



Nouveaux immunosuppresseurs et risques infectieux

Anne-Sophie Korganow

Service d'Immunologie Clinique, NHC, Strasbourg

Centre de référence pour les maladies systémiques rares

Centre de compétence pour les déficits immunitaires primitifs

Nouveaux immunosuppresseurs et risques infectieux

3 pré-requis

- connaître les partenaires de la réponse immunitaire
- connaître la “correspondance” déficit immunitaire d'un partenaire-
survenue d'un type d'infection
- connaître “le point d'impact” de l'immunosuppresseur

Les partenaires de la réponse immunitaire innée

- Les cellules phagocytaires (macrophages, PNN)
- Le système du complément
- certains récepteurs cellulaires comme les Toll-Rs
- des cellules frontières comme les cellules NK

Les partenaires de la réponse immunitaire spécifique

- Les cellules présentatrices d'Ag
(macrophages, cellules dendritiques, Lc B)
- Les lymphocytes effecteurs
(Lymphocytes T CD4, CD8, B)
- Les lymphocytes T régulateurs
- des cellules frontières comme les cellules NK

Correspondance déficits-immunitaires risques infectieux

- déficits en cellules phagocytaires
tuberculose, aspergillose
- déficits en lymphocytes T
germes opportunistes
infections virales (EBV, CMV, HSV1-2, HHV8, HPV)
champignons
interférence avec la réponse immunitaire humorale
- déficits en lymphocytes B
germes pyogènes, infections bactériennes

Traitements immunosuppresseurs

Traitements lymphoablatifs

- L'irradiation totale
- les alkylants Cyclophosphamide (Endoxan*)
- les intercalants Mitoxantrone (Elsep*)
- Les globulines anti-thymocytes (ATG, Thymoglobuline*, ATG-Fresenius*)
- Les anticorps monoclonaux (anti-CD3, Othoclone OKT3*, anti-CD20, Rituximab, Mabthera*)

Traitements immunosuppresseurs

Anti-métabolites

- inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, Léflunomide, Arava*
- inhibiteurs de la synthèse des purines, Azathioprine, Imurel*, mycophénolate mofétil, Cellcept*
- inhibiteur de la synthèse des pyrimidines + purines, Methotrexate*

Traitements immunosuppresseurs

- **Corticoides**
- **Inhibiteurs de la calcineurine et la rapamycine** ciclosporine, Neoral*, Sandimmun*, FK506 ou tacrolimus, Advagraf*, Prograf*, rapamycine ou sirolimus, Rapamune*

