

Hôpital du Valais
Spital Wallis

Bilan chez le patient immunosupprimé

Dr Damien Le Peillet, CDC médecine interne, CHVR

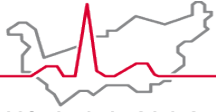
Immunosuppresseurs: pour qui, pourquoi?

- **Indications dans**

- Transplantations, à visée anti-rejet
- Maladies auto-immunes (LES, sarcoïdose, anémie hémolytique, vasculites....)
- Maladies inflammatoires chroniques (Horton, Crohn, RCUH, psoriasis ...)
- Certaines chimiothérapies (MTX, cyclophosphamide)

- **Pourquoi confier ça au MT??**

- Prise en charge globale nécessitant
 - Compétences variées (internistiques, dermatologiques, gynécologiques....)
 - Connaissance du patient et de ses antécédents
- **Gain de temps!**



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Plan

- **Généralités**
- **Contre indications aux-TNF**
 - Réaction d'hypersensibilité sévère à un anti-TNF
 - Infection active aigue ou chronique
 - Tuberculose ; Parasitoses ; Hépatite B ; Autres infections
 - Affection démyélinisante préexistante
 - Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III-IV)
 - Néoplasie en cours ou récente (< 5 ans)
 - Grossesse et allaitement
 - Pathologie auto-immune autre que celle traitée
 - Pathologie pulmonaire
- **Vaccinations**

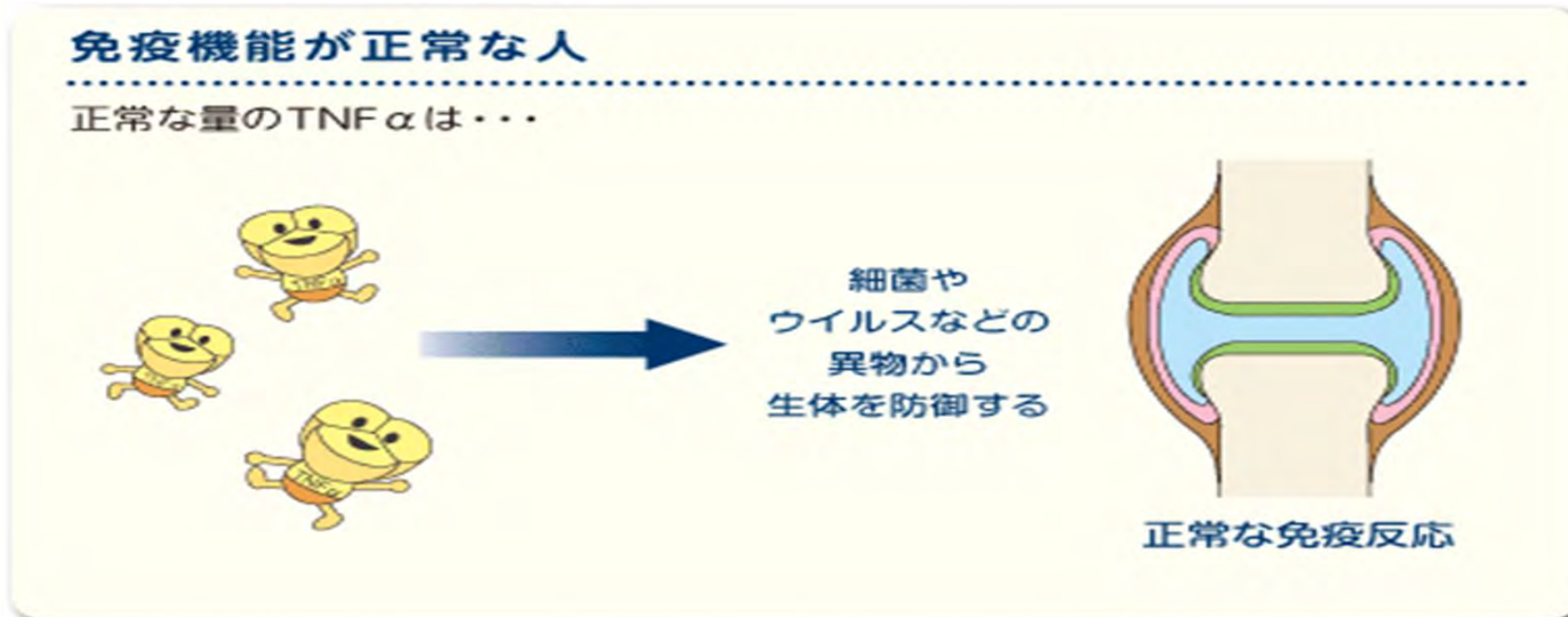
Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease
Société Française de Rhumatologie, Société Suisse de Rhumatologie, Danish Society for Gastroenterology

Généralités anti-TNF- α

- Place de choix dans maladies inflammatoires chroniques (MICI, PR, ...)
- Pathologies fréquentes régulièrement diagnostiquées ou suspectées en pratique de ville
- **En Suisse 5 anti-TNF utilisables:**
 - Infliximab (**Remicade**, iv) [1999]
 - Adalimumab (**Humira**, sc) => MICI [2003]
 - Golimumab (Simponi, sc) [2009]
 - Etanercept (**Embrel**, sc) => Rhumato hormis AIJ [2000]
 - Certolizumab pegol (Cimzia, sc) [2009]
- **Dans 6 indications validées par l'OFSP:**
 - Maladie de Crohn, Rectocolite ulcéro-hémorragique
 - Polyarthrite rhumatoïde, Arthrite idiopathique juvénile, Arthrite psoriasique, Spondylarthrite axiale

