

# Complications infectieuses des anticorps monoclonaux

**Dominique Salmon**  
**Université Paris Descartes, Paris, France**

RICAI,  
Paris,  
18 décembre 2018

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Sommaire

- Quelles molécules?
- Incidence et facteurs de risque d'infections
- Le modèle de la tuberculose
- Autres infections

# Le rhumatisme inflammatoire augmente le risque infectieux en dehors de tout traitement anti-TNF : registre NOAR (Norwich, UK)

Un risque relatif d'infections nécessitant l'hospitalisation augmenté par rapport à la population générale

Site	RR* [IC95%]
Respiratoire	3,5 [2,3 to 5,4]
Urinaire	2 [1,2 to 3,4]
Peau	1,9 [1,1 to 3]
Septicémie	4 [2 to 7,8]
Arthrite infectieuse	2,2 [0,4 to 12,5]
Total	2,7 [2 to 3,4]

\* Risque Relatif ajusté selon l'âge et le sexe

Trois facteurs de risque **majeurs en analyse multivariée**

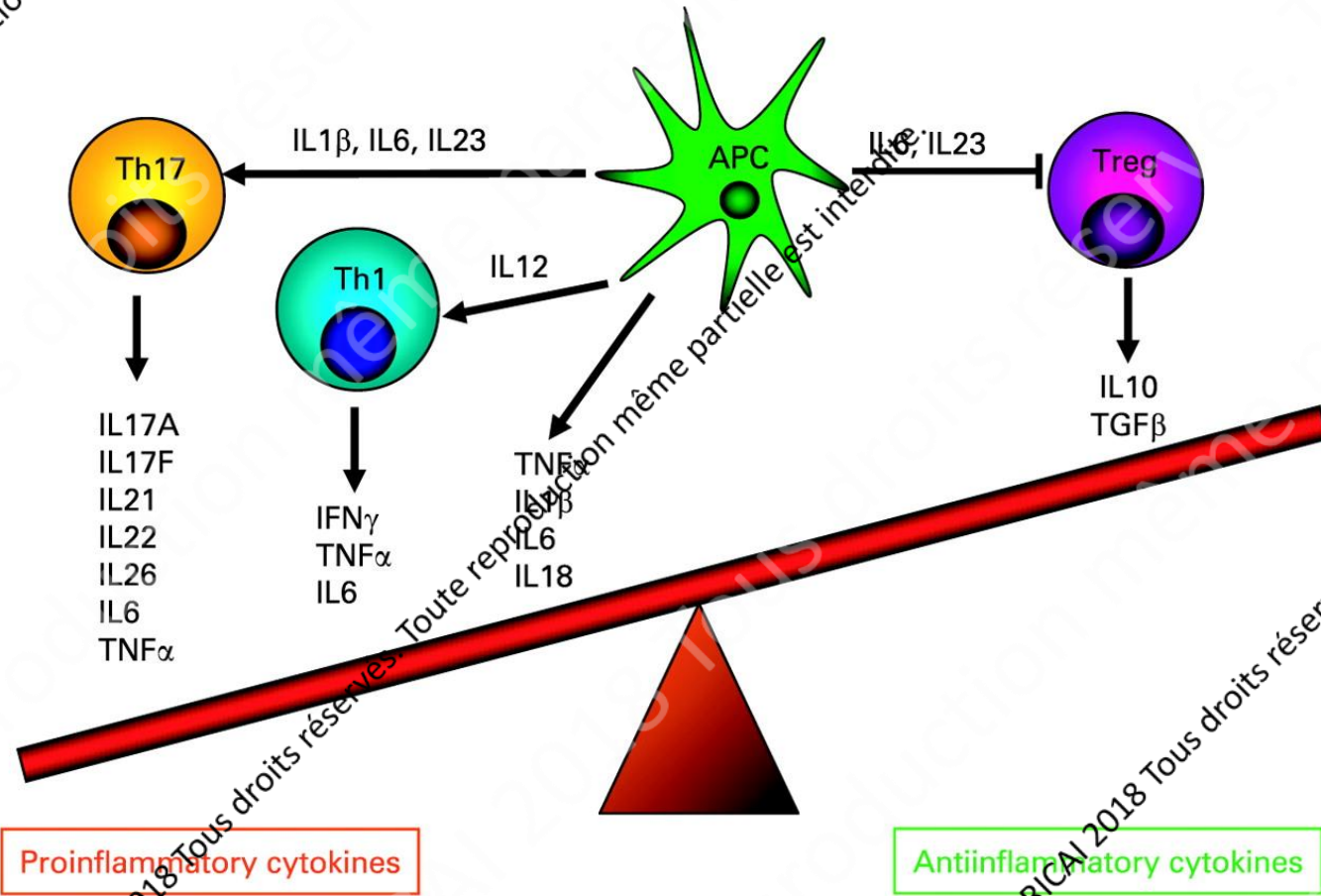
- **Corticothérapie (RR = 2,2 [1,5-3,4])**
- **Tabagisme actuel (RR = 1,6 [1,0-2,5])**
- **Facteur rhumatoïde + (RR = 2,0 [1,3-3,0])**

**Un risque multiplié si association de 2 (RR: 3,5 [1,9-6,3]) ou 3 FdR (RR: 7,4 [3,3-16,8])**

# Immunomodulateurs dans les maladies auto immunes

- AC monoclonaux anti cytokines, analogues/antagonistes récepteurs de surface des cellules..
- Inhibition des réponses immunes innées ou adaptatives, impliquées dans la pathogénie de ces maladies.
- Liaison très forte et spécifique à l'antigène, longue demi-vie dans l'organisme.
- Nombreuses indications : rhumatismes inflammatoires, psoriasis, MICI, Behcet, SEP, uvéites, myasthénie sévère ...

# Cytokines proinflammatoires impliquées dans les maladies auto immunes



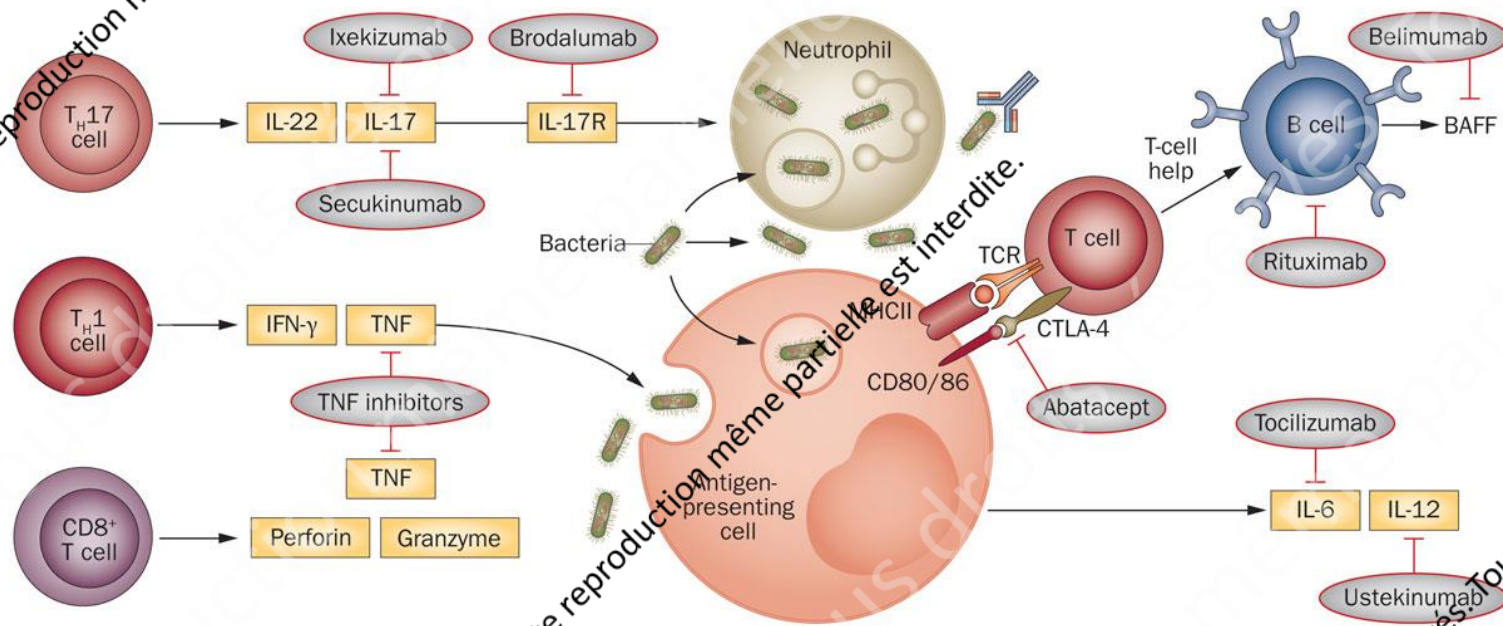
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# Ces immunomodulateurs sont impliqués dans la réponse contre les pathogènes