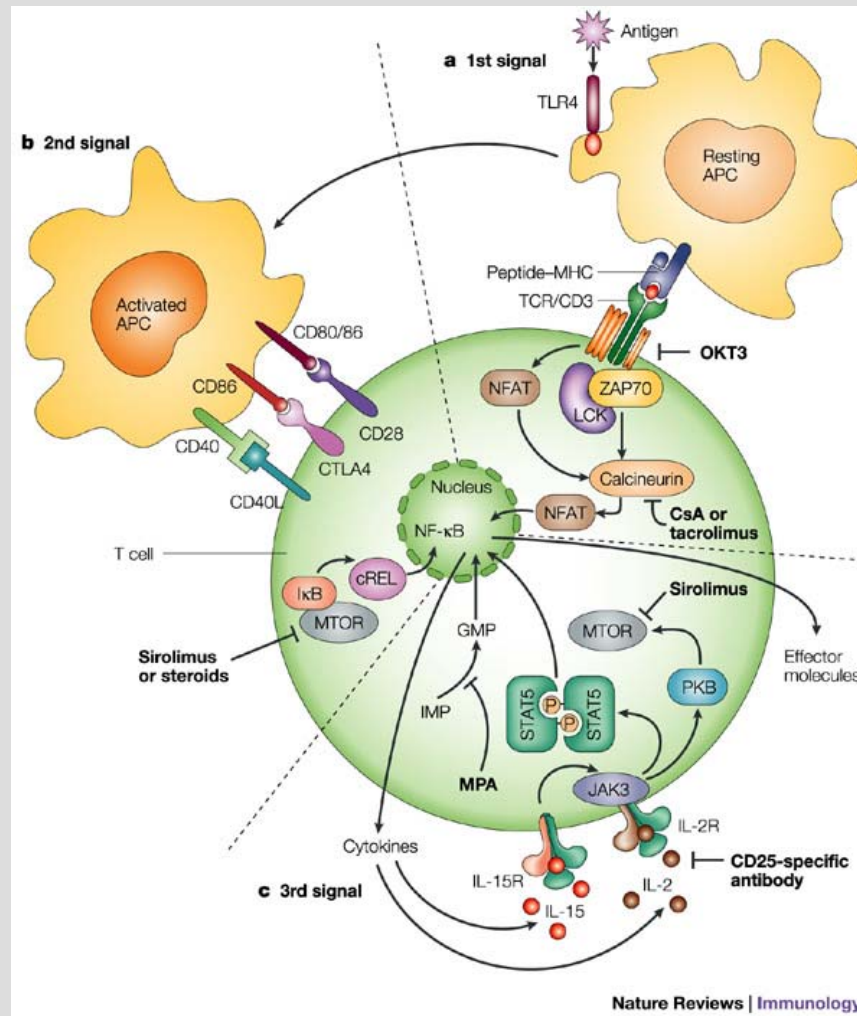
Traitements immunosuppresseurs

Autres anticorps monoclonaux (sauf anti-TNF)

- Anticorps anti-CD25 Basiliximab, Simulect*, Dacluzimab, Zenapax*
- Anticorps anti-CD80-86 Abatacept, Orencia*
- Anticorps anti-IL1 Anakinra, Kineret* , canakinumab, Ilaris*
- Anticorps anti- α 4 intégrine, Natalizumab, Tysabri*
- Anticorps anti-IL6, tocilizumab, Roactemra*

