

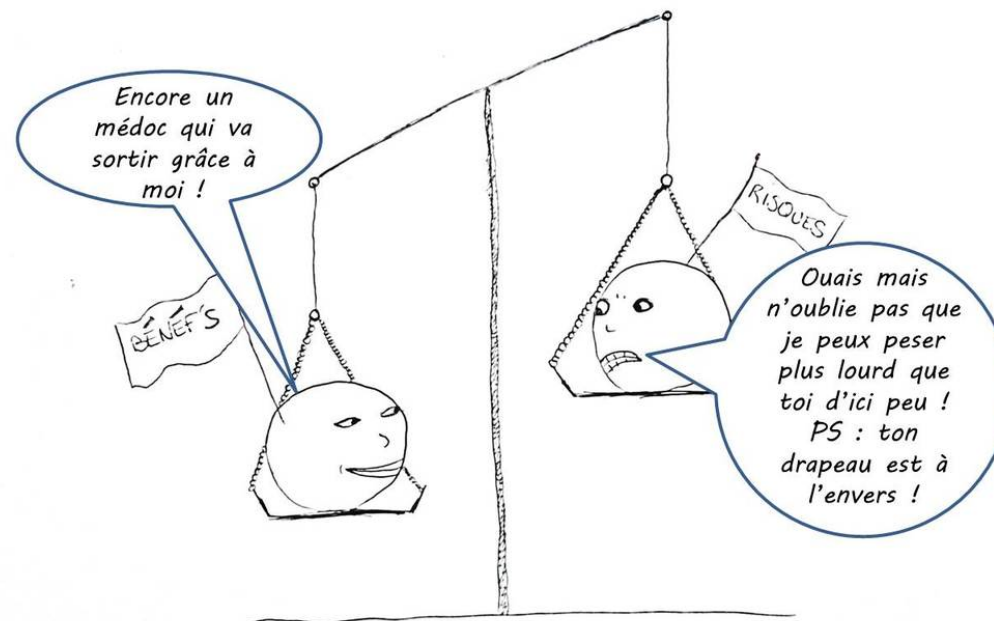
Infections respiratoires et biothérapies

Elodie Blanchard
Service des Maladies Respiratoires
CHU Bordeaux



Introduction

- Biothérapies = Avancée thérapeutique majeure
- De plus en plus utilisé dans le traitement des maladies systémiques
- En plein développement
- Action directe sur la réponse immunitaire
 - Effet attendu bénéfique sur la maladie
 - Répercussion sur la réaction immunitaire « normale » lors de la réponse anti-infectieuse



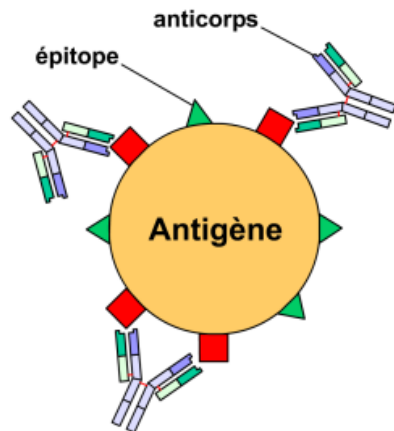
Plan

- Classification des biothérapies
- Qui sont les patients sous biothérapies ?
- Risque infectieux et
 - Anti-TNF α
 - Mécanismes d'action: Ac monoclonaux, R solubles
 - Données des essais cliniques
 - Données des registres
 - Principales infections respiratoires recensées
 - Anti-CD20
 - Abatacept
 - Anti-IL-1
- Conclusion

Classification des biothérapies (1)

Anticorps monoclonaux

- *Anti-TNF α*
- *Adalimumab (HUMIRA®)*
- *Infliximab (REMICADE®)*
- *Certolizumab (CIMZIA®)*
- *Golimumab (SIMPONI®)*
- *Anti-CD20*
- *Rituximab (MABTHERA®)*
- *Basiliximab (SIMULECT®)*
- *Bélimumab (BENLYSTA®)*
- *Canakinumab (ILARIS®)*
- *Dénosumab (PROLIA®)*
- *Éculizumab (SOLIRIS®)*
- *Natalizumab (TYSABRI®)*
- *Omalizumab (XOLAIR®)*
- *Tocilizumab (ROACTEMRA®)*
- *Ustékinumab (STELARA®)*



Classification des biothérapies (2)

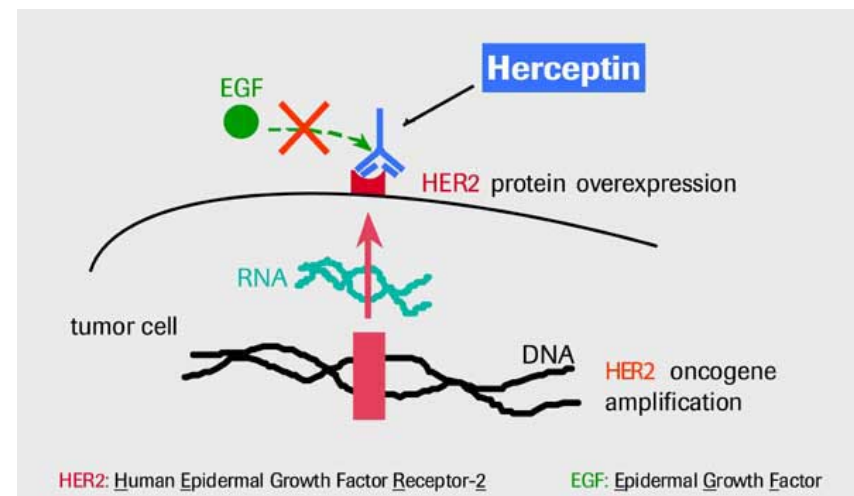
Protéines de fusion (analogues ou antagonistes de récepteurs)

- *Abatacept (ORENCIA®)*
- *Anakinra (KINERET®)*
- *Bélatacept (NULOJIX®)*
- *Étanercept (ENBREL®)*

Thérapies « ciblées » en oncologie

- *Bevacizumab (AVASTIN®)*
- *Cetuximab (ERBITUX®)*
- *Trastuzumab (HERCEPTIN®)*
- *Alemtuzumab (CAMPATH®)*
- *Panitumumab (VECTIBIX®)*

...

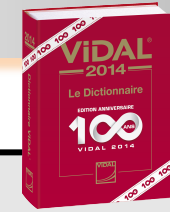


Qui sont les patients sous biothérapies ? (1)



| Biothérapie | AMM |
|---|---|
| <i>Anti-TNFα</i> Infliximab, adalimumab Etanercept Golimumab, Certolizumab | PR, arthrite juvénile idiopathique, SPA, Rhumatisme psoriasique, psoriasis, Crohn, RCH |
| <i>Blocage costim LT</i> Abatacept Belatacept | PR, arthrite juvénile idiopathique, Rhum pso, psoriasis Prévention rejet aigu post greffe rénale |
| <i>Anti-CD20</i> Mabthera | PR, psoriasis, vascularite |
| <i>Anti-IL1</i> Anakinra | PR, psoriasis |
| <i>Anti-IL6R</i> Tocilizumab | Arthrite juvénile idiopathique, PR, rhum pso, psoriasis |
| <i>Anti-IL-β</i> Canakinumab | Arthrite goutteuse, Sd périodique lié à la cryopyrine |

Qui sont les patients sous biothérapies ? (2)

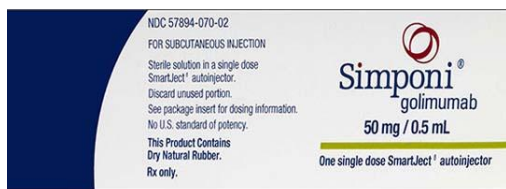
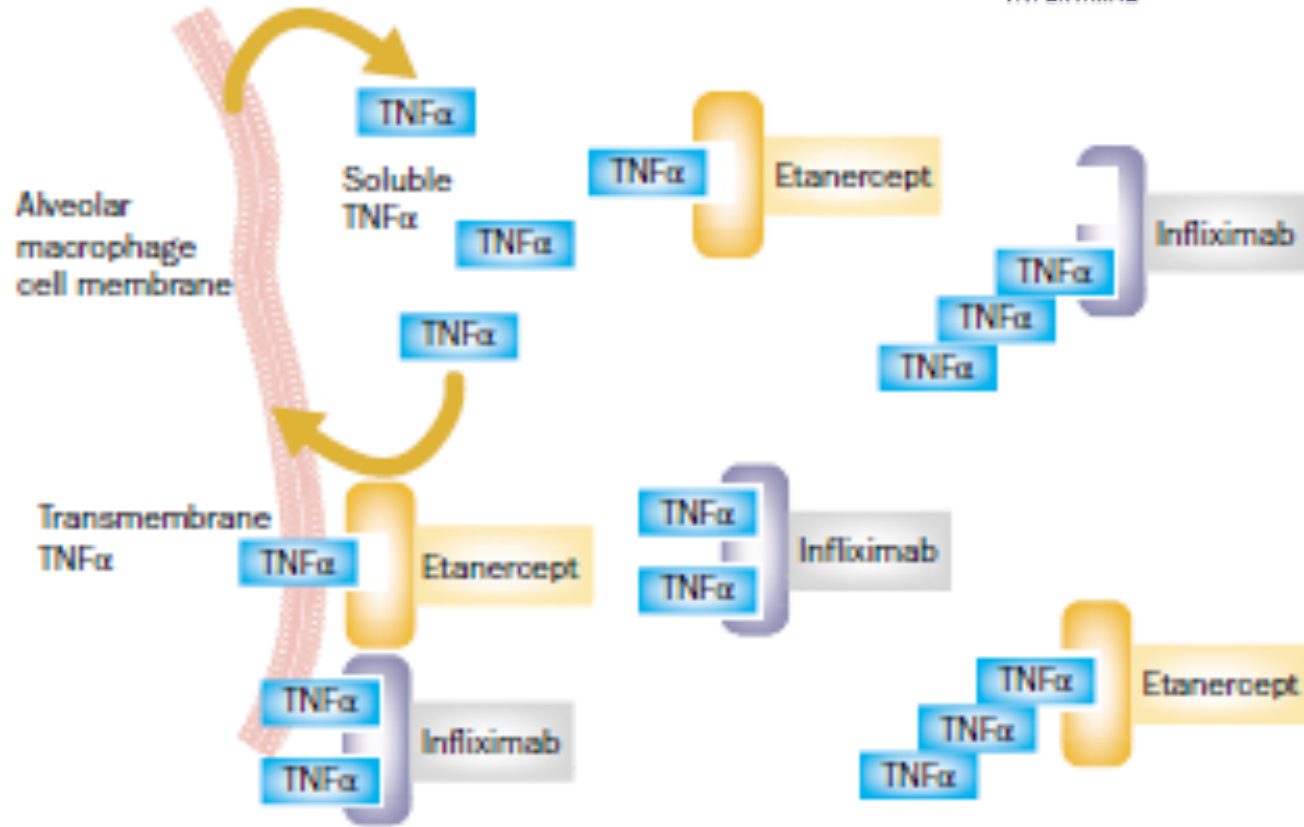


| Biothérapie | AMM |
|--|--|
| <i>Anti-LB</i> Belimumab | Lupus érythémateux systémique |
| <i>Anti-RANKL</i> Denosumab | Ostéoporose, prévention du rejet aigu post greffe rénale |
| <i>Anti-C5</i> Eculizumab | Hémoglobinurie paroxystique nocturne, SHU atypique |
| <i>Anti-intégrine $\alpha 4$</i> natalizumab | Sclérose en plaques |
| <i>Anti-Ig E</i> Omalizumab | Asthme allergique sévère réfractaire |
| <i>Anti-IL12/IL-23</i> Ustékinumab | Rhumatisme psoriasique, psoriasis |