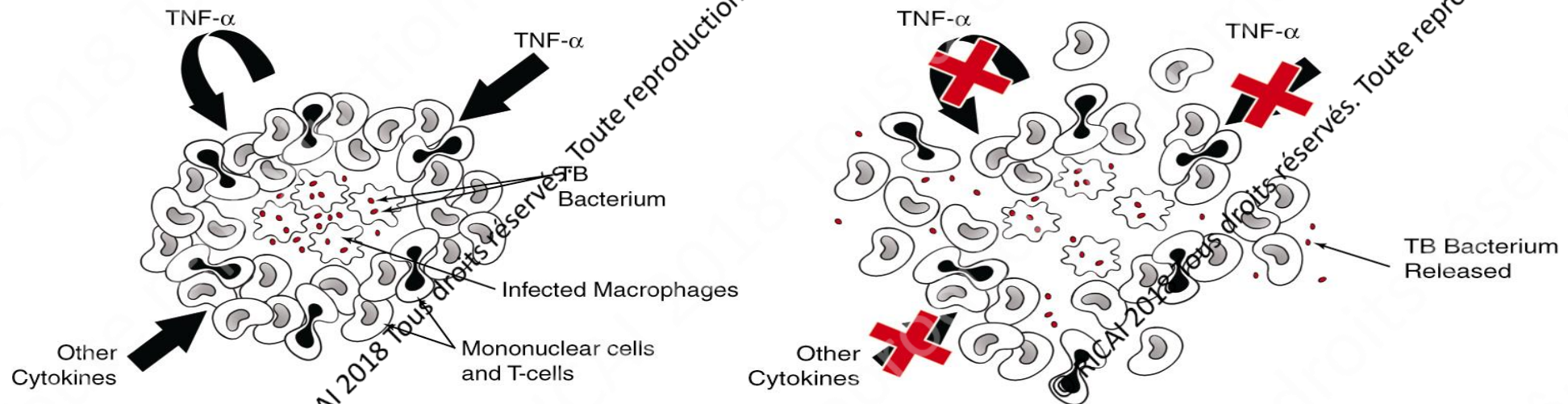


Boyman, O. et al. (2014) Adverse reactions to biologic agents and their medical management  
*Nat. Rev. Rheumatol.* doi:10.1038/nrrheum.2014.123

# TNF et réponse contre les pathogènes

Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-1, IL-6, l'expression des molécules d'adhésion

Rôle essentiel dans la formation et l'homéostasie de granulomes autour cellules infectées par des germes intracellulaires



# Principaux immunomodulateurs dans les maladies inflammatoires

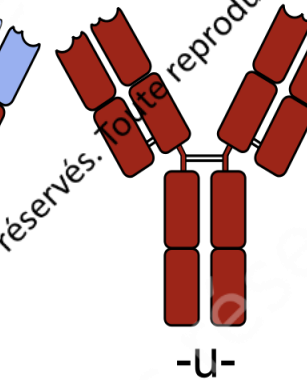
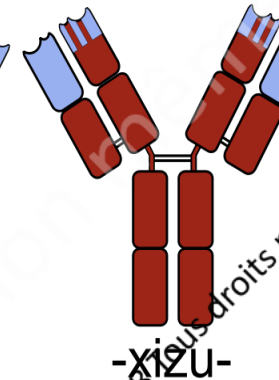
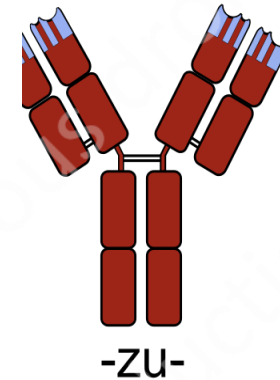
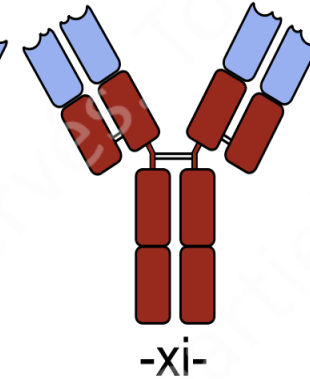
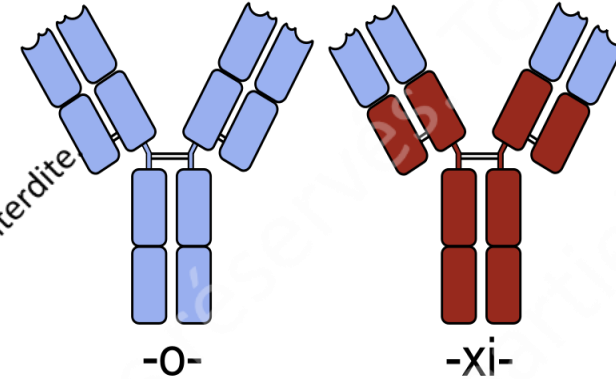
Agents ciblant	Médiateur	Médicament
TNF $\alpha$	TNF	<b>Infliximab, adalimumab, golimumab, certilzumab pegol</b> , etanercept
Interleukines	IL-1	anakinra, <b>canakinumab</b>
	IL-6	<b>tocilizumab</b>
	IL-12/33	<b>ustekinumab</b>
	IL-17	<b>Secukinumab, ixekizumab, brodalumab</b>
Recepteurs surface lymphocytes	CD20	<b>Rituximab</b> ,
Signalisation intracellulaire	Thyrosine kinase	Baracitinib, tofacitinib
Inhibiteurs adhésion, costimulation cellulaire	$\alpha$ 4 intégrines	<b>Natalizumab, vedolizumab</b> ,
	CTLA-4	abatacept
Modulateur du récepteur shingosine 1 phosphate		fingolimod
Complément	C5	<b>Eculizumab</b>

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# Nomenclature des anticorps monoclonaux

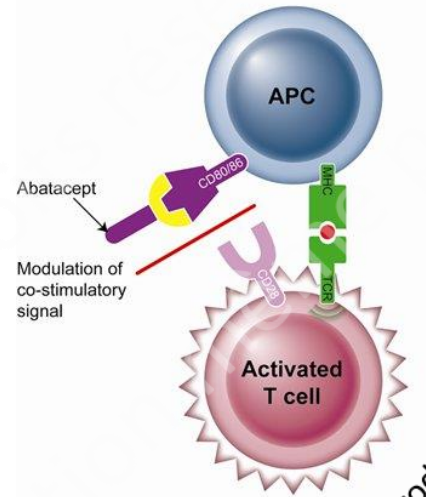
- Dernière syllabe mab : **Ab**
- Avant-dernière : structure
  - **mo-** : murin
  - **xi-** : chimérique murin-humain (infiximab, rituximab ...)
  - **zu** : humanisé (tocilizumab)
  - **U** : humain (adalimumab ...)



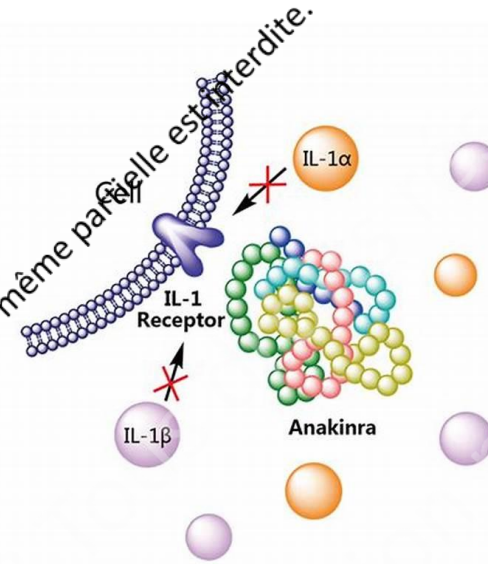
# Autres molécules : analogues antagonistes de récepteurs, chimiokines...