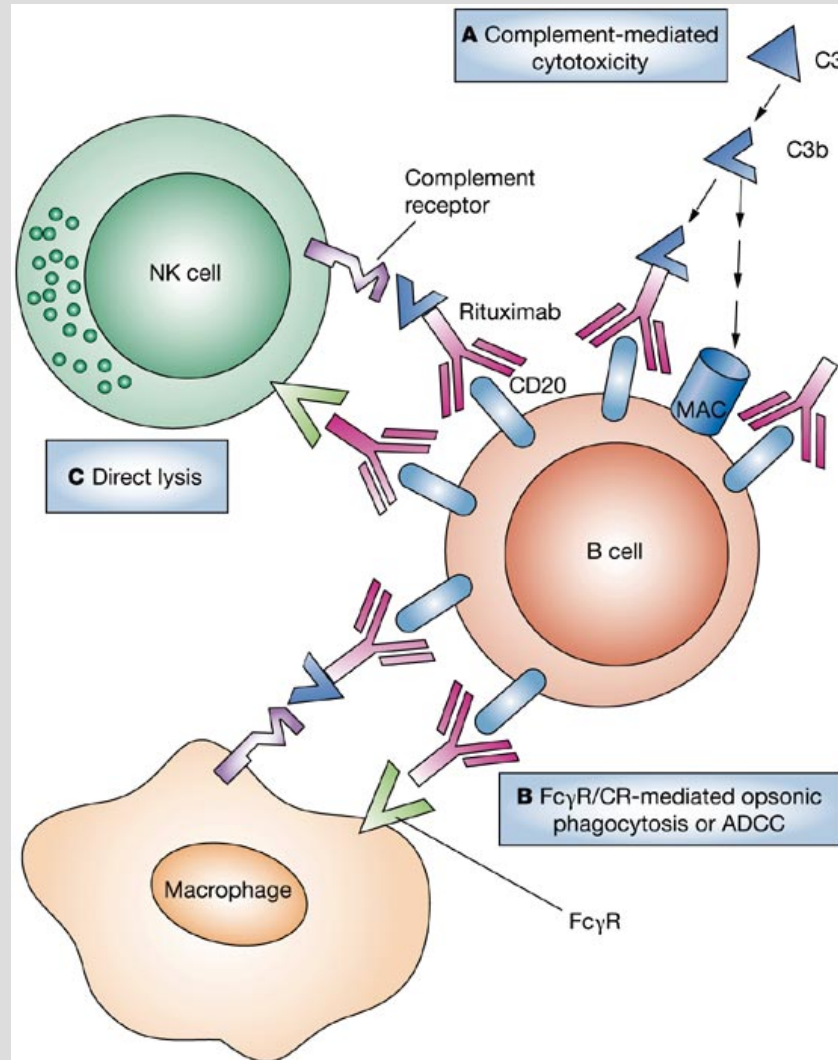
Traitements immunosuppresseurs

Immunosuppresseurs et anticorps monoclonaux modulant le lymphocyte T



Traitements immunosuppresseurs

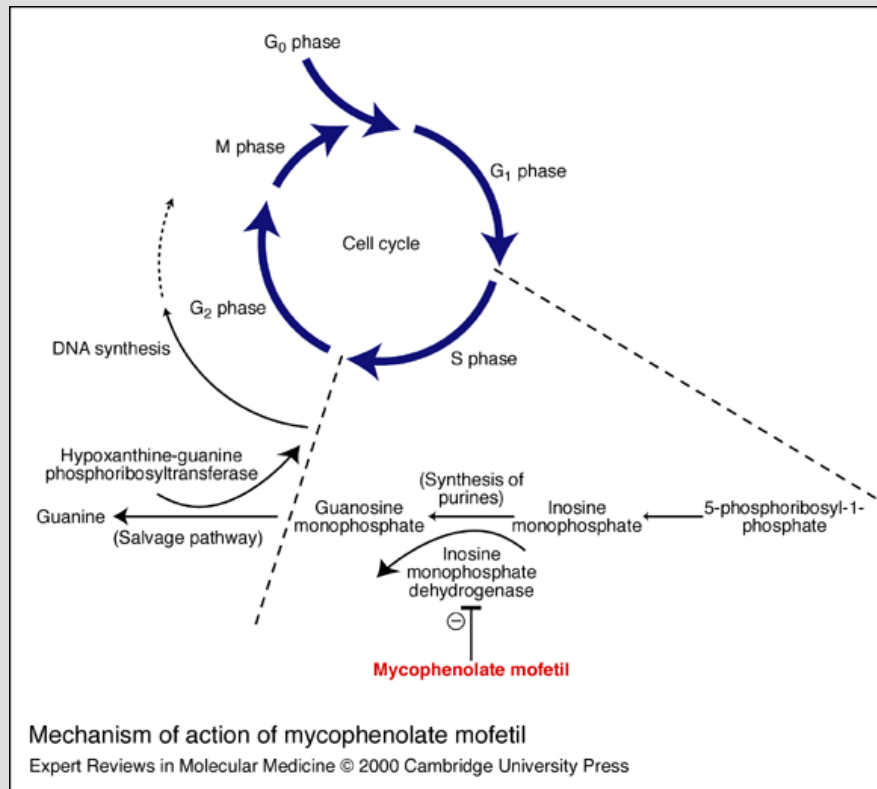
mode d'action de l'anticorps anti-CD20



Traitements immunosuppresseurs

mode d'action du mycophenolate mofetil et apparentés

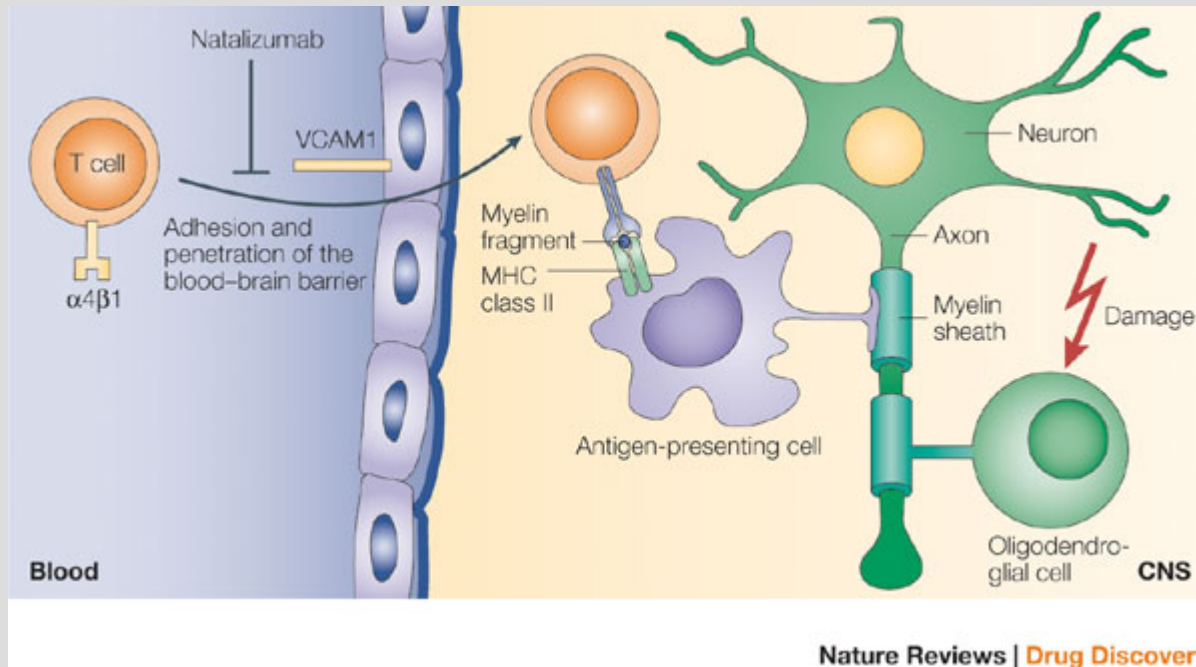
(Cellcept*, Myfortic*)