Risque infectieux et biothérapies

- Evaluation difficile...
 - Patients souvent plus à risque d'infection de part leur pathologie (PR)
 - Patients souvent déjà traités par immunosuppresseurs
 - Données des essais cliniques randomisés
 - Réalisés pour l'obtention de l'AMM
 - Inclusion de patients « très sélectionnés »
 - Effectifs assez faibles
 - Exposition limitée à la molécule testée
 - Patients ayant des comorbidités souvent exclus
 - Registres
 - Patients hétérogènes mais de la « vraie vie »
 - Effectifs plus importants pour détecter un événement rare

Risque infectieux et anti-TNF: mécanismes d'action



Gardam, Lancet Infect Dis 2003



Rôle du TNF α dans la défense anti-infectieuse

- Produit par les MC, monocytes, R exprimé par LT et LB
- Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6)
- Favorise l'expression de molécule d'adhésion
- Rôle dans la lyse d'organismes intracellulaires
- Rôle dans la formation de granulomes par l'induction de l'apoptose des cellules infectées

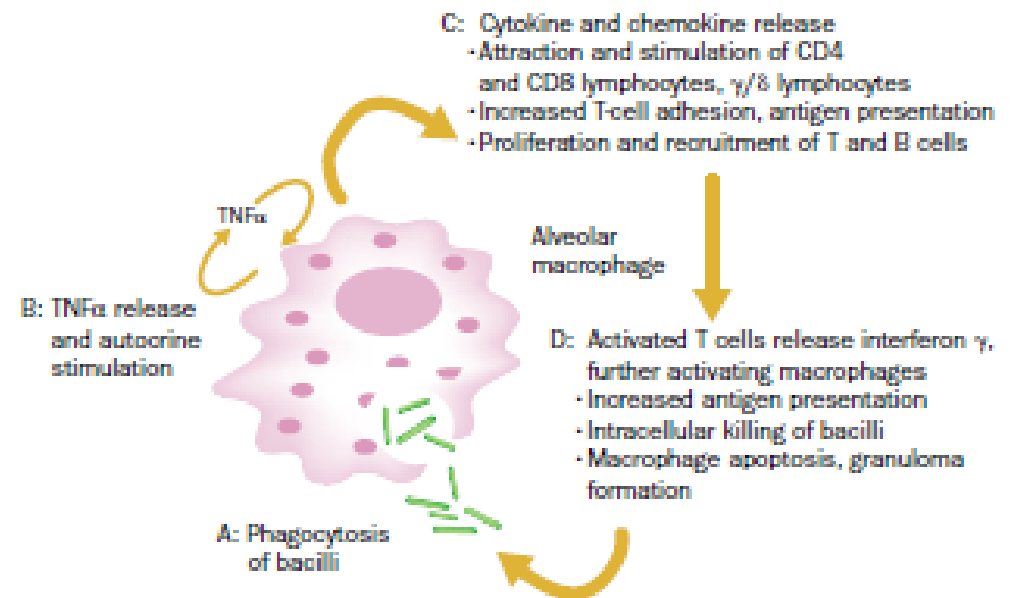
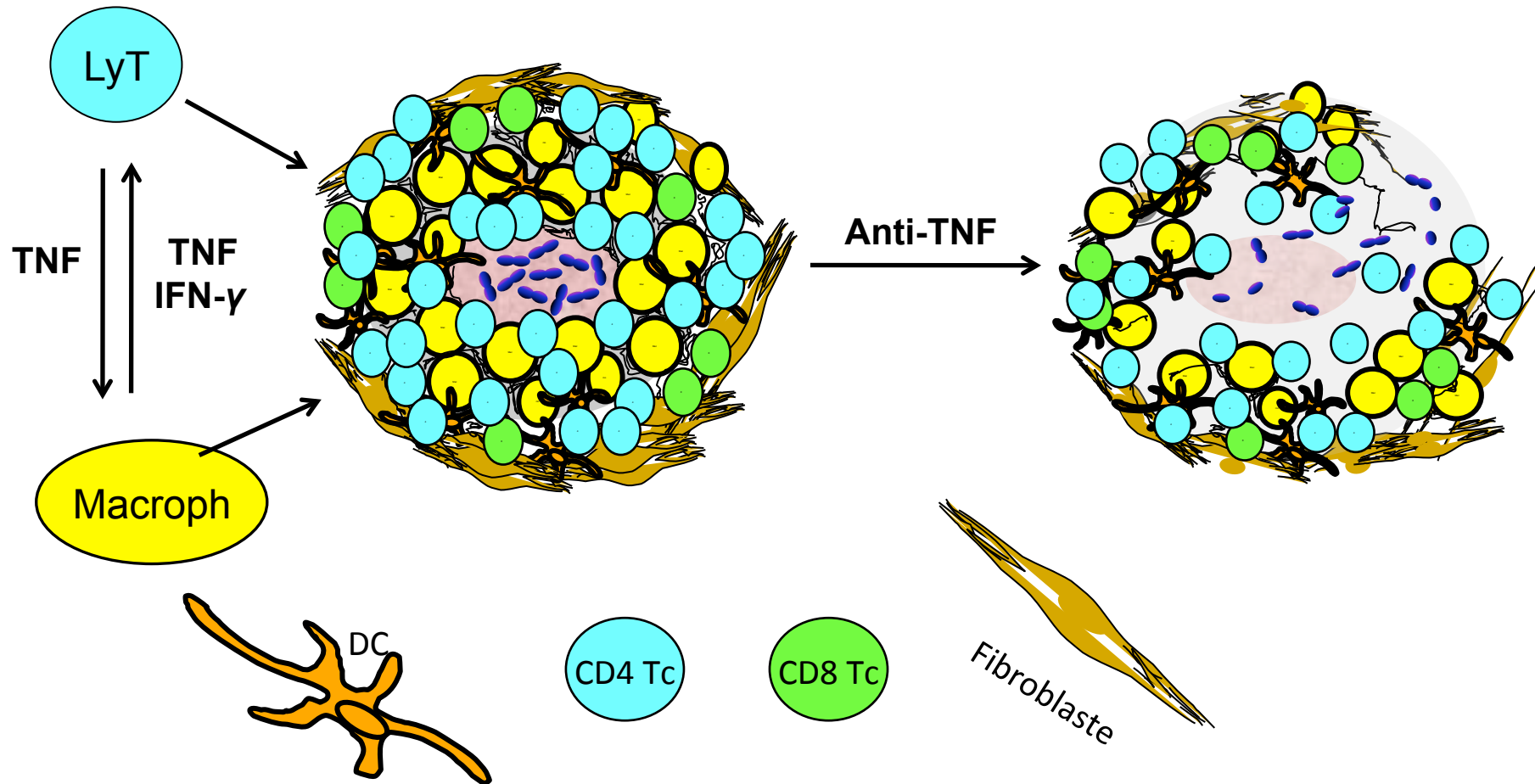


Figure 1. Schematic representation of the central role of TNF α in the cellular immune response to M tuberculosis infection.