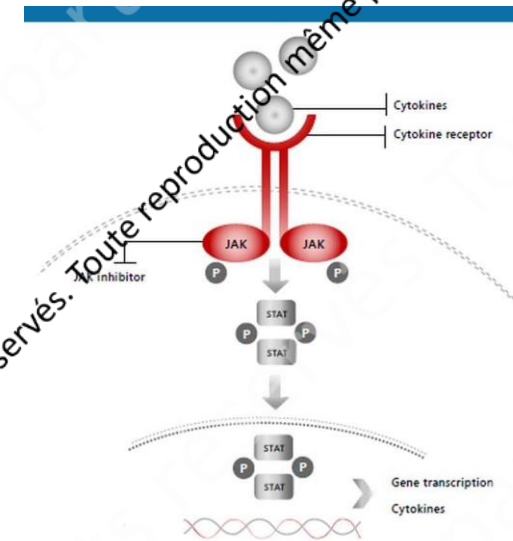
Etanercept  
récepteur soluble du TNF



Abatacept  
inhibiteur de  
co-stimulation



Anakinra  
bloque  
récepteur IL1



Tofacitinib,  
bloque kinase intracellulaire et  
signalisation

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Sommaire

- Quelles molécules?
- Incidence et facteurs de risque d'infections
- Le modèle de la tuberculose
- Autres infections

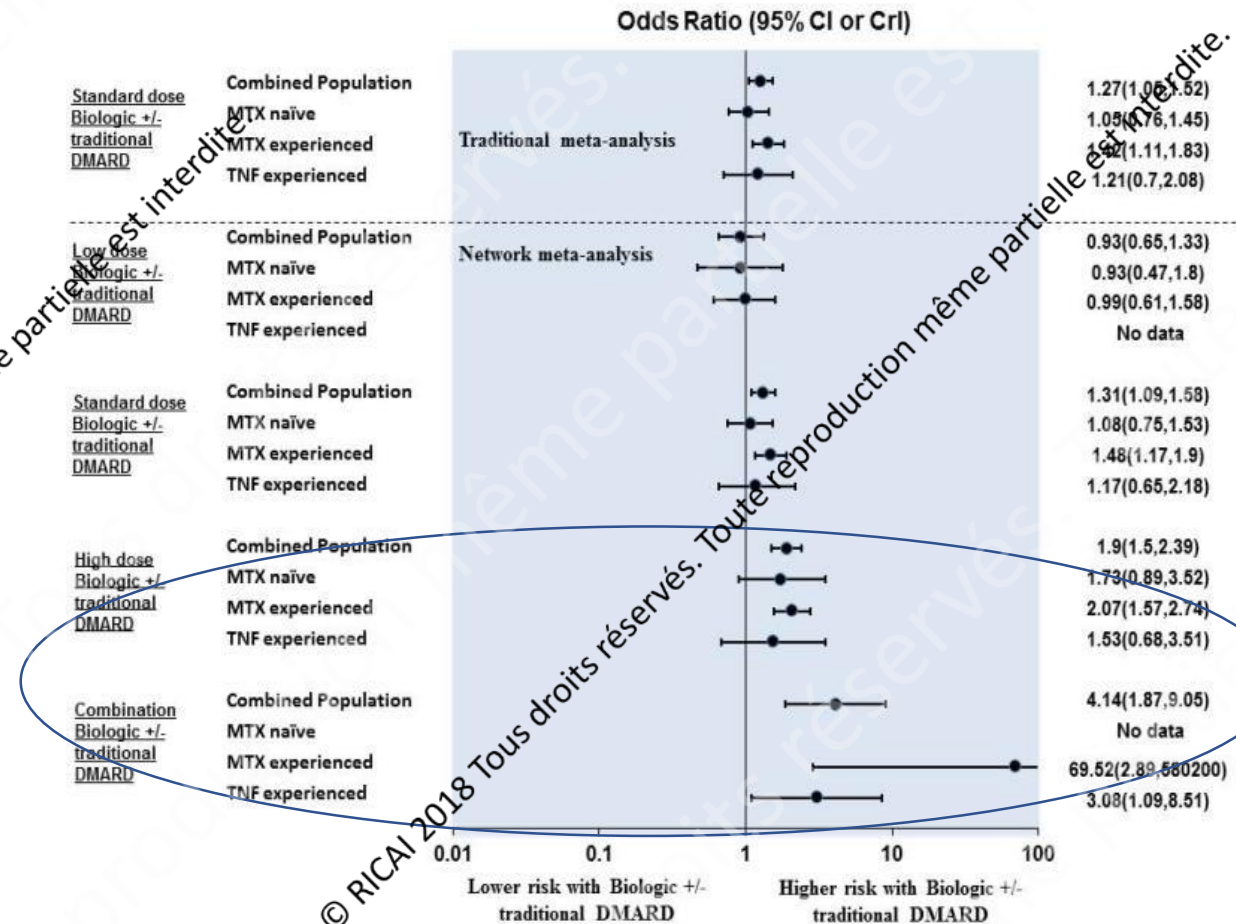
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

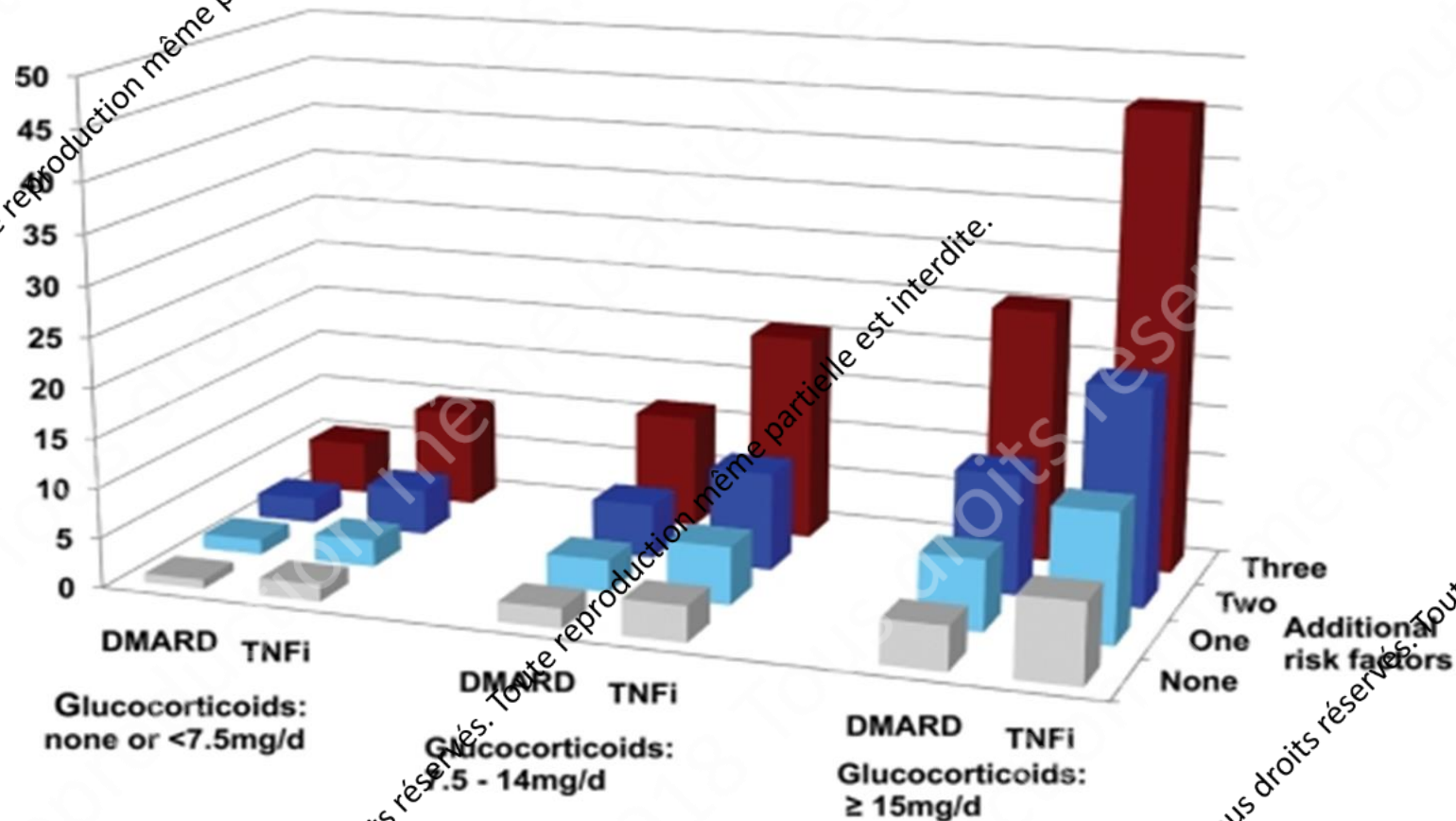
# Facteurs de risque d'infections sous biothérapies

- Méta-analyse de 106 essais
- En comparaison des immunosuppresseurs traditionnels (« DMAR »), le risque infectieux est augmenté sous biothérapie
  - OR: 1.31, (1.09-1.58) à doses standard
  - OR: 1.90, (1.50-2.39) à fortes doses
  - Infections plus fréquentes et plus sévères





# Facteurs de risque d'infections sous anti TNF



A la corticothérapie, s'additionnent les facteurs de risque traditionnels : âge, comorbidités comme BPCO ou Insuffisance rénale, ATCD d'infection...