Traitements immunosuppresseurs

mode d'action du Natalizumab

(Tysabri*)



Traitements immunosuppresseurs

Applications

Transplantation d'organes

- Traitement d'induction: Ac anti-lymphocytes ou anti-CD25 (rein)
- Traitements d'entretien: Imurel + CsA + corticoïdes
 - Imurel remplacé par Cellcept
 - CsA remplacé par Tacrolimus
 - CsA + RPM + corticoïdes
- Rejet aigu: Corticoïdes, OKT3 ou ATG
- Rejet chronique : pas de traitement efficace
 - évaluation Cellcept et Rapamycine

Traitements immunosuppresseurs

Applications

Greffe de CSH

- Traitement d'induction: Irradiation et/ou Endoxan +/- GAL
- GVH, grade I: corticoïdes
- GVH, grade II, III, IV: OKT3, GAL, Endoxan
- Prévention de GVH: MTX et ciclosporine A

Traitements immunosuppresseurs

Applications

Maladies autoimmunes à médiation humorale

- Traitement d'induction: Cyclophosphamide + corticoïdes
- Traitements d'entretien; Imurel + corticoïdes
- Imurel remplacé par Cellcept
- échec thérapeutique: IgIV
- Rituximab
- (PR, cryoglobulinémie, PTI, cytopénies AI, lupus, Wegener)

Traitements immunosuppresseurs

Applications

Maladies autoimmunes à médiation cellulaire

- Traitements d'entretien; MTX + corticoïdes
- Imurel + corticoïdes
- échec thérapeutique: anti-TNF
- anti-IL1
- Abatacept
- indications du Natalizumab : SEP, Crohn
- indications du tocilizumab : PR, maladie de Castelman

Traitements immunosuppresseurs

Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Methotrexate,

- Cytotoxiques
- susceptibles d'entraîner des neutropénies
- pour le MTX et l'Endoxan, assez rapidement et surtout si associés aux corticoïdes, peuvent entraîner des lymphopénies (en particulier CD4) et des hypogammaglobulinémies prolongées pour l'Endoxan
- pour l'Endoxan, adjonction fréquente de Bactrim en prévention primaire
- donc globalement exposent aux infections à pyogènes, aux infections virales et aux infections opportunistes
- CI d'association aux vaccins vivants

Traitements immunosuppresseurs

Ciclosporine, tacrolimus, rapamycine

- inhibe la transcription de gènes de cytokines dont l'IL2
- mode d'action spécifique des LT activés
- agit mieux sur les naifs que sur les mémoires
- immunosuppression T, pas d'effet sur l'hématopoïèse
- favorise les infections opportunistes (dont fongiques)
- favorise les réactivations virales (en particulier CMV et EBV)
- traitement préventif par Bactrim, et anti-CMV en cas de mismatch
- CI des vaccins vivants

Traitements immunosuppresseurs

MMF, Azathioprine, leflunomide

- inhibe la synthèse des nucléotides
- toxicité vis à vis des cellules en division, en particulier T activés
- pourvoyeur de neutropénies sévères
- peuvent entraîner les même complications que pour les patients lymphopéniques T
- peu d'hypogammaglobulinémies
- CI des vaccins vivants

Traitements immunosuppresseurs

globulines anti-thymocytes anti-CD3

- peuvent entraîner une neutropénie brève transitoire
- génère une déplétion transitoire et profonde des lymphocytes T dans le sg et les organes lymphoïdes périphériques (donc activés, naifs et T mémoires)
- avec toutes les complications potentielles des lymphopénies sévères, en particulier bactériennes et de réactivation virale (CMV, herpès), ainsi que d'infection fongique