Anti-TNF → suppression du granulome



Risque infectieux et anti-TNF

- 1^{ère} alerte en 2001

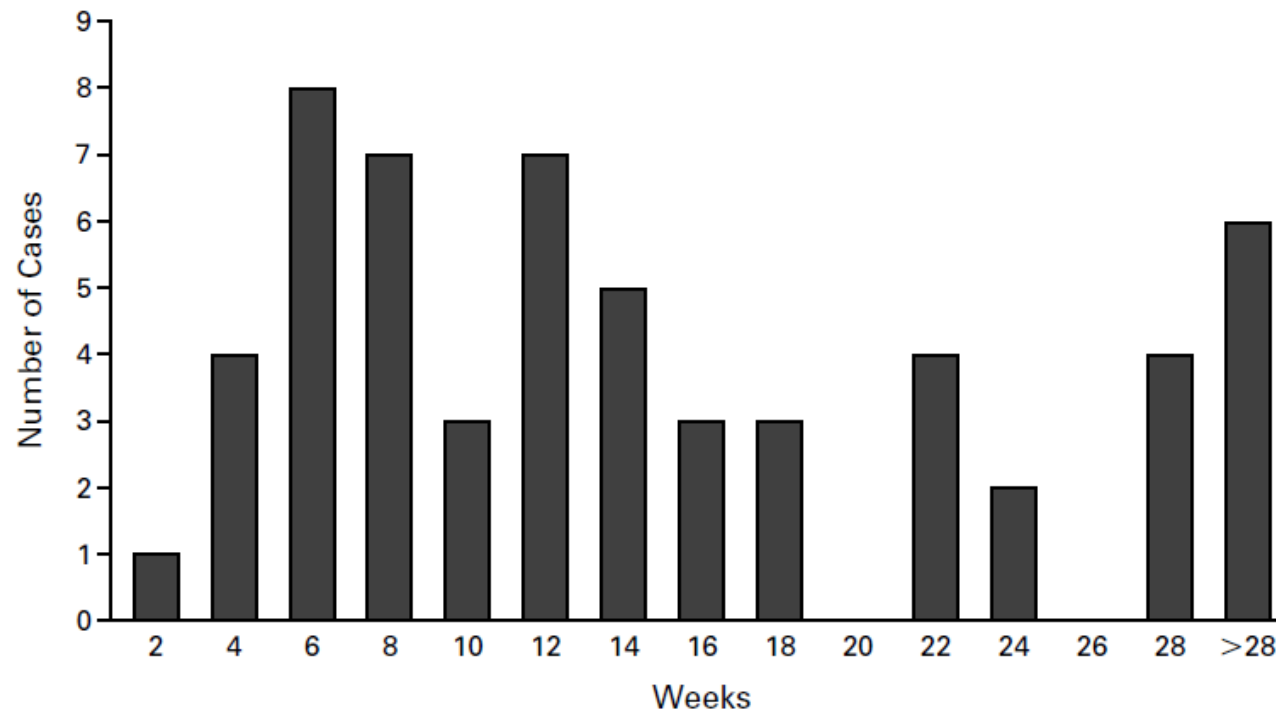


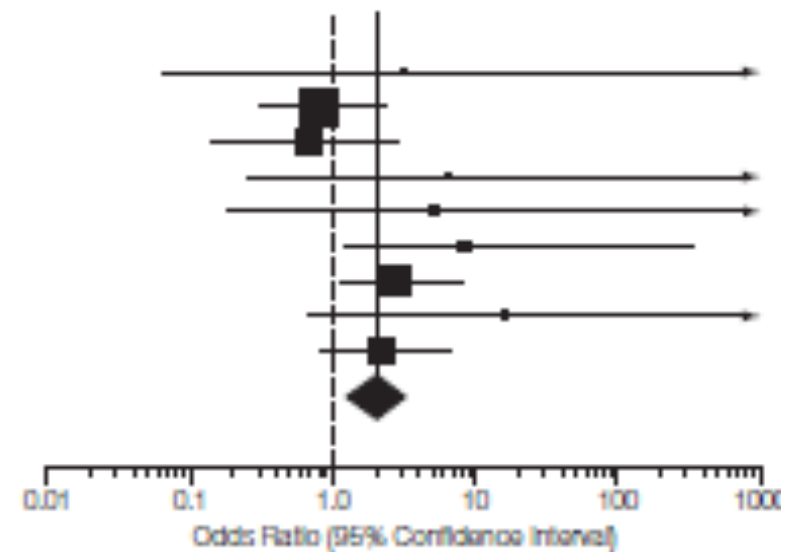
Figure 1. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis. Data were available for 57 patients, most of whom had received monthly infusions of infliximab.

Données des essais cliniques

- Méta-analyse incluant 9 essais cliniques (PR)
- 3493 patients traités soit par infliximab ou adalimumab
- 1512 patients sous placebo
- Pneumopathie, dermo-hypodermite, ostéoarthrite...

| Source | Serious Infections, No./Total | | Odds Ratio (95% Confidence Interval) |
|--|-------------------------------|----------------|---|
| | Anti-TNF | Placebo | |
| Mahri et al, ²² 1998 | 2/67 | 0/14 | 3.13 (0.05-infinity) |
| Lipsky et al, ⁸ 2000 | 21/342 | 7/66 | 0.76 (0.30-2.18) |
| Furst et al, ⁹ 2003 | 4/318 | 6/318 | 0.66 (0.14-2.83) |
| Van de Putte et al, ¹⁰ 2003 | 4/214 | 0/70 | 6.33 (0.30-infinity) |
| Weinblatt et al, ¹¹ 2003 | 3/209 | 0/62 | 4.93 (0.19-infinity) |
| Keystone et al, ⁶ 2004 | 16/419 | 1/200 | 7.90 (1.21-332.95) |
| St Clair et al, ⁷ 2004 | 40/749 | 6/291 | 2.68 (1.11-7.81) |
| Van de Putte et al, ²³ 2004 | 11/434 | 0/110 | 15.34 (0.71-infinity) |
| Wasthovens et al, ²⁴ 2004 | 25/721 | 6/361 | 2.13 (0.84-6.39) |
| Total | 126/3493 | 26/1512 | 2.01 (1.31-3.09) |

Test for overall effect:
Mantel-Haenszel $\chi^2=9.1$; $P=.002$



Les registres internationaux

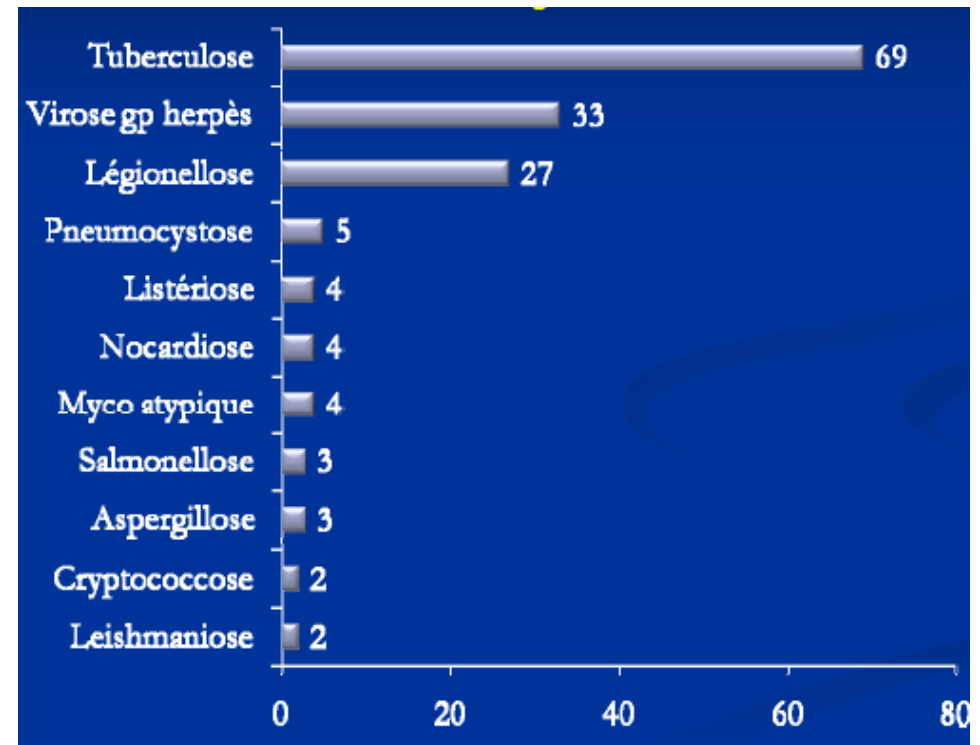


Registre français : RATIO (1)

- Research Axed on Tolerance of bIOtherapies
- Basé sur la déclaration de cas
 - Infections opportunistes/bactériennes graves
 - Lymphome
 - Patients sous anti-TNF α
 - Maladie rhumato 87%
 - Crohn 7%
 - Autres 6%
 - Février 2004 à février 2007
 - Comité de validation pour chaque cas
- AFSSAPS, Pharmacovigilance, INSERM
- 488 services cliniques

Registre français : RATIO (2)

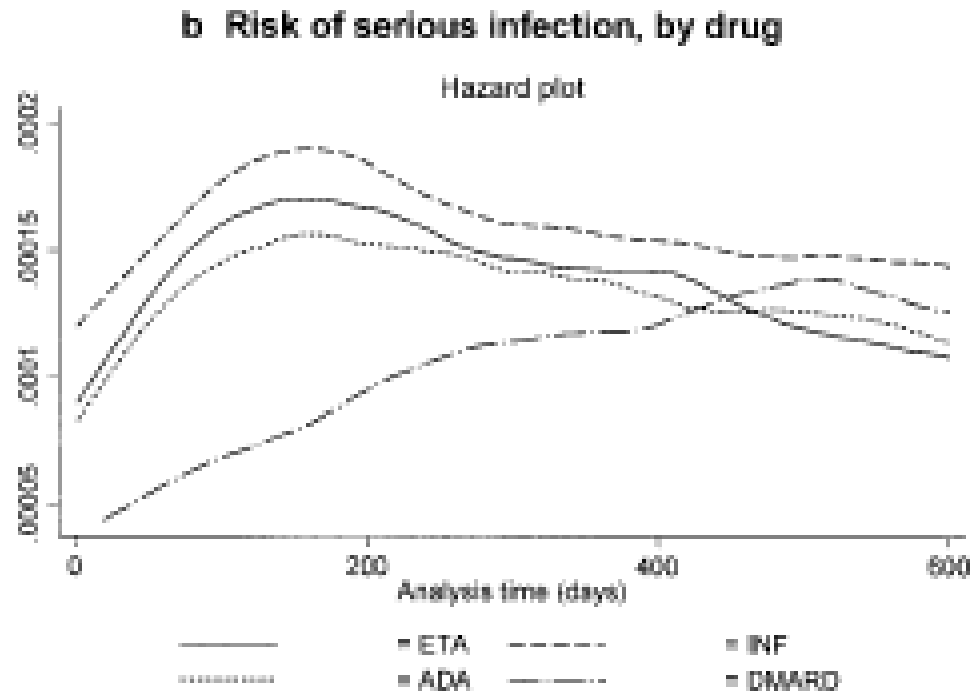
- 57 711 patients-années
 - 49% etanercept
 - 33% infliximab
 - 18% adalimumab
- 276 cas notifiés
 - 169 infections opportunistes
 - 70 inf bactériennes graves
 - 37 lymphomes
- Anti-TNF au moment de l'infection
 - 38% etanercept
 - 50% infliximab
 - 23% adalimumab



D'après diaporama Pr SALMON 2011

Toutes infections sévères: données des registres

BSRBR



Dans les 90 jours
Taux d'incidence
ETA 4.1 [1.5-10.8]
INF 5.6 [2.1-15.1]
ADA 3.9 [1.3-11.2]

- 8659 patients traités par anti-TNF (3844 ETA, 2944 INF, 1871 ADA)
- 2170 traités par DMARDs

Toutes infections sévères: données des registres

BSRBR (registre anglo-saxon)

11 798 patients traités par anti-TNF

3598 patients traités par DMARD

1808 patients ont présenté au moins 1 infection sévère

| Results | nbDMARD | All TNF | ETN | INF | ADA |
|-------------------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Follow-up, p _{ys} | 9259 | 36230 | 15,874 | 9822 | 10,733 |
| Number of SIs | 296 | 1512 | 609 | 441 | 462 |
| Rate/1 000 p _{ys} (95% CI) | 32 (28, 36) | 42 (40, 44) | 38 (35, 42) | 46 (42, 50) | 43 (39, 47) |
| Unadjusted HR | Ref. | 1.5 (1.3, 1.7) | 1.4 (1.2, 1.6) | 1.6 (1.4, 1.9) | 1.4 (1.2, 1.7) |
| adjHR ^a (95% CI) | Ref. | 1.2 (1.1, 1.5) | 1.2 (1.0, 1.4) | 1.3 (1.1, 1.6) | 1.3 (1.1, 1.5) |
| Follow-up, months | | | | | |
| 0-6 | Ref. | 1.8 (1.2, 2.6) | 1.8 (1.2, 2.7) | 1.7 (1.1, 2.6) | 1.8 (1.2, 2.7) |
| 6-12 | Ref. | 1.4 (0.9, 2.0) | 1.3 (0.8, 2.0) | 1.4 (0.9, 2.2) | 1.4 (0.9, 2.1) |
| 12-24 | Ref. | 1.2 (0.8, 1.6) | 1.1 (0.8, 1.5) | 1.1 (0.7, 1.5) | 1.3 (0.9, 1.8) |
| 24-36 | Ref. | 0.9 (0.6, 1.3) | 0.8 (0.6, 1.2) | 1.2 (0.8, 1.8) | 0.8 (0.6, 1.3) |

^aAdjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use.
p_{ys}: patient-years.