# Sommaire

- Quelles molécules?
- Incidence et facteurs de risque d'infections
- Le modèle de la tuberculose
- Autres infections



# Anti-TNF $\alpha$ et tuberculose

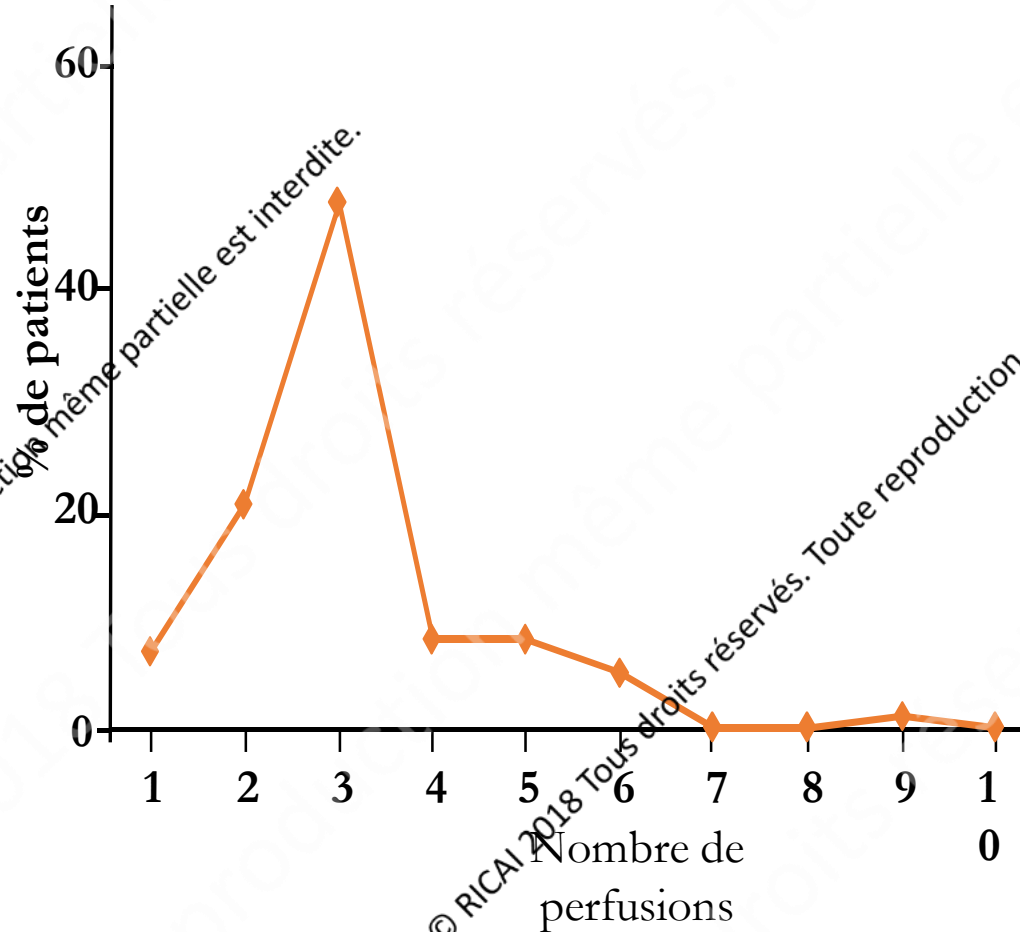
1<sup>ère</sup> description: 2001

70 cas sous infliximab  
dont 64 en zone à faible risque

Délai médian de survenue :  
12 semaines après début  
traitement



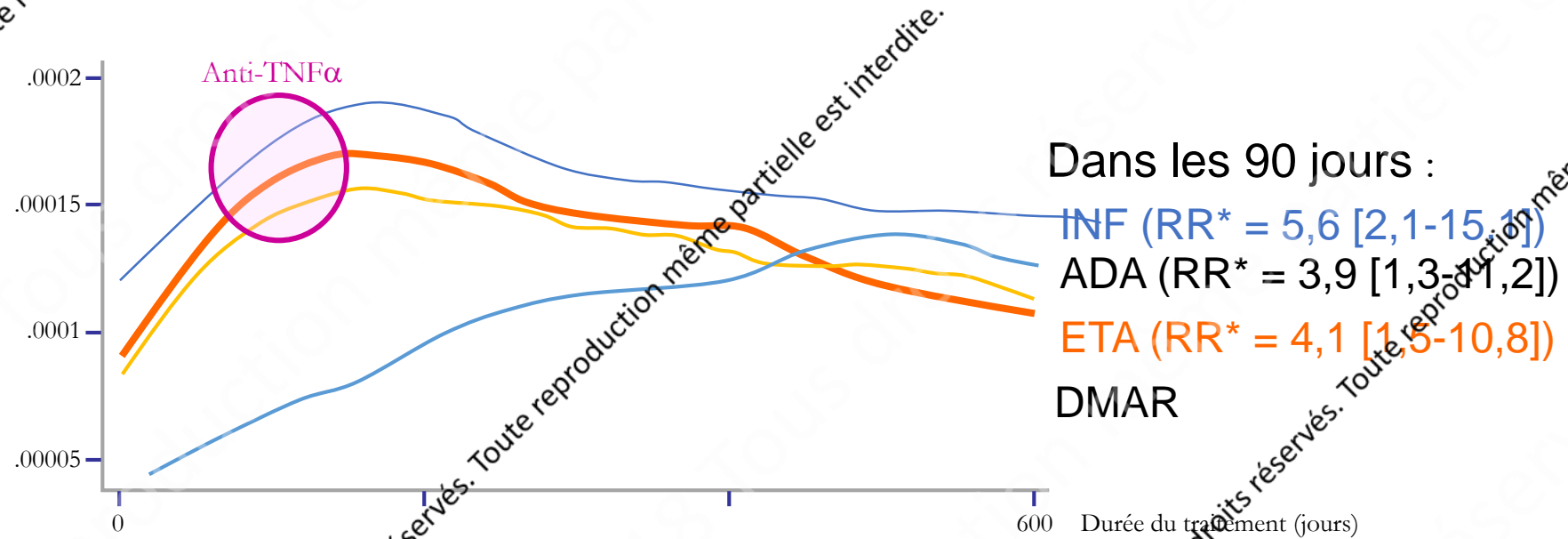
Réactivation d'une  
infection latente



Keane, N Eng J Med, 2001

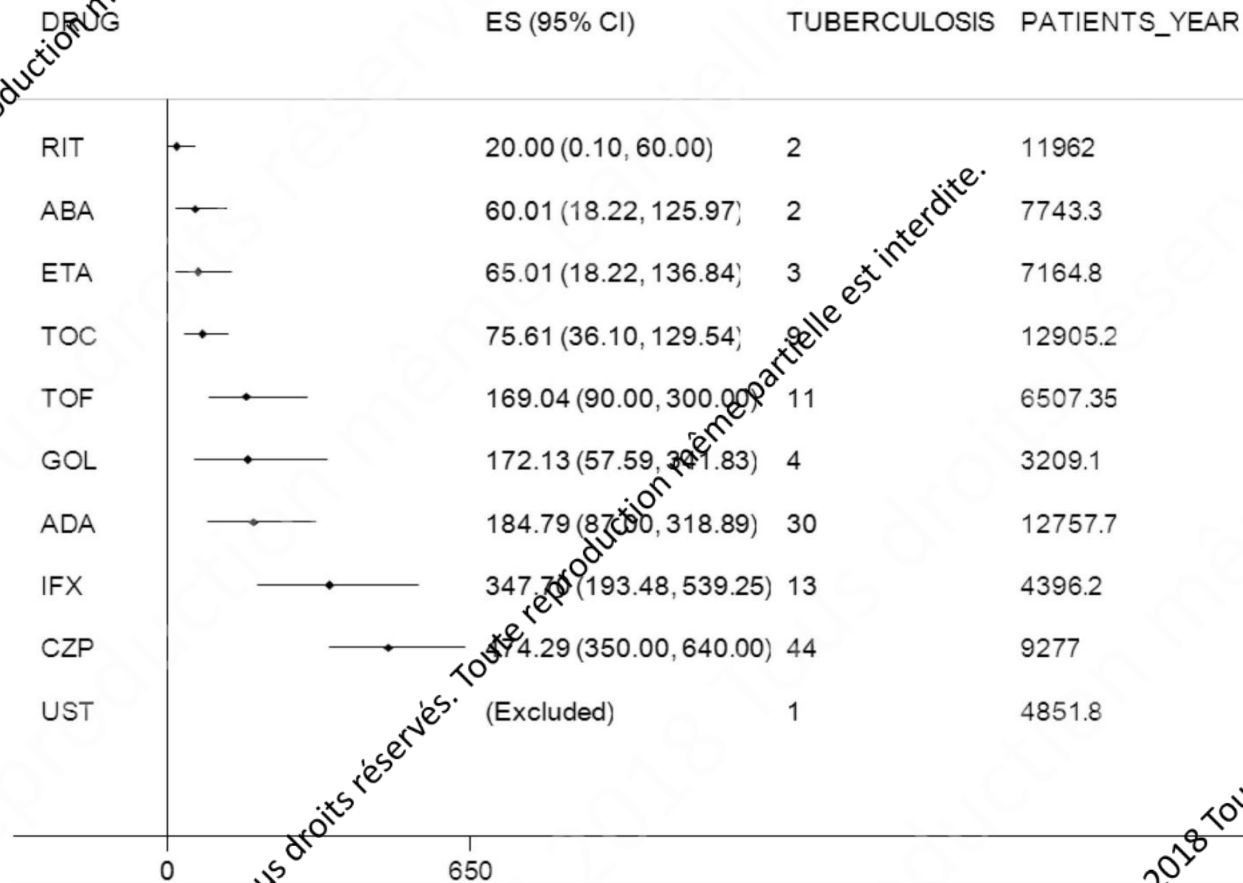
# Infection sévère sous anti TNF : risque maximal au début du traitement