Traitements immunosuppresseurs

anti-CD25 (Basiliximab, Dacluzimab)

- Simulect* Ac chimérique (Fc murin), Zenapax* Ac humanisé
- bloquent la liaison de l'IL2 au R
- n'induisent pas de délétion clonale
- pas de majoration du risque infectieux par un anti-CD25, mais infections respiratoires, urinaires et virales fréquentes

Traitements immunosuppresseurs

anti-CD20 (Rituximab)

- bloque la molécule CD20 exprimée par tous les lymphocytes B, sauf pro-B et plasmocytes
- peut entraîner une neutropénie à doses importantes
- génère une lymphopénie B, assez souvent une hypogammaglobulinémie
- la lymphopénie B est complètement et rapidement réversible avant 40 ans, plus incomplètement et plus lentement après 40 ans
- entraîne une modification du répertoire B
- finalement peu de risques infectieux
- théoriquement plutôt d'infections bactériennes
- favorise des résurgences herpétiques et d'hépatite virale B

Traitements immunosuppresseurs

Risk of serious infections during rituximab, abatacept, and anakinra treatments for rheumatoid arthritis

Ann.Rheum.Dis. 2009 : 68 : 25-32

- 12 articles d'études randomisées en double aveugle contre placebo
- 4767 patients
- 745 patients traités par Rituximab (500 ou 1000 mg) versus 398
- 2945 patients traités par Abatacept (05, 2 ou 10 mg/kg) versus 985
- 2771 patients traités par Anakinra (dose très variable) versus 729

Traitements immunosuppresseurs

Risk of serious infections during rituximab, abatacept, and anakinra treatments for rheumatoid arthritis

Ann.Rheum.Dis. 2009 : 68 : 25-32

- Rituximab : 17 infections versus 6; 5 pneumonies, 2 PCP, 2 arthrites septiques, 3 pyélonéphrites, 2 gastroentérites, 1 épiglottite, 1 cellulite, 1 hépatite B aiguë
- Abatacept : 49 infections versus 18, 6 pour des patients avec anti-TNF, infections bronchopulmonaires, septicémies, arthrite septique, abcès, diverticulites, infections cutanées, pyélonéphrite; 1 tuberculose, 1 aspergillose
- Anakinra : 30 infections versus 4, mais seulement 19 sans facteurs de comorbidité; infections à pyogènes, par d'infections opportunistes

Traitements immunosuppresseurs

- **concernant l'anakinra**, anti-IL1R (compétition avec IL1)
- susceptible d'entraîner également des neutropénies (2,4% des patients, avec PNN < 1500)
- non associable aux anti-TNF
- **concernant l'abatacept**, CI d'association aux anti-TNF (majoration du risque infectieux)
- pour les 2, pas d'association aux vaccins vivants

Traitements immunosuppresseurs

anti-intégrine, Natalizumab, Tysabri*

- inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion
- empêche la migration des leucocytes à travers l'endothélium
- peut générer un certain degré d'hyperlymphocytose
- favorise les infections, en particulier opportunistes (virales)
- plusieurs cas de LEMP

Traitements immunosuppresseurs

Leukoencéphalite progressive multifocale, virus JC

- réactivation du virus JC (plus de 80% de la population)
- entraîne des troubles neurologiques divers (altération mentale, déficits moteurs, ataxie, troubles visuels)
- lésions démyélinisantes de la substance blanche
- mise en évidence d'une charge virale JC dans la PL
- initialement associée au VIH
- cas décrits avec MMF, Rituximab, et Natalizumab

Traitements immunosuppresseurs

Réactivation du virus de l'Hépatite B

Recommandations

- réactivation du virus HBs plus particulièrement possible au cours des chimiothérapies, des préventions du rejet de greffe, des traitements par Rituximab, des traitements par anti-TNF