Toutes infections sévères: données des registres

BSRBR (registre anglo-saxon)

11 798 patients traités par anti-TNF

3598 patients traités par DMARD

1808 patients ont présenté au moins 1 infection sévère

| Results | nbDMARD | All TNF | ETN | INF | ADA |
|-----------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Follow-up, yrs | 925.9 | 362.30 | 15.87.4 | 98.22 | 10.73.3 |
| Number of SIs | 296 | 1512 | 609 | 441 | 462 |
| Rate/1 000 yrs (95% CI) | 32 (28, 36) | 42 (40, 44) | 38 (35, 42) | 46 (42, 50) | 43 (39, 47) |
| Unadjusted HR | Ref. | 1.5 (1.3, 1.7) | 1.4 (1.2, 1.6) | 1.6 (1.4, 1.9) | 1.4 (1.2, 1.7) |
| adjHR ^a (95% CI) | Ref. | 1.2 (1.1, 1.5) | 1.2 (1.0, 1.4) | 1.3 (1.1, 1.6) | 1.3 (1.1, 1.5) |
| Follow-up, months | | | | | |
| 0-6 | Ref. | 1.8 (1.2, 2.6) | 1.8 (1.2, 2.7) | 1.7 (1.1, 2.6) | 1.8 (1.2, 2.7) |
| 6-12 | Ref. | 1.4 (0.9, 2.0) | 1.3 (0.8, 2.0) | 1.4 (0.9, 2.2) | 1.4 (0.9, 2.1) |
| 12-24 | Ref. | 1.2 (0.8, 1.6) | 1.1 (0.8, 1.5) | 1.1 (0.7, 1.5) | 1.3 (0.9, 1.8) |
| 24-36 | Ref. | 0.9 (0.6, 1.3) | 0.8 (0.6, 1.2) | 1.2 (0.8, 1.8) | 0.8 (0.6, 1.3) |

Risque majoré d'infection sévère dans les 6 premiers mois

steroid use and MTX use.

Toutes infections sévères: données des registres

ARTIS (Suède)

Table 3 Numbers of infections and RR (estimated through Cox regression) for hospitalisation with infection during time on first tumour necrosis factor (TNF) antagonist treatment 1999–2003 in the Swedish Inpatient rheumatoid arthritis (RA) cohort, by time since start of TNF antagonist treatment, among 44 946 RA patients of whom 2692 patients started treatment with a first TNF antagonist

| | During first TNF antagonist | | TNF antagonist naive | RR by time since treatment start | | |
|------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| | No. of events | Crude rate per 100 | No of events | Year 1 | Year 2 | Year 3 |
| Any infection | 261 | 5.4 | 10 669 | 1.43 (1.18 to 1.72) | 1.15 (0.88 to 1.51) | 0.82 (0.62 to 1.08) |
| Respiratory | 111 | 2.2 | 6046 | 1.24 (0.92 to 1.68) | 1.45 (1.00 to 2.09) | 0.68 (0.44 to 1.05) |
| Pneumonia | 79 | 1.5 | 4704 | 1.11 (0.77 to 1.60) | 1.31 (0.86 to 1.93) | 0.59 (0.35 to 0.99) |
| Gastrointestinal | 24 | 0.5 | 1517 | 1.03 (0.58 to 1.81) | 0.13 (0.02 to 0.91) | 0.94 (0.45 to 1.94) |
| Skin/soft tissue | 21 | 0.4 | 1004 | 0.57 (0.21 to 1.57) | 1.01 (0.48 to 2.16) | 0.82 (0.39 to 1.76) |
| Joint | 25 | 0.5 | 652 | 1.26 (0.66 to 2.40) | 0.17 (0.02 to 1.28) | 1.42 (0.67 to 2.98) |
| Sepsicaemia | 36 | 0.7 | 1 716 | 1.07 (0.65 to 1.77) | 0.71 (0.33 to 1.55) | 0.62 (0.32 to 1.18) |

Toutes infections sévères

Etude française rétrospective 1997-2004

709 patients sous anti-TNF dont 58% pour une PR

275 infections chez 245 patients (34.5%), 47 infections sévères (6.2%)

TABLE 3. Comparison of infectious patterns according to TNF- α blocker for 913 treatment courses in 709 patients

| | All treatment courses n = 913 | Infliximab n = 276 | Etanercept n = 455 | Adalimumab n = 182 |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Any infections n (%) | 275 | 139 (50.5) | 94 (34.2) | 42 (15.3) |
| Sites of infection n (%): | | | | |
| Upper respiratory tract | 98 (10.7) | 37 (13.4) | 43 (9.4) | 18 (9.9) |
| Lung | 59 (6.4) | 37 (13.4) | 20 (4.4) | 2 (1.1) |
| Skin | 58 (6.3) | 32 (11.6) | 14 (3.1) | 12 (6.6) |
| Urinary tract | 22 (2.4) | 14 (5.1) | 5 (1.1) | 3 (1.6) |
| Gastrointestinal tract | 16 (1.7) | 8 (2.9) | 4 (0.9) | 4 (2.2) |
| Genital tract | 5 (0.5) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.5) |
| Osteoarticular | 3 (0.3) | 0 (0) | 3 (0.6) | 0 (0) |
| Neurological | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.5) |
| Other | 14 (1.5) | 8 (2.9) | 4 (0.9) | 2 (1.1) |
| Micro-organisms n (%): | | | | |
| Bacterial | 148 (16.2) | 78 (28.2) | 54 (11.8) | 16 (8.8) |
| Viral | 84 (9.2) | 43 (15.5) | 25 (5.5) | 16 (8.8) |
| Mycobacterial | 2 (0.2) | 2 (1.1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fungal | 18 (1.9) | 7 (2.5) | 7 (1.5) | 4 (2.2) |
| Parasitic | 1 (0.1) | 1 (0.3) | 0 (0) | 0 (0) |
| Not defined | 22 (2.4) | 8 (2.9) | 8 (1.7) | 6 (3.3) |
| Outcome n (%): | | | | |
| Death | 1 (0.3) | 0 (0) | 1 (1.0) | 0 (0) |
| Cured | 272 (98.9) | 139 (100) | 91 (96.8) | 42 (100) |
| Sequelae | 2 (0.7) | 0 (0) | 2 (2.1) | 0 (0) |

Anti-TNF et tuberculose (1)

Recommandations nationales

Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α

Juillet 2005



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEST DE DÉTECTION DE LA PRODUCTION D'INTERFÉRON γ POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES

Comment dépister un patient à risque ?

Avant de débiter un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire d'évaluer pour chaque patient le risque de tuberculose latente ou active

- par un **interrogatoire détaillé** comprenant :
 - la notion et la date de vaccination par le BCG et le résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
 - la notion de contact (antécédents familiaux y compris dans l'enfance),
 - la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie...),
 - les antécédents personnels de tuberculose (latente ou active),
 - la notion de traitement anti-tuberculeux antérieur (médicaments prescrits, dose et durée).
 - par la **recherche de signes cliniques de tuberculose** maladie : signes généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires.
 - **en pratiquant** :
 - une **radiographie pulmonaire**. S'il existe des images évocatrices de séquelles tuberculeuses, un scanner thoracique est indiqué et éventuellement un avis spécialisé.
 - une **intra-dermoréaction à 5 UI** de t
- Les 5 UI de la nouvelle spécialité

l'ancienne spécialité. La présence d'une IDR phlycténulaire nécessite la recherche de BK par crachats ou tubages, 3 jours de suite. Il est recommandé de noter les dates de ces examens sur la carte " patient " qui sera délivrée au patient avec le traitement.

Prise en charge d'une tuberculose latente

Avant d'instaurer un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire de mettre en route une **chimio prophylaxie antituberculeuse** chez tous les sujets présentant une tuberculose latente ou tuberculose infection (primo-infection récente ou infection ancienne à fort risque de réactivation tuberculeuse).

Modalités du traitement prophylactique : 3 schémas thérapeutiques possibles

- Rifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois. L'association rifampicine + isoniazide (Rifinah®) : 2 cp/j en une seule prise, pendant 3 mois, permet une administration simplifiée.
- L'isoniazide seul (Rimifon®) : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.