Risque d'infection sévère sous anti-TNF $\alpha$  x 4 *versus* DMARD dans les 3 premiers mois de traitement (IRR = 4,6 [1,8-11,9]) sur une cohorte de 8 659 patients



# Autres biothérapies et tuberculose

## Méta-analyse des taux d'incidence de tuberculose dans les phases d'extensions des essais cliniques



ABA: abatacept; ETA: etanercept; TOC: tocilizumab; TOF: tofacitinib; GOL: golimumab;  
 ADA: adalimumab; IFX: infliximab; CZP: certolizumab; UST: ustekinumab; RIT:  
 rituximab

# Risque de réactivation de tuberculose sous biothérapies

++++

AC anti TNF

Infliximab  
Adalimumab

++

Récepteur  
soluble  
TNF

Etanercept  
tofacitinib

+/-

Anti CD20, anti IL1, IL6,  
IL17, IL12, IL23

Abatacept  
Anakinra  
Rituximab,  
tocilizumab

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# Spécificités de la tuberculose sous anti TNF

- **Localisation extra-pulmonaire voir disséminée**

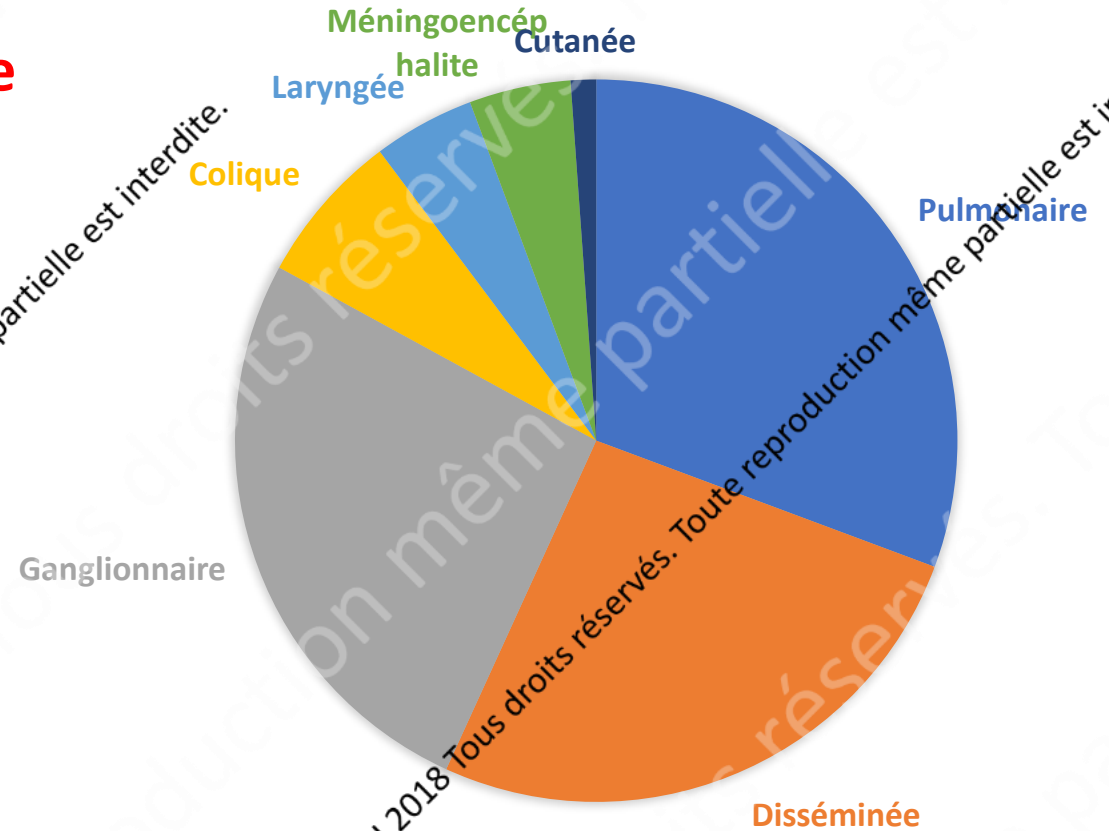
- 58- 83% anti-TNF<sup>1-2</sup> vs 25 % pop générale

- **Risque d'IRIS**

- **A 18 mois :100% guérison**

- **Reprise anti TNF possible**

Observatoire RATIO - 69 cas



# IRIS par reconstitution immunitaire après arrêt des anti-TNF

- Décrit avec la tuberculose et diverses infections fongiques (histoplasmoses, cryptococcoses)
- Fréquence au cours TB : **7-10%**
- Principaux facteurs de risque :
  - TB disséminée (11.4 [1.4-92.2], P=0.03),
  - Notion contagé TB (12.7 [1.6-103.0], P=0.02),
  - Corticoïdes (4.6 [1.2-17.2], P=0.02).



Rivoisy C. *Joint Bone Spine*. 2016 Mar;83(2):173-8.

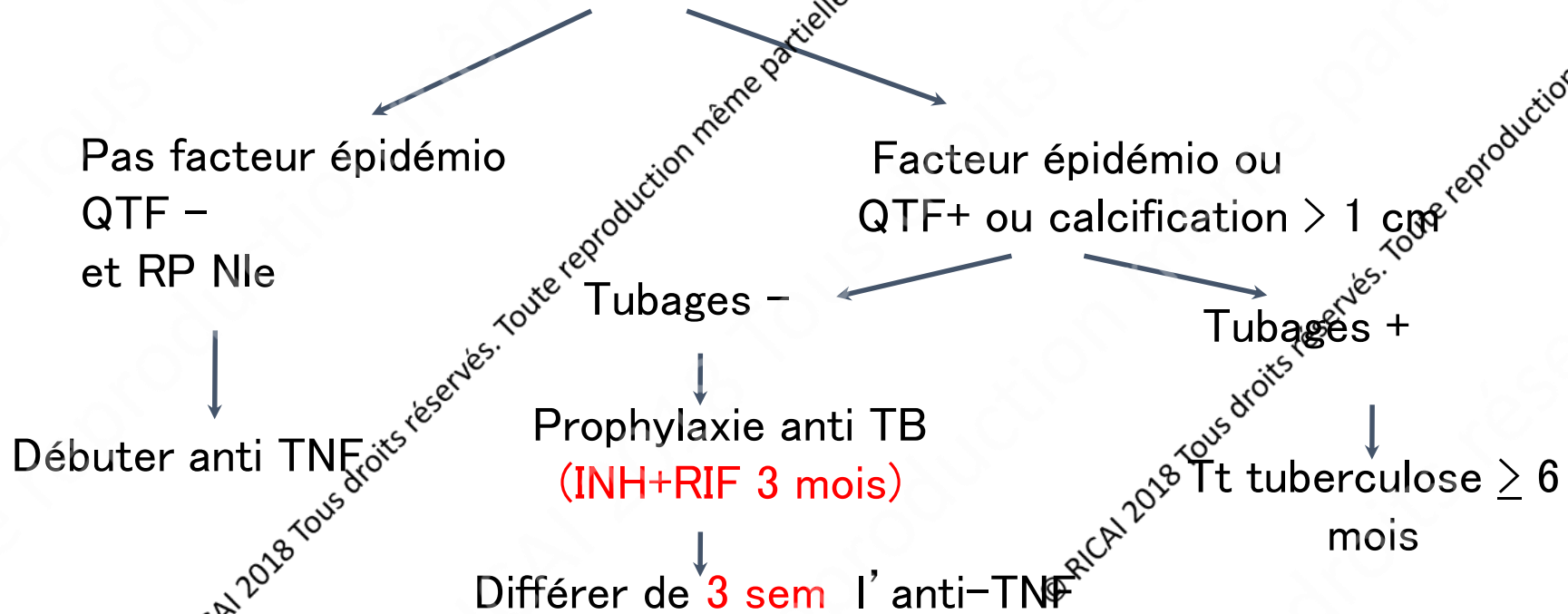
# Reprise possible des anti TNF après guérison de tuberculose