Parmi les facteurs de risque

Pour les patients AgHBs+

L'existence d'1 AgHBe, une charge virale élevée

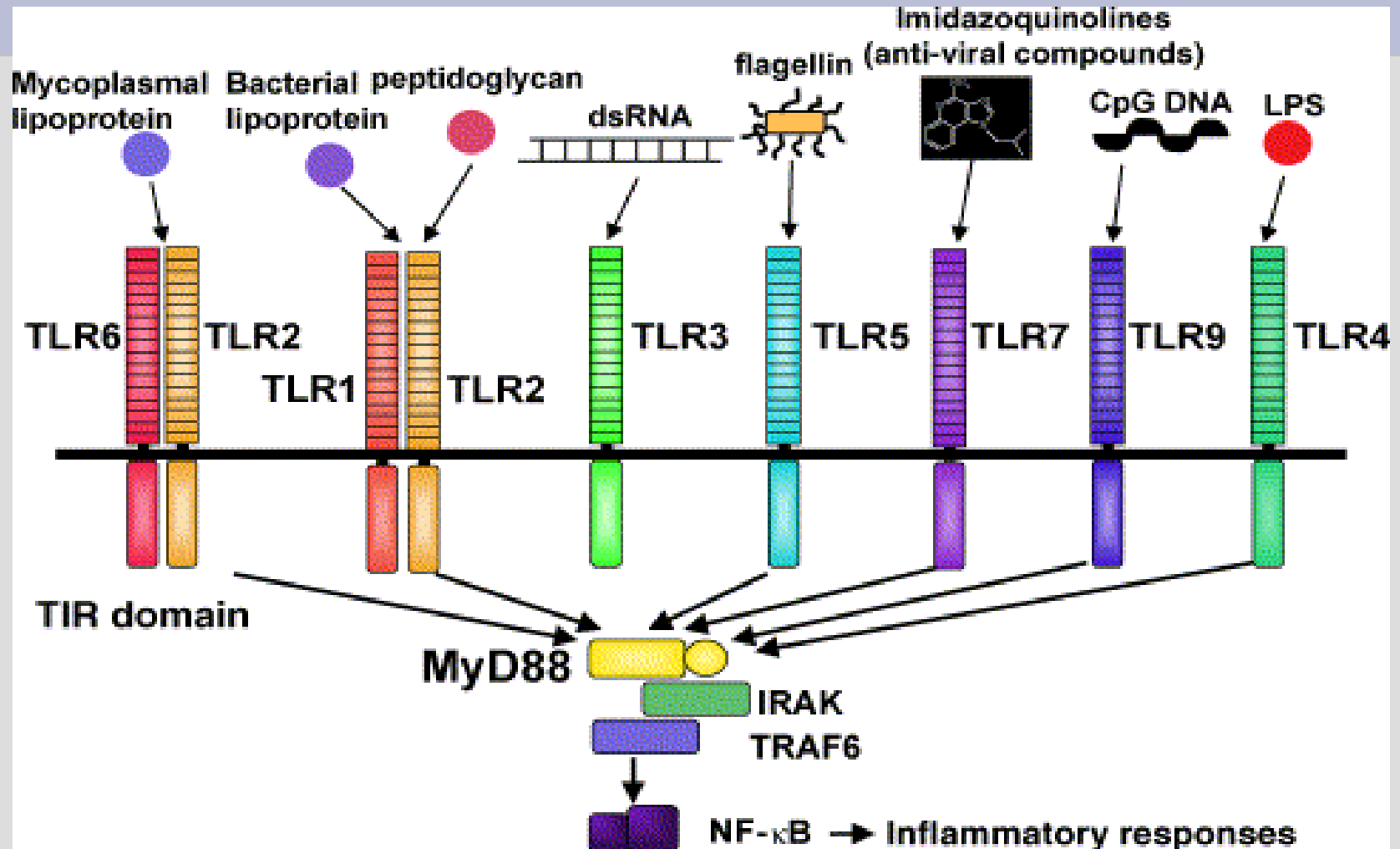
Pour les patients AgHBs-

L'existence d'Ac anti-HBc sans anticorps anti-HBs

Recommandations thérapeutiques préventives

Traitement anti-viral par lamivudine (mais risque d'émergence de mutants) ou entecavir

Traitements immunosuppresseurs pour finir les TLRs



Traitements immunosuppresseurs pour finir les TLRs

Pyogenic Bacterial Infections in Humans with MyD88 Deficiency

H. von Bernuth et al; Science, 2008, 321 : 691-695

9 enfants avec déficit en MyD88, autosomal récessif

infections pyogènes récurrentes (dont Staph. aureus, et Pseudomonas aer.),
maladie invasive à pneumocoque

chez la souris, augmente la susceptibilité à 35 pathogènes (19 bactéries, 7 virus,
9 parasites et champignons)

souligne les risques infectieux « théoriques »

et la difficulté d'interpréter les études murines