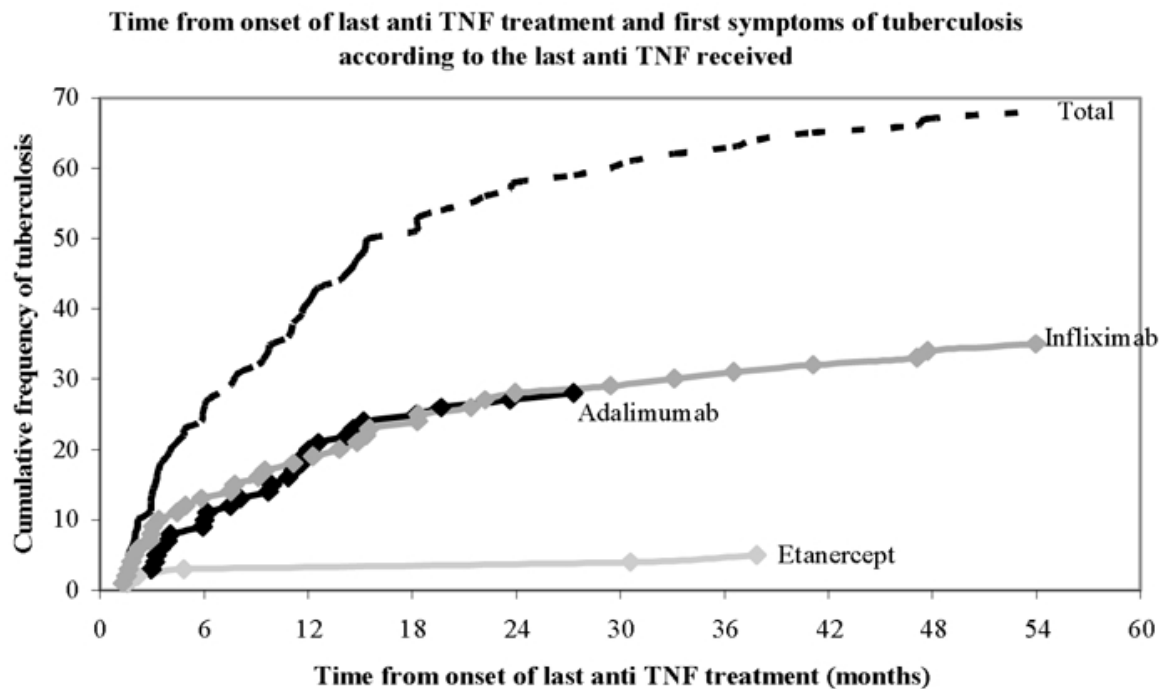
Ou IGRA

AFSSAPS 2005, HAS 2006



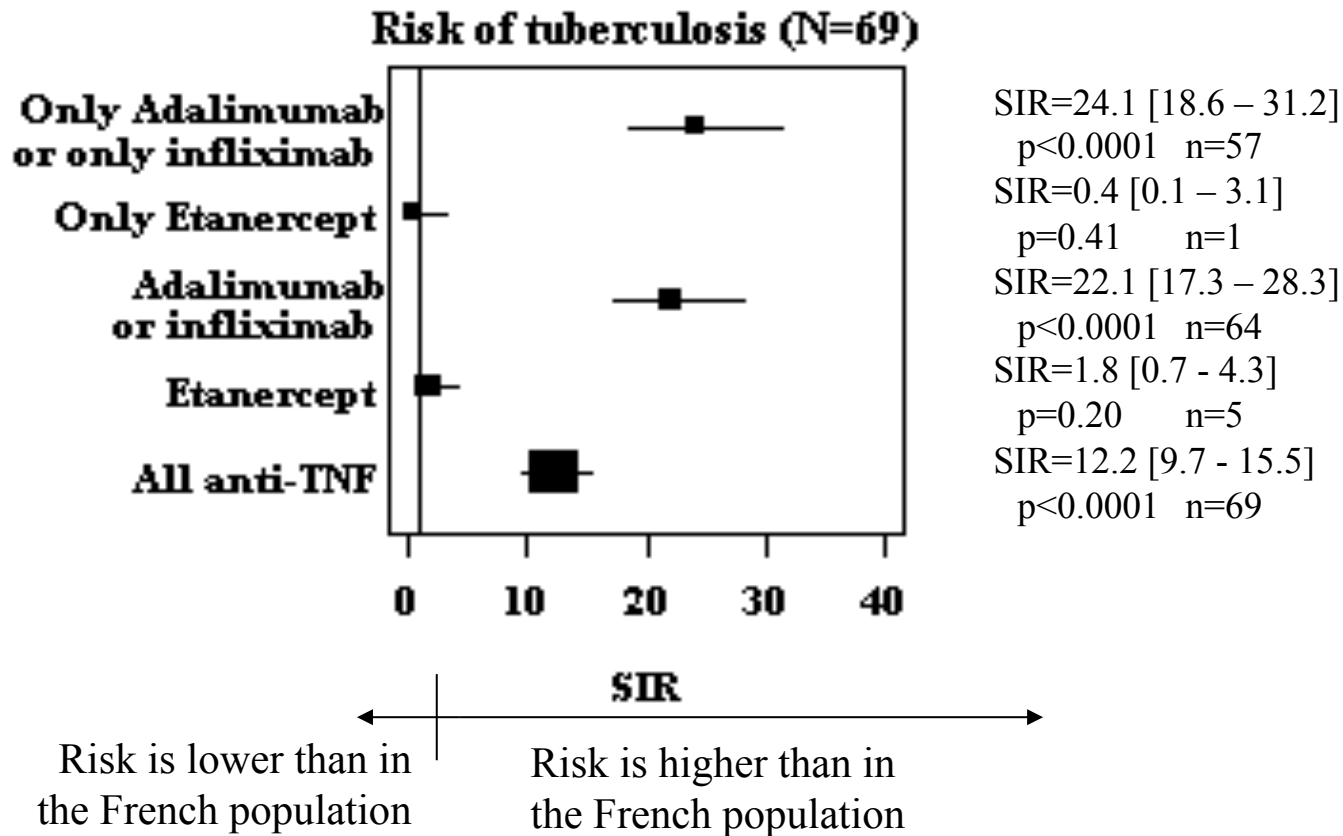
Anti-TNF et tuberculose (2)

- 69 cas de tuberculose déclarés dans RATIO
- Aucun des cas n'a reçu la prophylaxie recommandée (AFSSAPS)
- 67% avaient une IDR < 5 mm
- Incidence 116.7 / 100 000 patients-années
- Risque majoré dans la 1^{ère} année de traitement, naissance en zone endémique



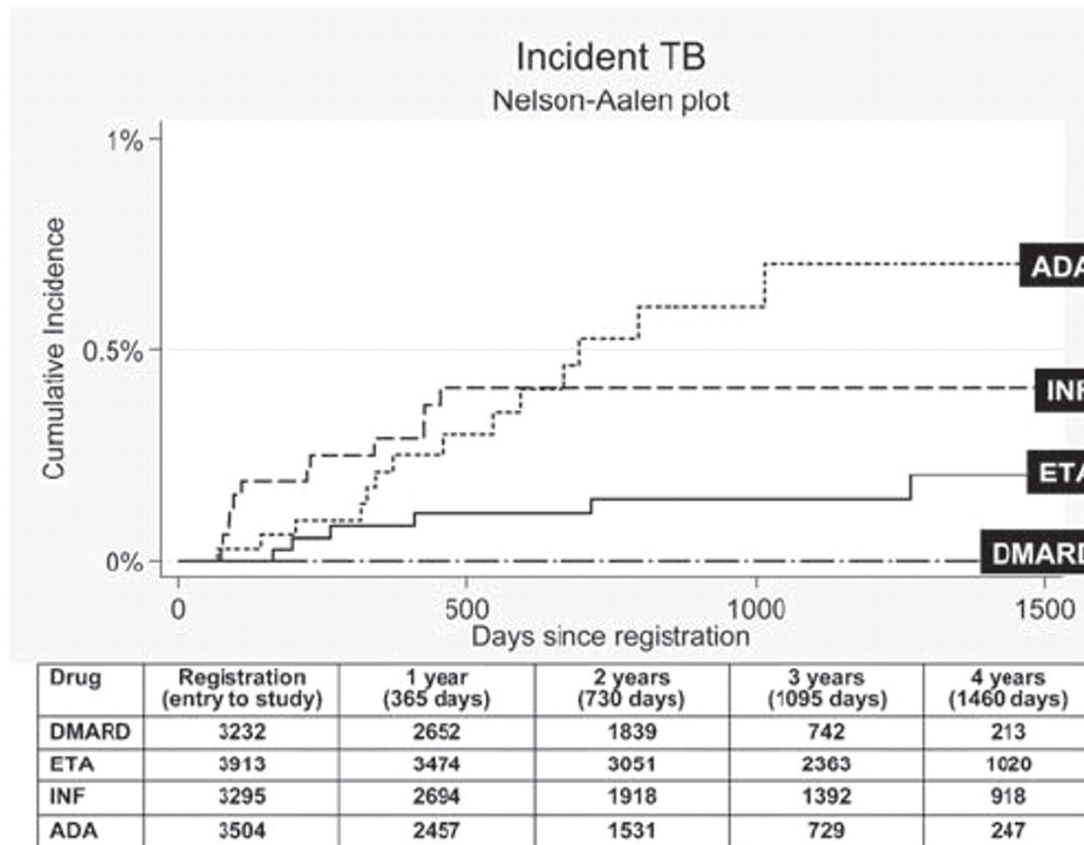
Anti-TNF et tuberculose (3)

- Infliximab + adalimumab >> etanercept



Anti-TNF et tuberculose (4)

- Registre anglo-saxon BSRBR 10 712 patients sous anti-TNF
- 40 cas de tuberculose rapportés