- **Observatoire RATIO**<sup>1</sup> : non arrêt de l'anti TNF (n=2) ou reprise après Tt anti TB d'en moy 5,8 mois (n=8) => 0 rechute chez 10 patients
- **Série Coreenne**<sup>2</sup> : reprise de l'anti TNF sous traitement (n=15, durée Tt anti TB de 3,3 mois) ou après Tt (n=8) => 0 rechute chez 23 patients
- **Série turque**<sup>3</sup> : reprise de l'anti TNF sous traitement (n=4) ou après Tt (n=16). Rechute chez Behcet sévère, reprise à M3 du traitement antituberculeux => 1 rechute chez 16 patients

# Dépistage et prophylaxie de la tuberculose avant biothérapie

## Rechercher tuberculose latente ou active

- ATCD de TB (non traitée ou < 6 mois RIF),
- Contage, pays endémie (?)
- Quantiféron BK, Radio poumon

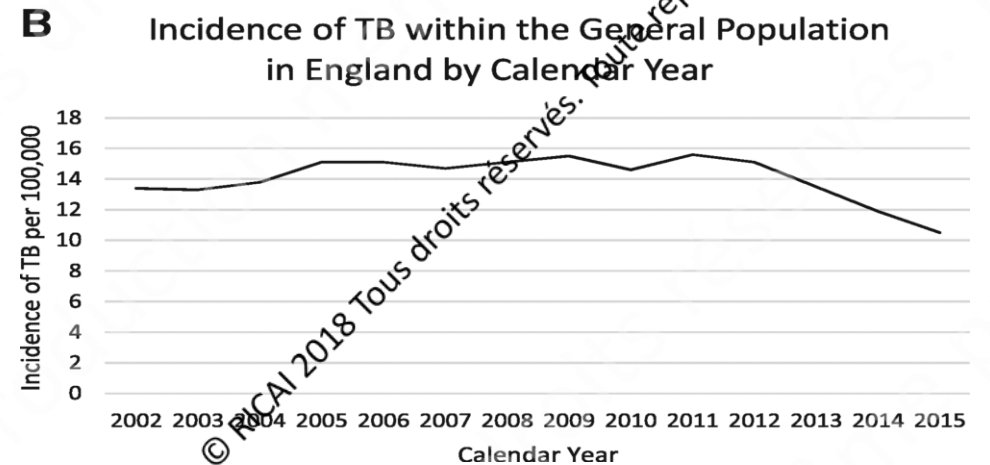
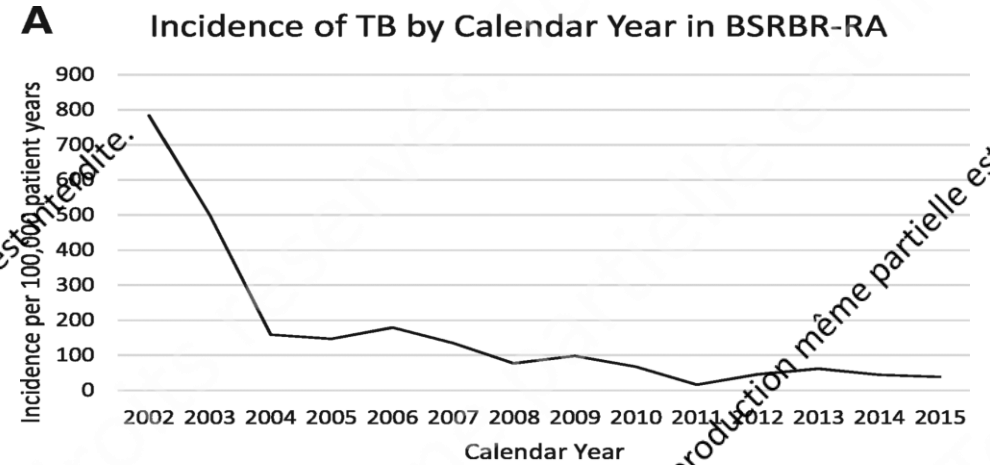


# Réduction du risque de TB grâce au dépistage de l'ITL sous biothérapies

- Réduction > 80% du risque de réactivation mais pas 0! (1)

Si pas de screening : 7 fois plus de risque de réactivation (2)

Registre de la Société Britannique pour les biothérapies en Rhumatologie





# Infections virales

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Risque de zona sous anti TNF : registre RABBIT

Cohorte prospective allemande - 5 040 PR inclus de 2001 à 2006 – 86 zonas observés

Risque +++ anti-JAK et RTX

**Table 2.** Crude Incidence Rates of Herpes Zoster Events per 1000 Patient-years

	Anti-TNF- $\alpha$ Agent			Controls
	Etanercept	Infliximab/ Adalimumab	Total	
Observed patient-years	2588	3524	6112	4291
Herpes zoster				
No.	23	39	62	4
Incidence rate (95% CI)	8.9 (5.6-13.3)	11.1 (7.9-15.1) <sup>a</sup>	10.1 (7.8-13.0) <sup>a</sup>	5.6 (3.6-8.3)
Multidermatomal and ophthalmic zoster only				
No.	2	13	15	4
Incidence rate (95% CI)	0.8 (0.009-2.8)	3.7 (2.0-6.3)	2.6 (1.4-4.0)	0.9 (0.3-2.4)

Abbreviations: CI, confidence interval; TNF, tumor necrosis factor.  
<sup>a</sup>Significantly different ( $P < .05$ ) compared with controls.

# Hépatites virales

- **Hépatite B+++**
  - Taux de reactivation + élevé en cas
    - **Rituximab** >> Infliximab > Etanercept
    - AgHBs+ > AC anti HBc isolés
    - Risque de décès d'insuffisance hépatique
  - ⇒ **Statut sérologique avant traitement**
  - ⇒ **prophylaxie si Ag Hbs+ ou HBV DNA** (avec RITUXIMAB systématique mais discuté avec anti-TNF)
  - ⇒ **ou surveillance HBV DNA + tous les 3 mois**
- Hépatite C <sup>2</sup>
  - Pas de risque d'augmentation de charge virale C

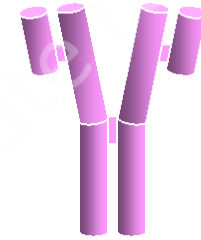
# Risque de réactivation VHB selon les drogues et le profil sérologique

	Drogues	HBV profile concerned
<b>High risk group (&gt; 10%)</b>	<b>B cell-depleting agents (anti CD20)</b>	HBsAg+/anti-HBc+: 30%–60% HBsAg -/anti-HBc +: >10%
	Anthracycline derivatives	HBsAg+/anti-HBc+: 15%–30%
	Corticosteroid therapy for 4 wk (moderate/high dose)	HBsAg+/anti-HBc+: >10%
<b>Moderate risk (1-10%)</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math> inhibitors</b>	HBsAg +/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg -/anti-HBc+: 1%
	Other cytokine inhibitors and integrin inhibitors	HBsAg+/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg-/anti-HBc+: 1%
	Tyrosine kinase inhibitors	HBsAg+/anti-HBc+: 1%–10% HBsAg-/anti-HBc +: 1%
	Corticosteroid therapy for 4 wk (low dose)	HBsAg +/anti-HBc+: 1–10%
<b>Low risk (&lt; 1%)</b>	Traditional immunosuppressive agents	HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%
	Intra-articular corticosteroids,	HBsAg +/anti-HBc +: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%
	Corticosteroid for 1 wk, Corticosteroid therapy for 4 wk B (low dose)	HBsAg +/anti-HBc+: <1% HBsAg -/anti-HBc +: <<1%

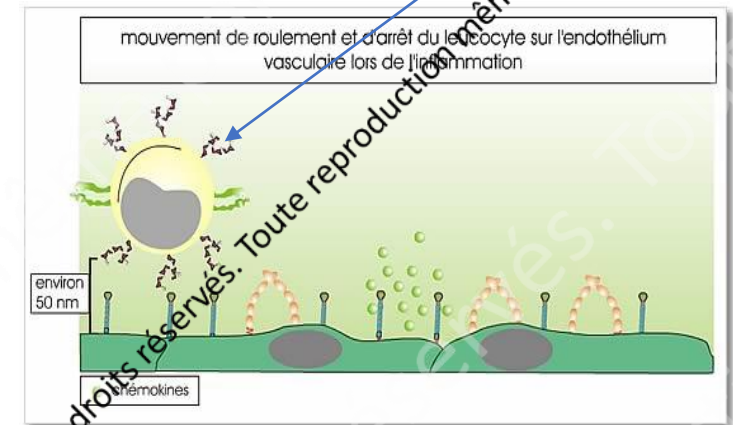
# Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)

## Risque élevé de LEMP sous natalizumab

- ACmo anti-intégrine  $\alpha 4$  indiqué dans la SEP, en échec des traitements conventionnels
- Incidence passe de 2,1 à 11,1 cas/1000 patients traités si 3 facteurs de risque<sup>1</sup>
  - Sérologie JC + (59% des pts<sup>2</sup>)
  - Durée de ttt > 24 mois
  - Autres immunosuppresseurs
- Arrêt du développement dans le Cröhn



Intégrine  $\alpha 4$  : molécule d'adhérence aux cellules endothéliales





# Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)

Etude du risque lié aux drogues dans une cohorte de 10.921 patients porteurs d'une sclérose en plaques <sup>1</sup>

- Au total, 786 (0.78%) ont développé une LEMP après un suivi moyen de 1463 et 178 mois respectivement pour le natalizumab et le rituximab
- L'OR ajusté de LEMP pour chaque drogue était
  - natalizumab : 115.72 (95% CI; 83.83, 159.74)
  - fingolimod : 4.98 (3.64, 6.81)
  - rituximab : 3.22 (1.07, 9.72).

