumgart (11) (Allemagne, 2002) | Patient de 45 ans avec la MC  | INF 5 mg/kg (3 cures)            | Azathioprine<br>Prednisone<br>Mesalamine | Zona aiguë, résolu avec l'aciclovir  |
| Leung (12) (Etats-unis, 2004)   | Patient de 26 ans avec la MC  | INF 5 mg/kg (1 cure)             | Corticoïdes<br>Mesalamine 6-MP           | Varicelle primaire disséminée compliquée par une défaillance multi viscérale et le décès |
| Seiderer (13) (Allemagne, 2004) | Patient de 22 ans avec la MC (dans un examen des dossiers de 100 patients atteints de MICI) | INF 5 mg/kg (1 cure)             | Azathioprine                             | 1 cas d'infection VZV primaire généralisée   |

Dans la majorité des cas signalés, les patients ont été traités d'une façon concomitante avec des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  et des agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine et le méthotrexate, pendant une période minimum d'un mois. Une morbidité grave et une mortalité par infection à VZV peuvent survenir chez les patients sous anti TNF- $\alpha$ . Un décès est survenu chez un patient de 26 ans par défaillance multi viscérale après la première perfusion d'infliximab (5 mg / kg) (11). En cas de varicelle ou zona sous anti-TNF, l'anti-TNF doit être interrompu au moins jusqu'à la guérison complète. Un traitement anti-infectieux est recommandé le plus précocement possible chez l'immunodéprimé. Dans notre cas, le zona était localisé sans atteinte viscérale grave. Le traitement a comporté les soins locaux, l'administration de valaciclovir par voie orale pendant 7 jours, associé à l'interruption transitoire de l'anti-TNF durant la période

éruptive. Le zona a guéri en 15 jours, sans séquelles après réintroduction de l'infliximab. Il n'y a pas eu de modification de la réponse à l'anti-TNF après l'épisode viral.

### Conclusion

Le zona chez un malade atteint d'une RCUH sous infliximab est une infection potentiellement grave qui nécessite une prise en charge adaptée. L'association d'anti TNF- $\alpha$  à des infections virales n'a pas été systématiquement étudiée et les praticiens doivent être conscients du risque d'une réactivation virale, notamment du VZV. Des mesures préventives doivent être instaurées surtout quand les anti TNF- $\alpha$  sont associés à d'autres immunosuppresseurs soit par vaccination ou par traitement prophylactique.

### Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits en rapport avec cet article

### Contributions des auteurs

Conception, interprétation et rédaction : AR, IEK

Collecte des données, rédaction : NS, OJ, MZ

Supervision et rédaction : YS

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

### Références

1. Rimland D, Moanna A. Increasing incidence of herpes zoster among veterans. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 1000-1005.
2. Wendling D, Herbein G. TNF alpha antagonist therapy in patients with joint disease and chronic viral infection. *Joint Bone Spine* 2007; **74**: 407-409.
3. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. The function of tumour necrosis factor and receptors in models of multi-organ inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1999; **58**: 132-139.
4. Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; **39**(5): 327-346.
5. Crawford M, Curtis J. Tumor necrosis factor inhibitors and infection complications. *Curr Rheumatol Rep* 2008; **10**: 383-389.
6. Guidotti L, Chisari F. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001; **19**: 65-91.
7. Helene Che, Cedric Lukas, Jacques Morel, Bernard Combe. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014; **81**: 215-221.
8. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A *et al.* Recommendations for using TNF $\alpha$  antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone spine* 2013; **80**(6):459-466.
9. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell *et al.* Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013; **309**(9): 887-895.
10. Baumgart D, Dignass A. Shingles following infliximab infusion. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**(7): 661.
11. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**(12):2503-2504.
12. Seiderer J, Goke B, Ochsenkuhn T. Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital. *Digestion* 2004; **70** (1):3-9.
13. Balato N, Gaudiello F, Balato A, Ayala F. Development of primary varicella infection during infliximab treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009 ; **60**(4) :709-710.