Anti-TNF et mycobactéries non tuberculeuses

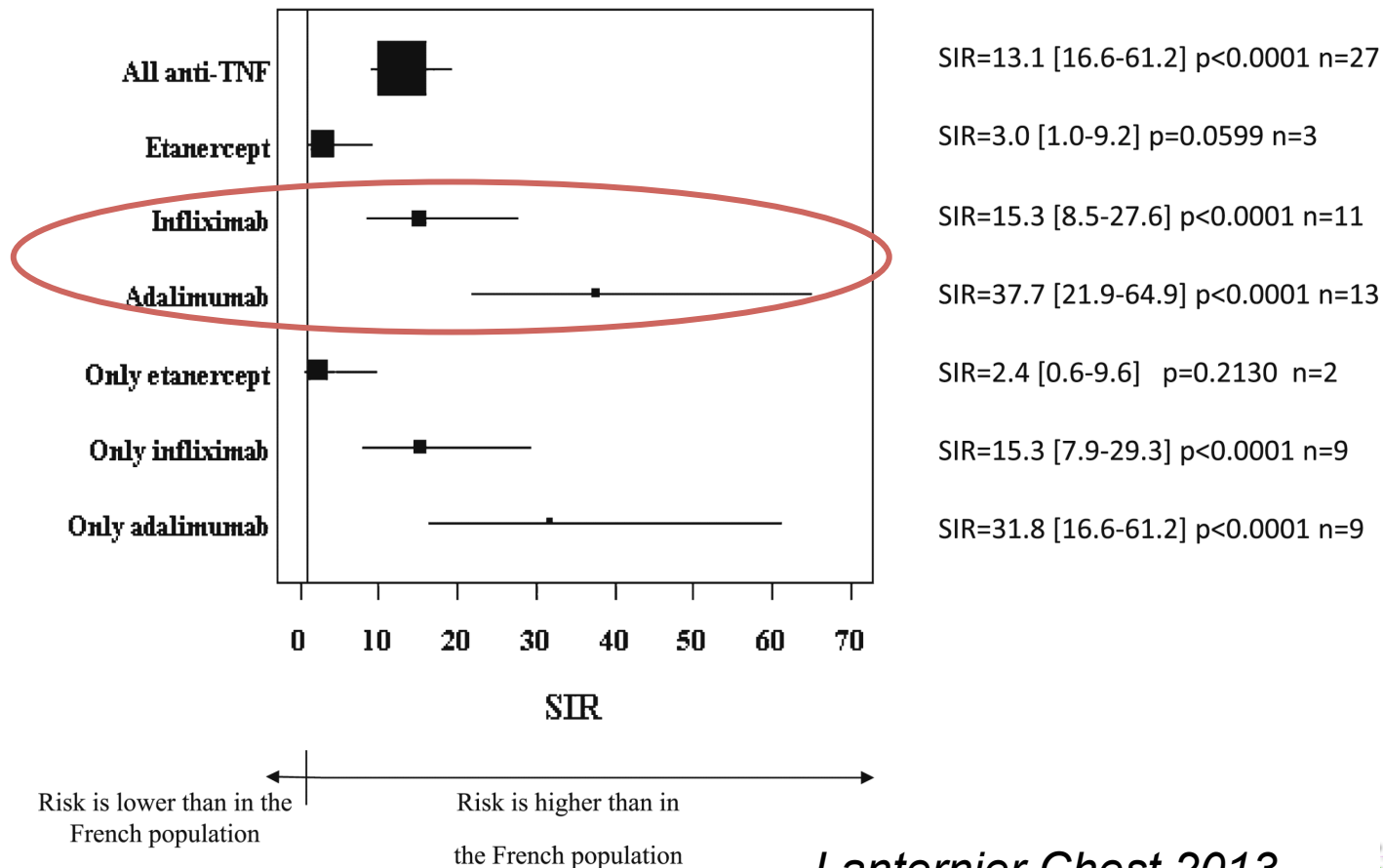
- Etude rétrospective 2000-2008, 8418 patients sous anti-TNF

Table 3 Patient characteristics of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial (NTM) cases* compared with non-cases among patients with anti-TNF use during the study time-period

| | Uninfected (n=8384) # (%) | TB (n=16) # (%) | OR#(95% CI) | NTM (n=18) # (%) | OR† (95% CI) |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Sex (female) | 5374 (64) | 13 (81) | 2.4 (0.7 to 8.5) | 13 (72) | 1.5 (0.5 to 4.1) |
| White† | 5087 (61) | 4 (25) | 0.2 (0.1 to 0.7) | 17 (94) | 11.0 (1.5 to 82.8) |
| English as primary language | 7777 (93) | 13 (81) | 0.3 (0.1 to 1.2) | 17 (94) | 1.3 (0.2 to 10.0) |
| Age, median (range) | 50 (2–110) | 57.5 (31–77) | 1.02 (1.0 to 1.1) | 68 (49–81) | 1.1 (1.0 to 1.1) |
| Body mass index, median (range) | 27 (23–41) | 25 (23–30) | 0.8 (0.7 to 1.0) | 24 (23–33) | 0.9 (0.8 to 1.0) |
| Chronic renal disease† | 547 (7) | 4 (25) | 4.8 (1.5 to 14.9) | N/A | N/A |
| Diabetes mellitus† | 1367 (16) | 6 (38) | 3.1 (1.1 to 8.5) | N/A | N/A |
| RA | 5060 (60) | 12 (75) | 2.0 (0.6 to 6.1) | 18 (100) | Undefined |
| Crohn's | 760 (9) | 1 (6) | 0.7 (0.1 to 5.1) | 0 (0) | Undefined |
| Ulcerative colitis | 458 (6) | 1 (6) | 1.2 (0.2 to 8.8) | 0 (0) | Undefined |
| AS | 439 (5) | 0 (0) | Undefined | 2 (11) | 2.3 (0.5 to 9.9) |
| Psoriasis | 2347 (28) | 3 (19) | 0.6 (0.2 to 2.1) | 3 (17) | 0.5 (0.1 to 1.8) |
| Death during the study time period† | 367 (4) | 3 (19) | 5.2 (1.0 to 19.1)‡ | 7 (39) | 14.4 (4.7 to 40.8)‡ |
| Chronic lung disease† | 2385 (28) | N/A | N/A | 13 (72) | 6.5 (2.3 to 18.4) |
| GERD† | 2748 (33) | N/A | N/A | 13 (72) | 5.3 (1.9 to 15.0) |
| Anti-TNF agents used | | | | | |
| Infliximab | 2778 (33) | 8 (50) | 2.0 (0.8 to 5.4) | 12 (67) | 4.0 (1.5 to 10.8) |
| Etanercept | 5320 (64) | 8 (50) | 0.6 (0.2 to 1.5) | 10 (56) | 0.7 (0.3 to 1.8) |
| Adalimumab | 2331 (28) | 7 (44) | 2.0 (0.8 to 5.4) | 6 (33) | 1.3 (0.5 to 3.5) |

Anti-TNF et légionellose

- RATIO, 27 cas de légionellose, étude cas-témoins: 25/100
- Incidence 46.7/ 100 000 patients années
- Anti-TNF α < 1 an HR 3.7 [1.2-11.4]
- Ac monoclonaux > R soluble



Anti-TNF et pneumocystose

Séries japonaises +++



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan

Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab: A Retrospective Review and Case-Control Study of 21 Patients

YUKIKO KOMANO,¹ MASAYOSHI HARIGAI,¹ RYUJI KOIKE,¹ HARUHITO SUGIYAMA,² JUN OGAWA,¹

Mod Rheumatol. 2012 Nov;22(6):849-58. doi: 10.1007/s10165-012-0615-z. Epub 2012 Feb 22.

Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors.

Tanaka M¹, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai E, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T, Nakaiima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, Miyasaka N, Harigai M.

Incidence 0.23-0.40% au Japon vs 0.01% aux USA ... !

Harigai NEJM 2007

Komano, Arthritis Rheum 2009, Itaba, Kaur Dig Dis Sci 2007



Anti-TNF et pneumocystose (2)

Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab: A Retrospective Review and Case–Control Study of 21 Patients

YUKIKO KOMANO,¹ MASAYOSHI HARIGAI,¹ RYUJI KOIKE,¹ HARUHITO SUGIYAMA,² JUN OGAWA,¹

Table 3. Baseline characteristics of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab*

| Characteristic | PCP group (n = 21) | Non-PCP group (n = 102) | P† |
|---|--------------------|-------------------------|---------|
| Age, mean ± SD years | 64 ± 8 | 54 ± 12 | < 0.001 |
| Woman, n (%) | 17 (81.0) | 93 (91.2) | NS |
| Diabetes, n (%) | 5 (23.8) | 8 (7.8) | 0.046 |
| Pulmonary disease, n (%) | 10 (47.6)‡ | 11 (10.8)§ | < 0.001 |
| Disease duration, years | 8.9 (2.6–29) | 7 (0.3–35) | NS |
| Methotrexate, mg/week | 8 (6–20) | 8 (2–15) | NS |
| Prednisolone, mg/day | 7.5 (1–20) | 5 (0–20) | 0.001 |
| Peripheral lymphocyte counts, cells/μl¶ | 1,148 (420–2,439) | 1,192 (170–3,200) | NS |
| Serum albumin, gm/dl# | 3.7 (2.9–4.4) | 3.8 (2.9–4.6) | NS |
| Serum IgG, mg/dl** | 1,192 (626–2,112) | 1,540 (932–3,460) | 0.008 |

- Facteurs de risque suspectés:
 - Age > 65 ans
 - Pathologie pulmonaire sous-jacente
 - Lymphopénie
 - Corticothérapie
 - MTX ?

Komano, *Arthritis Rheum* 2009, Kaur *Dig Dis Sci* 2007

Anti-TNF et pneumocystose (2)

Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab: A Retrospective Review and Case–Control Study of 21 Patients

YUKIKO KOMANO,¹ MASAYOSHI HARIGAI,¹ RYUJI KOIKE,¹ HARUHITO SUGIYAMA,² JUN OGAWA,¹

Table 3. Baseline characteristics of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab*

| Characteristic | PCP | Non-PCP | P |
|---|-------------------|-------------------|---------|
| Age, mean ± SD years | 62.1 (10.8)§ | 61.1 (10.8)§ | 0.001 |
| Woman, n (%) | 10 (47.6) | 11 (47.6) | NS |
| Diabetes, n (%) | 1 (4.8) | 0 (0) | 0.046 |
| Pulmonary disease | 7 (33.3) | 0 (0) | < 0.001 |
| Disease duration, mean (range) years | 7 (0.3–35) | 7 (0.3–35) | NS |
| Methotrexate, n (%) | 8 (38) | 3 (12.5) | NS |
| Prednisolone, n (%) | 5 (23.8) | 5 (20) | 0.001 |
| CD4 count, mean (range) cells/mm ³ | 420 (20–2,439) | 1,192 (170–3,200) | NS |
| CD4 count, mean (range) cells/mm ³ | 3.7 (2.9–4.4) | 3.8 (2.9–4.6) | NS |
| CD4 count, mean (range) cells/mm ³ | 1,192 (626–2,112) | 1,540 (932–3,460) | 0.008 |

Prophylaxie ?
Peut être si corticothérapie et lymphopénie CD4...

- Facteurs suspectés:
 - Age
 - Pathologie pulmonaire sous-jacente
 - Lymphopénie
 - Corticothérapie
 - MTX ?