# Infections bactériennes sévères

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Sur-risque d'infection bactérienne sévère sous biothérapie

PR : Infections bactériennes sévères sous biothérapie

Adjusted Hazard Ratio (IC95%)

Tout anti-TNF  
vs MTX

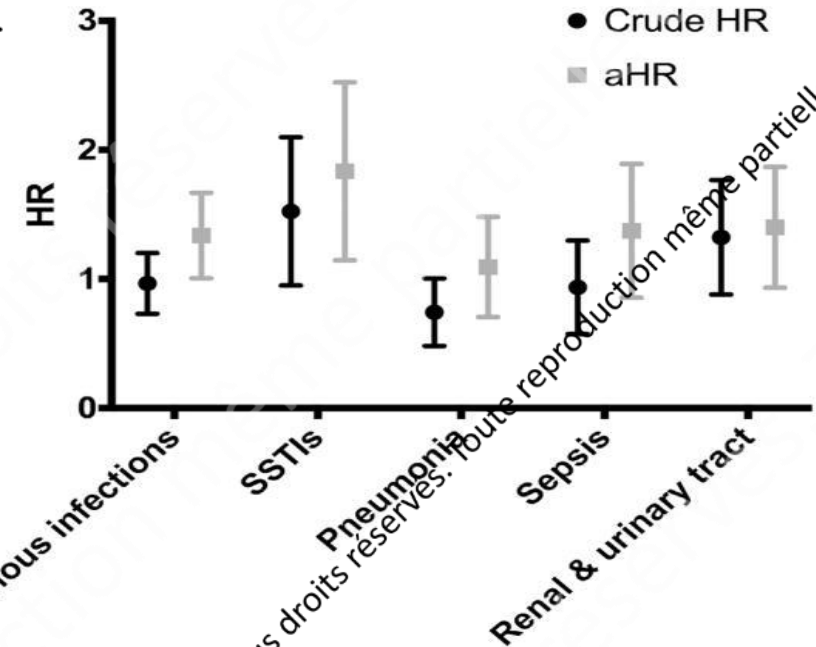
6 premiers mois  
anti-TNF vs MTX

infection  
sévère

1,94  
(1,3 – 2,8)

4,2  
(2,0 – 8,8)

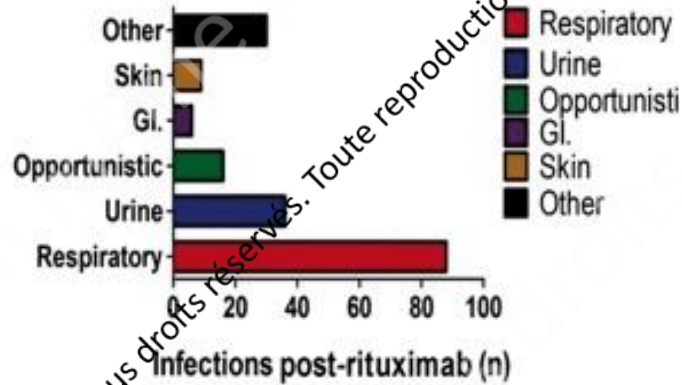
Psoriasis : HR d'infections bactériennes sévères sous biothérapie



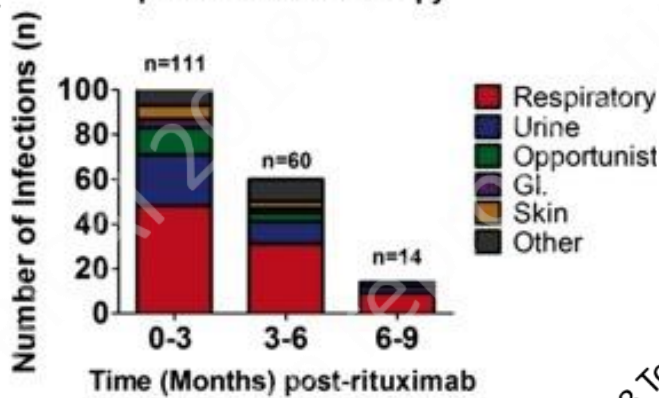
Dermohypodermite, pneumopathie, infection urinaire, ostéoarthrite (tuberculose non comprise)....

# Le risque d'infection sévère diminue avec le temps sous biothérapie

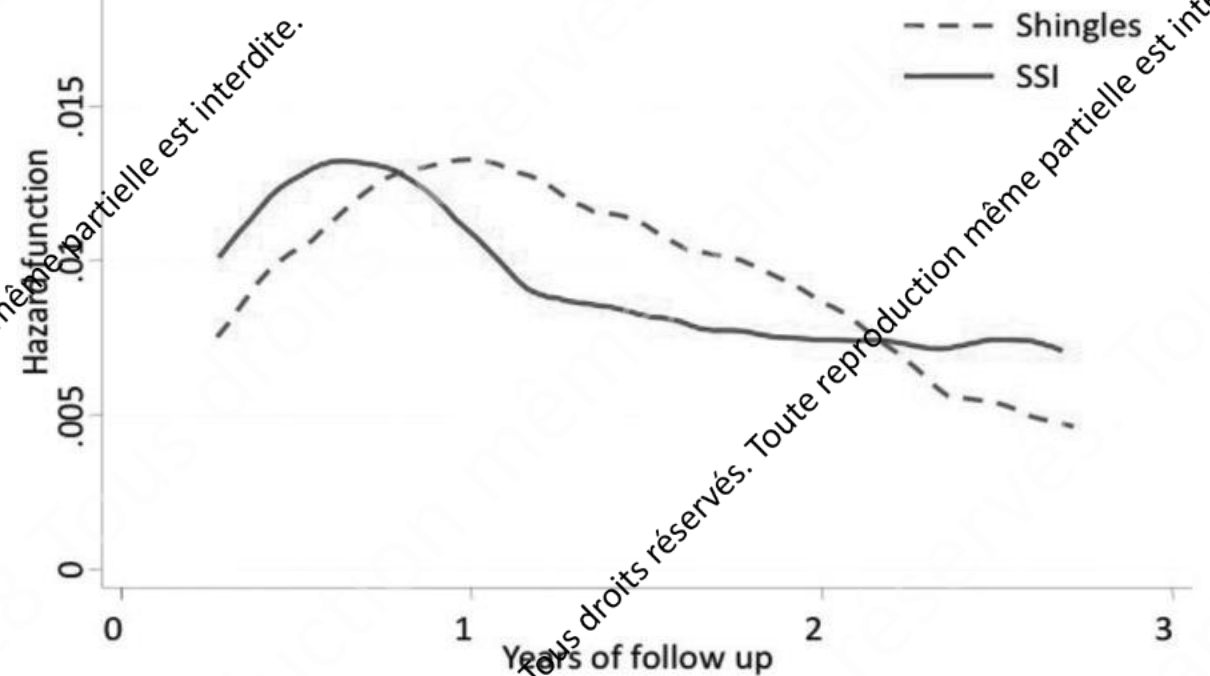
A Rates of all infections post-rituximab treatment



C Number of all infections declines over time post-rituximab therapy



Psoriasis : registre d'infections bactériennes sévères sous biothérapie



# Légionellose et anti TNF

Incidence en pop générale : 2/100 000

Incidence chez les patients sous anti TNF pendant la période : 46.7/100 000



**RR x 16,5 et 21**

Durée moyenne d'anti TNF $\alpha$  = 37,5 mois

Cas gravissimes – Réanimation : 30% des cas

**Alerte FDA depuis 2008**





# Eculizumab et Neisseriae

AC monoclonal inhibant la partie terminale du complément

Utilisé dans la myasthénie sévère

Entrave la réponse immune aux infections à *Neisseria*



www.alamy.com - H78XP1

- **Risque très augmenté d'infections à Neisseriae**

- Infections à *N. meningitidis* (risque x 1000-2000) <sup>1</sup>

- **Gonococies** disséminées dont 1/9 décès <sup>2</sup>

- Infections à *Neisseria non meningitidis et non gonorrhoeae* (*N. sicca*, *N. cinerea*, *N. mucosa*, *N. flavescens*)<sup>3</sup>.