Komano, Arthritis Rheum 2009, Kaur Dig Dis Sci 2007

Infections fongiques (1)

- FDA
- 1998-2002
- Infections granulomateuses
 - Infliximab: 239/100 000 p
72% surviennent dans les 3 mois
 - Etanercept: 74/100 000 p
28% surviennent dans les 3 mois

| Pathogen, type of infection | Infliximab group (n = 233,000) | Etanercept group (n = 113,000) | Rate ratio | P |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------|--------------------|
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 335 (143.8) | 39 (34.5) | 4.17 | <.001 ^a |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | 39 (16.7) | 3 (2.7) | 6.30 | <.001 ^b |
| <i>Candida</i> species | | | | |
| Any | 38 (16.3) | 8 (7.1) | 2.30 | .006 ^b |
| NS | 26 (11.2) | 7 (6.2) | 1.80 | .065 ^b |
| Systemic | 10 (4.3) | 1 (0.9) | 4.85 | .046 ^b |
| <i>Listeria</i> species | 36 (15.5) | 2 (1.8) | 8.73 | <.001 ^b |
| <i>Mycobacterium</i> species (NS) | 30 (12.9) | 7 (6.2) | 2.08 | .023 ^b |
| <i>Aspergillus</i> species | 29 (12.4) | 10 (8.8) | 1.41 | .17 ^b |
| <i>Cryptococcus</i> species | 11 (4.7) | 8 (7.1) | 0.67 | .91 ^b |
| <i>Nocardia</i> species | 10 (4.3) | 1 (0.9) | 4.85 | .046 ^b |
| <i>Salmonella</i> species | 7 (3.0) | 4 (3.5) | 0.85 | .75 ^b |
| <i>Toxoplasma</i> species | 5 (2.1) | 0 (0) | ... | .088 ^b |
| <i>Brucella</i> species | 2 (0.9) | 0 (0) | ... | .38 ^b |
| <i>Bartonella</i> species | 1 (0.4) | 0 (0) | ... | .62 ^b |
| <i>Leishmania</i> species | 1 (0.4) | 0 (0) | ... | .62 ^b |
| <i>Mycobacterium leprae</i> ^c | 1 (0.4) | 0 (0) | ... | .62 ^b |
| Overall | 556 (238.6) | 83 (73.5) | 3.25 | <.001 ^a |

NOTE. Data are no. of patients (no. per 100,000 patients who received the drug). NS, species was not specified.

^a By χ^2 analysis.

^b By Poisson analysis.

^c Resulted in leprosy.

Infections fongiques (2)



- Histoplasmosis
- 240 cases reported to the FDA
- IFI the most frequent in the USA
- Mortality 20%
- Infliximab >> etanercept
- Pneumopathy 68%
- No interest in systematic screening but be suspicious and interrogate +++
 - Travel to endemic region (Caribbean, Guyana, Mississippi valley, South America...)
 - Cave visits, speleology ...

Au total: risque infectieux et anti-TNF

- « Sur »risque d'infection sévère 5-6/100 patients-années
- Majoré dans les 3 à 6 premiers mois qui suivent l'instauration du traitement
- Infections respiratoires:
 - Bactéries communautaires (pyogènes)
 - Tuberculose (reco AFSSAPS)
 - Légionellose +++
 - Mycobactéries non tuberculeuses
 - Pneumocystose ?
 - Nocardiose ?
 - Histoplasmosse
 - Coccidioidomycose, Aspergillose
 - ...
- Score pour évaluer le risque infectieux individuel ?

Facteurs de risque d'infections opportunistes rapportés au cours des traitements par anti-TNF α .

Immunodépression associée à la maladie systémique

Age élevé

Lymphopénie

Neutropénie prolongée

Maladie inflammatoire active

Facteurs de risque cliniques associés aux comorbidités sous-jacentes

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Emphysème

Pneumopathie infiltrante diffuse

Autres : tabagisme, diabète

Autres paramètres

Corticothérapie à posologie élevée (> 10 mg/jour)

Agents immunosuppresseurs

Curtis Semin Arthritis Rheum 2010, Marie Rev med int 2010,

Curtis Arthritis Care Res 2012

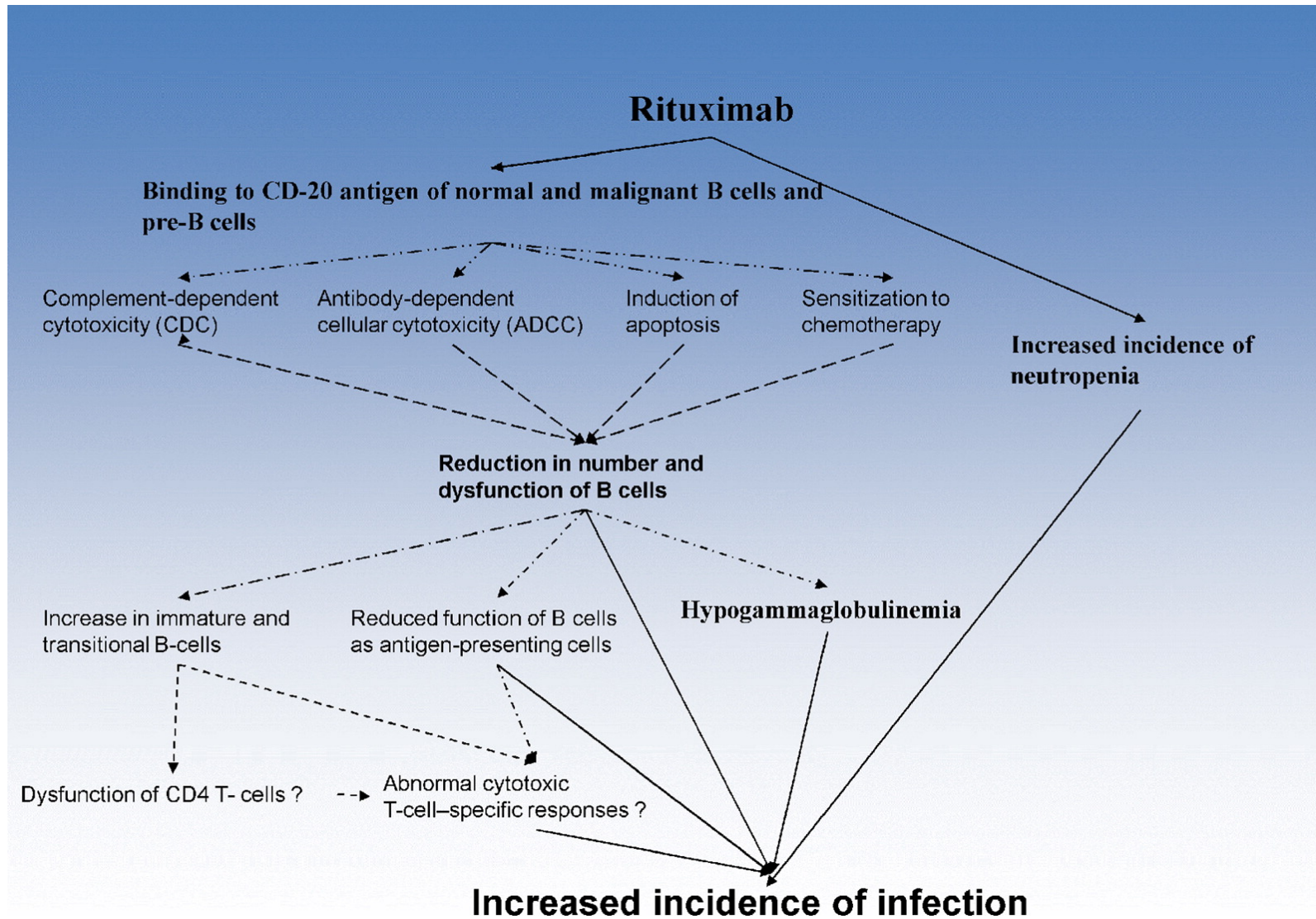
Anti-CD20: rituximab (RTX)



MABTHERA[®]
R I T U X I M A B

- Ac monoclonal se liant à l'Ag transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes CD20
- Indications:
 - Hémopathies lymphoïdes: lymphomes, LLC
 - PR
 - Vascularite
 - Autre MAI: PTI, sclérodermie ...
- Populations hétérogènes de patients immunodéprimés
 - par leurs pathologies sous-jacentes
 - Par les ttt déjà reçus

Anti-CD20: rituximab



Risque infectieux et anti-CD20

- Indication hémopathie
 - Méta-analyse portant sur une population de patients suivis pour lymphomes traités par RTX en maintenance
 - Infections : 8.1% dans le groupe de patients traités par anti-CD20 vs 3.9% dans le groupe non traité
 - Neutropénie: 13.4% dans le groupe traité vs 6.3% dans le groupe non traité
 - Facteurs de risque suspectés
 - Durée du traitement
 - Traitements co-administrés
- Indication PR et MAI
 - Pas d'augmentation significative statistiquement du nombre d'infections sévères
 - Risque infectieux apparaissant moins important qu'avec les anti-TNF

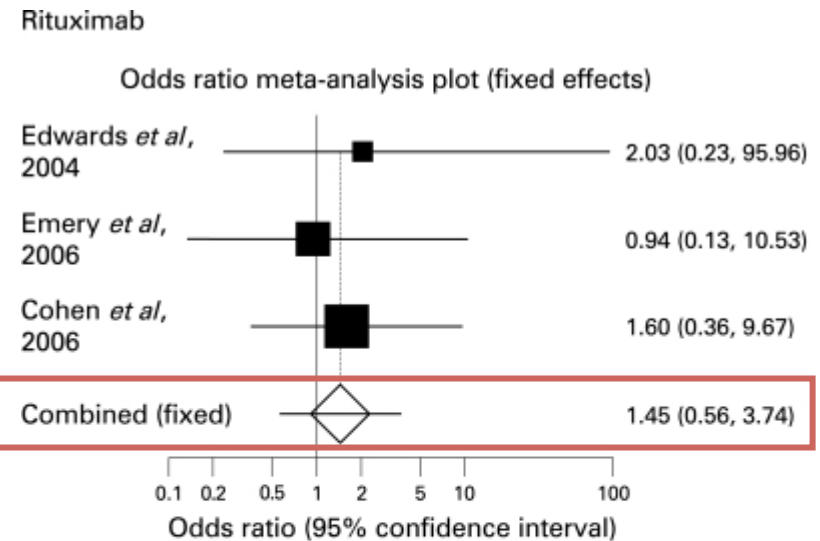
*Kelisidis Int J Infect Dis 2011, Aksoy Leuk lymph 2009,
Furst Rheum Arthr 2010*