- Echecs rapportés après vaccination anti méningococcique. Nécessité d'une antibioprophylaxie au long cours sous traitement.

1- MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Jul 14;66(27):734-737. 2- Crew PE. Disseminated gonococcal infections in patients receiving eculizumab: a case series; 3- Crew PE. Unusual *Neisseria* species as a cause of infection in patients taking eculizumab. J Infect. 2018 Nov 6.

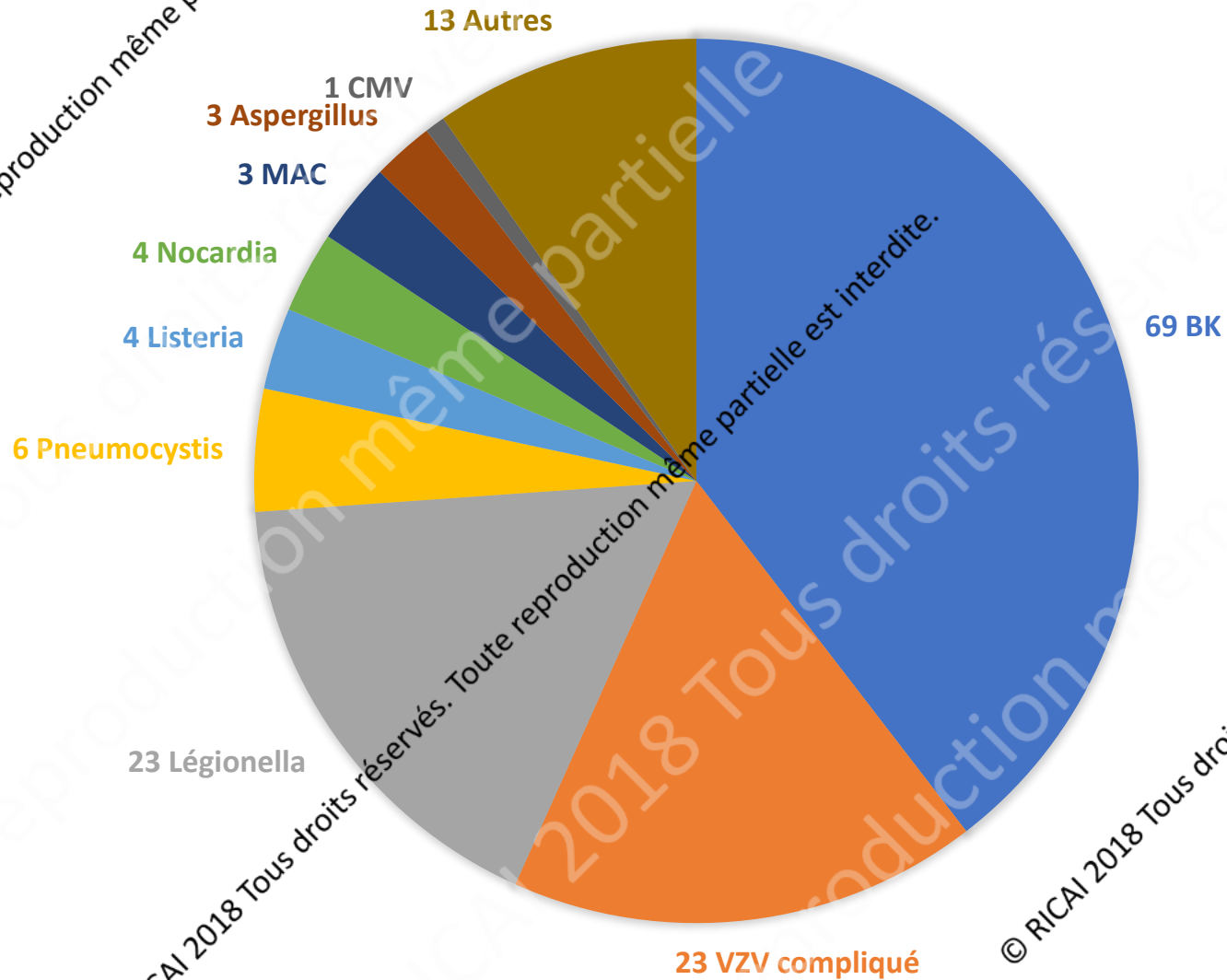
# Infections opportunistes et fongiques

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Infections opportunistes et anti TNF : observatoire RATIO (n=134)



# Facteurs de risque d'infections sous anti TNF

## Le type d'anti TNF, la corticothérapie

**Table 4:** Risk factors of opportunistic infection (OI) for patients receiving anti-TNF therapy (multivariate analysis, final model)

	OI cases and controls (38 cases and 114 controls)	
	OR [95% CI]	p value
<b>Last anti-TNF received</b>		
Etanercept	1	0.002
Adalimumab	10.0 [2.3-44.4]	<0.0001
Infliximab	17.6 [4.3 – 72.9]	<0.0001
<b>Steroids &gt; 10 mg/day or boluses during the previous year</b>		
No	1	
Yes	6.3 [2.0-20.0]	0.002

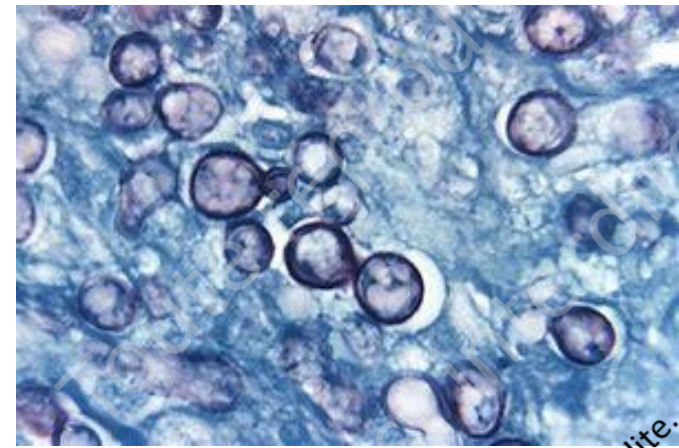
# Pneumocystose sous rituximab

- Risque de PCP plus fréquent sous rituximab que sous anti TNF $\alpha$  (aHR = 3.2, 95% CI: 1.4, 7.5) <sup>1</sup>.
- Série de 11 patients VIH- ayant maladie auto immune 2005 et 2015 <sup>2</sup>
  - Moy CD4 : 487 (84-2440)/mm<sup>3</sup>
  - Corticoïdes > 20 mg/j : 91%
  - Admission réanimation : 45%



# Histoplasmosse et anti TNF $\alpha$

Série de 98 histoplasmoses survenues entre 2000 – 2011 dans 20 centres aux USA.



- Infliximab dans 67% des cas
- Atteinte pulmonaire prédominante
- Manifestations inhabituelles (cutanée, articulaire)
- Principal facteur de risque de dissémination : corticoïdes RR x 3,9
- Traitement prolongé 12 mois
- Taux de mortalité : 3,2%
- Reprise des anti TNF dans 33% des cas (1 seule rechute)

# Mycoses cutanéomuqueuses et anti IL17 au cours du psoriasis en plaque

- ▣ Mycoses cutanéomuqueuses et biothérapies dans le psoriasis (secukinumab, ixekizumab)
  - ▣ Incidence de 2,5 à 4% des patients selon la posologie<sup>1</sup>
  - ▣ RR x 2.5 versus etanercept<sup>2</sup>

# Conclusion

- ▣ Le traitement des maladies inflammatoires par biothérapies occasionne un surrisque d'infections, parfois très sévères.
- ▣ Ce risque s'ajoute à celui de la maladie sous jacente (PR++) et des immunosuppresseurs (corticothérapie prolongée ou à fortes doses)
- ▣ Cette augmentation de risque prédomine en début de traitement puis diminue
- ▣ Le risque et le type d'infections dépend des biothérapies
  - ▣ Anti TNF $\alpha$  : tuberculose, légionellose, infections bactériennes
  - ▣ Rituximab: VHB, infections bactériennes sévères, zona, pneumocystose,
  - ▣ Natalizumab : LEMP, (herpès)
  - ▣ Tocilizumab : risque intermédiaire
  - ▣ Eculizumab : Neisseriae
  - ▣ Anti IL7: candidoses cutanéomuqueuses
  - ▣ Peu de risque avec les autres agents : anti IL1, IL12/23..

# Conclusion

▣ Le suivi des recommandations de prévention limite le risque

▣ Dépistage et traitement des infections latentes

▣ Dépistage et traitement de la tuberculose latente (ITL)

▣ Prévention de la réactivation d'une hépatite B

▣ Actualisation des vaccinations

Mais « On ne peut pas tout prévenir » Patient averti pour consulter rapidement en cas de fièvre ou de signes infectieux.

▣ Possibilité de reprise de la biothérapie au décours d'une infection guérie sans risque majeur de rechute (en dehors des zones)

▣ Globalement, rapport bénéfice risque très positif