Risque infectieux et anti-CD20

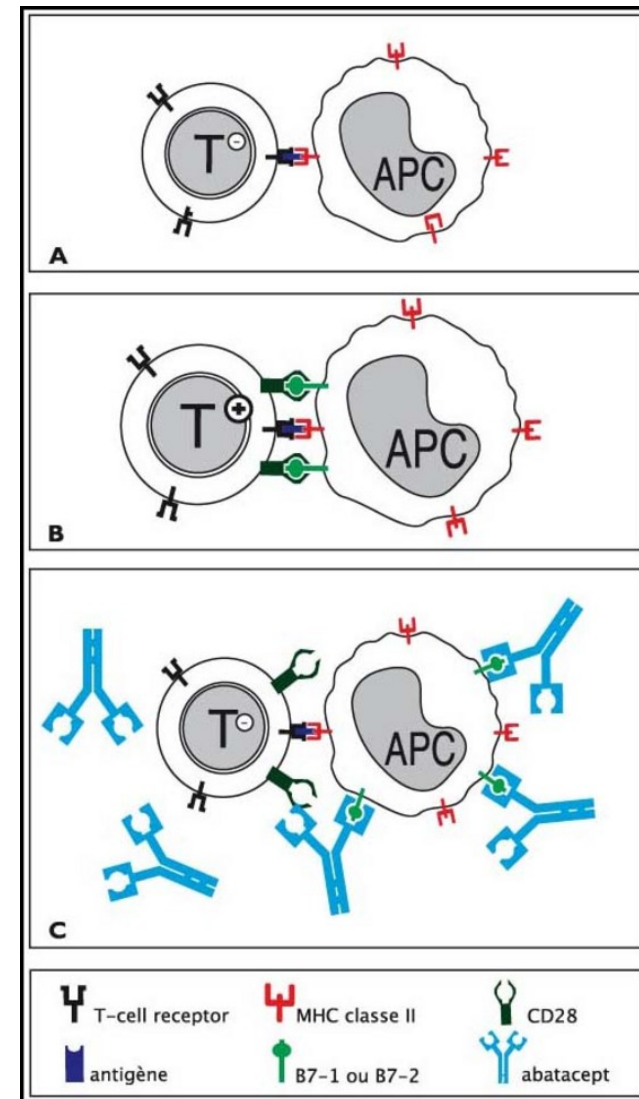
- Etude rétrospective 1998-2011
- 30 patients ayant présenté une pneumocystose et ayant été traité par RTX
- Age médian 70 ans (27-88)
- Indications RTX
 - 51% lymphome B diffus
 - 13% LLC
 - 10% Lymphome du manteau
 - 7% Lymphome folliculaire
 - 7% lymphome non hodgkinien
 - Autres: Wegener (n=1), PTI (n=1), PR (n=1)
- 27% présentaient une insuffisance rénale
- 27/30 avaient reçu soit une chimiothérapie soit des corticoïdes dans les 2 mois précédant la pneumocystose
- 3 patients n'avaient reçu que le RTX:
Wegener, LLC, lymphome B diffus

Anti-CD20 et risque infectieux

- Méta-analyse
- 3 essais cliniques (PR)
- 745 patients randomisés ayant reçu au moins 1 perf de RTX
 - Age moyen 52 ans
 - 490 sous CTC (65.7%)
 - 17 infections « sévères »
 - Tous ayant reçu 2 x 1000 mg
 - Incidence 2.3%
- 398 patients groupe placebo
 - Age moyen 52 ans
 - 253 sous CTC (63.8%)
 - 6 infections « sévères »
 - Incidence 1.5%

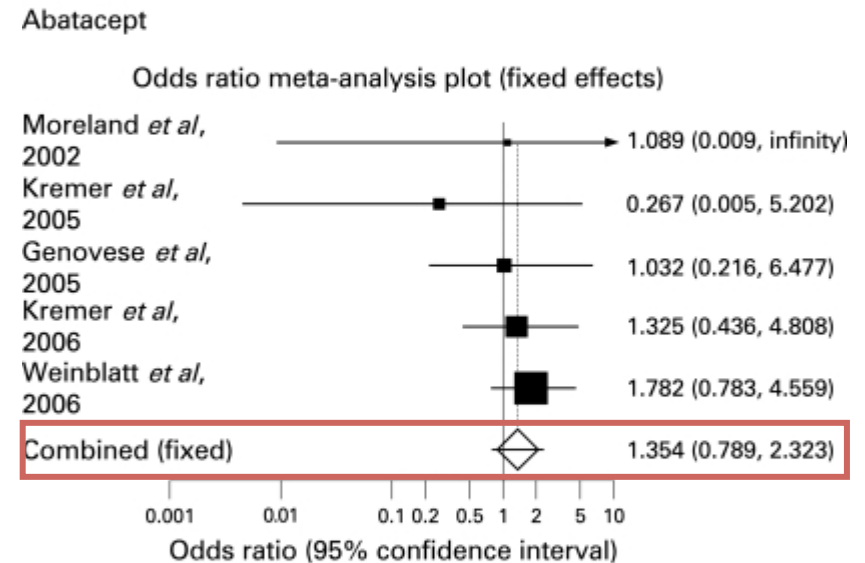


- P de fusion CTLA-4-Ig
- Modulateur sélectif de la costimulation en inhibant l'activation lymphocytaire T en se liant au CD80/CD86
- PR (2005)
- Arthrite juvénile idiopathique

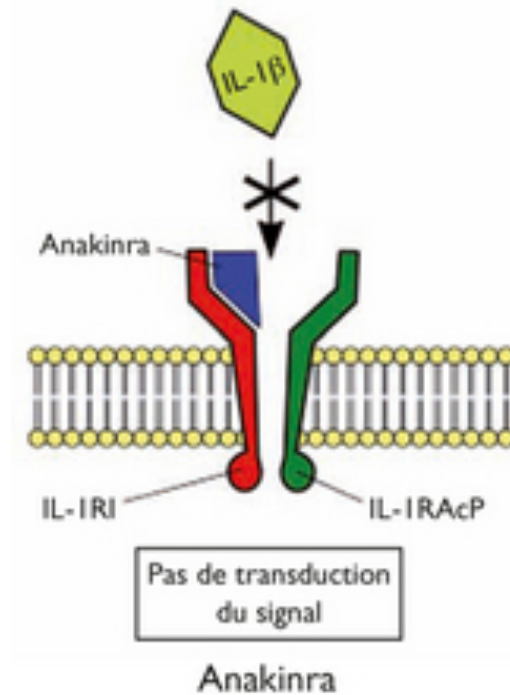


Abatacept et risque infectieux

- 5 essais cliniques, 24/48 semaines
- 1960 patients ayant reçu de l'abatacept (0.2/2/10 mg/kg)
 - 103 ayant anti-TNF ou anakinra
 - Age moyen 49.6
 - 1328 (67.7%) traités par CTC
 - 49 infections sévères
 - Incidence 2.5%
- 985 patients ayant reçu le placebo
 - 64 ayant anti-TNF ou anakinra
 - Age moyen 48.6
 - 655 (66.5%) traités par CTC
 - 18 infections sévères
 - Incidence 1.7%



- Anti-IL1
- PR (2001)
- BSRBR :
 - 15 inf sévères /111 patients
 - 92/1000 patients-années vs 34 dans le groupe DMARDs
 - HR 2.8 [1.5-5.3]

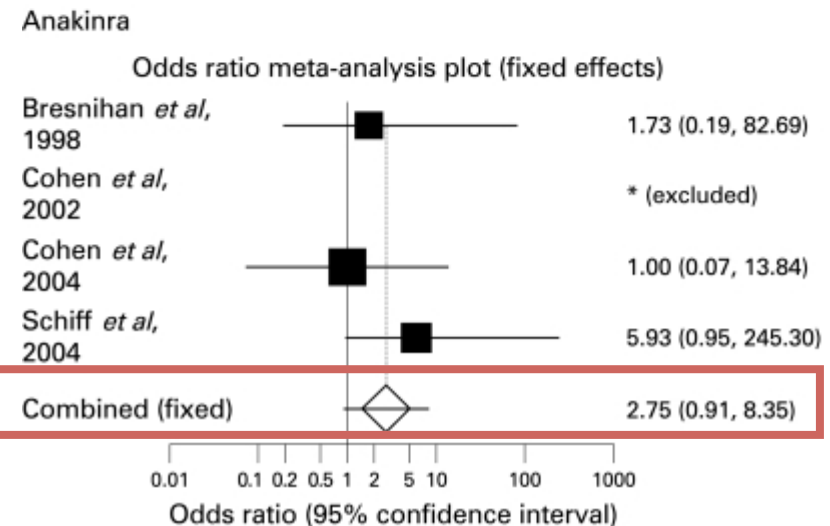


Anakinra et risque infectieux

- 4 essais cliniques, 24 semaines
- Anakinra n= 2062
 - Age moyen 54.2
 - CTC concomitant 53%
 - 30 infections sévères (1.4%)
 - Risque augmenté pour une dose d'anakinra + élevée
- Placebo n= 729
 - Age moyen 55.3
 - CTC concomitant 55%
 - 4 infections sévères (0.5%)

Table 4 Risk of serious infections stratified by high- and low-dose dose groups

| Treatment | ORs (95% CIs) | | |
|-----------|--|---|--|
| | High-dose ^a versus placebo groups | Low-dose ^b versus placebo groups | High-dose ^a versus low-dose ^b groups |
| Anakinra | 3.40 (1.11 to 10.46) | 0.51 (0.03 to 8.27) | 9.63 (1.31 to 70.91) |
| | 1.67 (0.51 to 5.41) ^b | | 6.41 (0.81 to 50.30) ^b |



Conclusion

- Populations d'immunodéprimés en constante augmentation avec le développement continu des biothérapies
- Les risques infectieux liés aux anti-TNF sont maintenant mieux évalués (tuberculose, pyogènes, légionellose, histoplasmosse...)
- Les nouvelles biothérapies semblent être moins pourvoyeuses d'infections respiratoires opportunistes mais encore peu de données ...
- Intérêt des registres
- Ne pas sous-estimer le poids de la maladie sous-jacente et des traitements précédents et/ou concomitants (corticothérapie)
- Prévention : vaccination et information des malades

Merci !