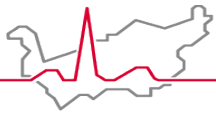
Physiopathologie du $\text{TNF}\alpha$

- Activité anti-tumorale (induction apoptose), inhibition réplication virale et activité pro-inflammatoire par libération des cytokines IL-1 et IL-6
- Rôle majeur formation de granulomes => champignons, parasites et mycobactéries
- Libéré par leucocytes (macrophages+++), endothélium, ou autres tissus si infection ou cellules tumorales
- Impliqué dans arthropathies, Alzheimer, MICI, dépression, psoriasis

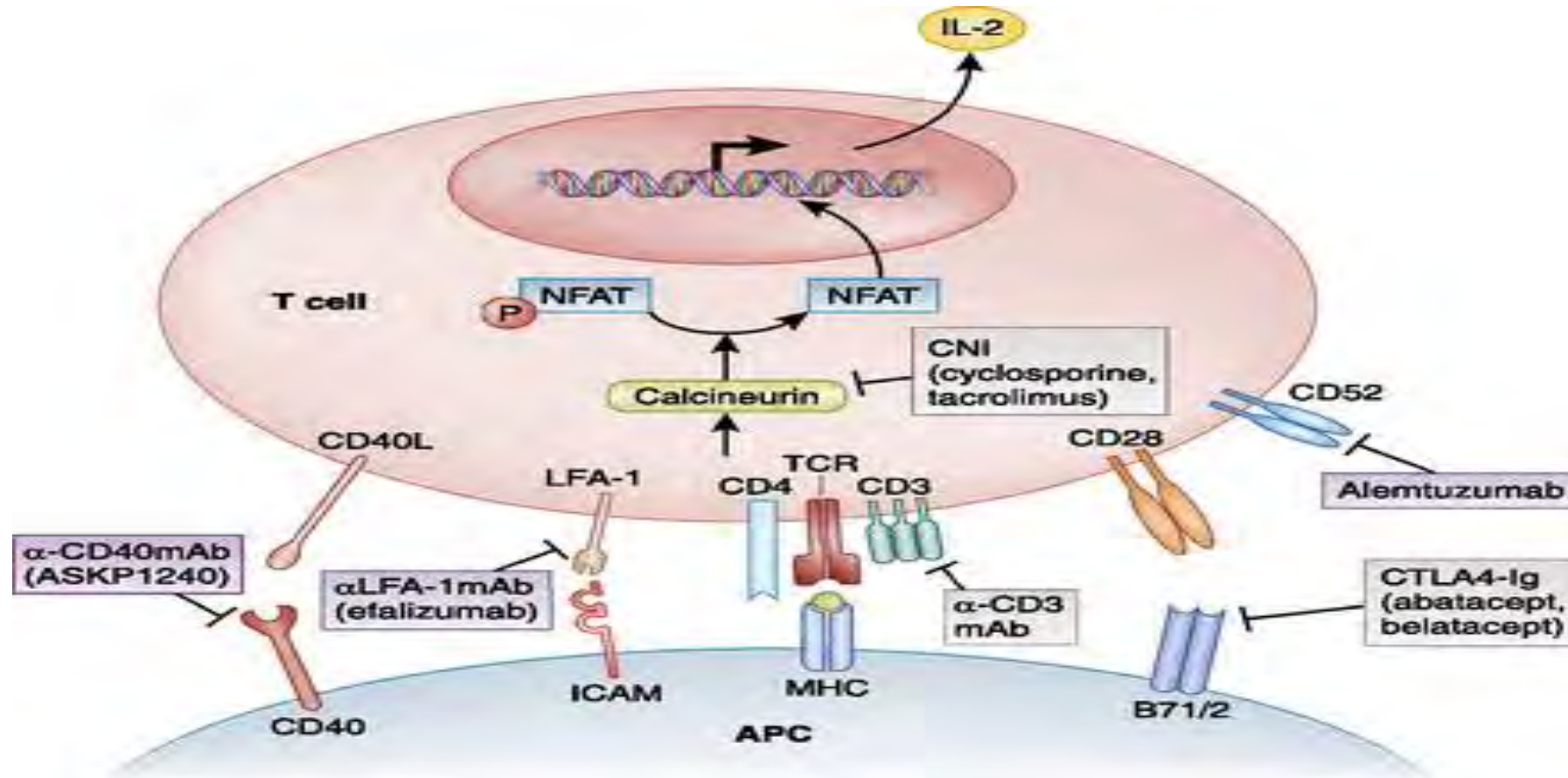


Autres immunosuppresseurs

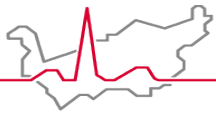
- **Glucocorticoïdes**
- **Cytostatiques**
 - Agents alkylants : Cyclophosphamide (**Endoxan**®)
 - Anti-métabolites : **Méthotrexate**
 - Azathioprine (**Imurek**®)
- **Médicaments agissant sur les immunophilines**
 - Inhibiteurs de la calcineurine :
 - Ciclosporine A (**Sandimmun**® / **Ciqorin**®)
 - Tacrolimus (**Prograf**® / **Advagraf**®)
 - Inhibiteurs de la protéine mTOR :
 - Sirolimus (Rapamune®)
 - Everolimus (Afinitor®)
- **Médicaments liant le TNF- α** Mycophénolate mofétil (**Cellcept**®)
- **Autres :** Basiliximab, Bélatacept, Tocilizumab....



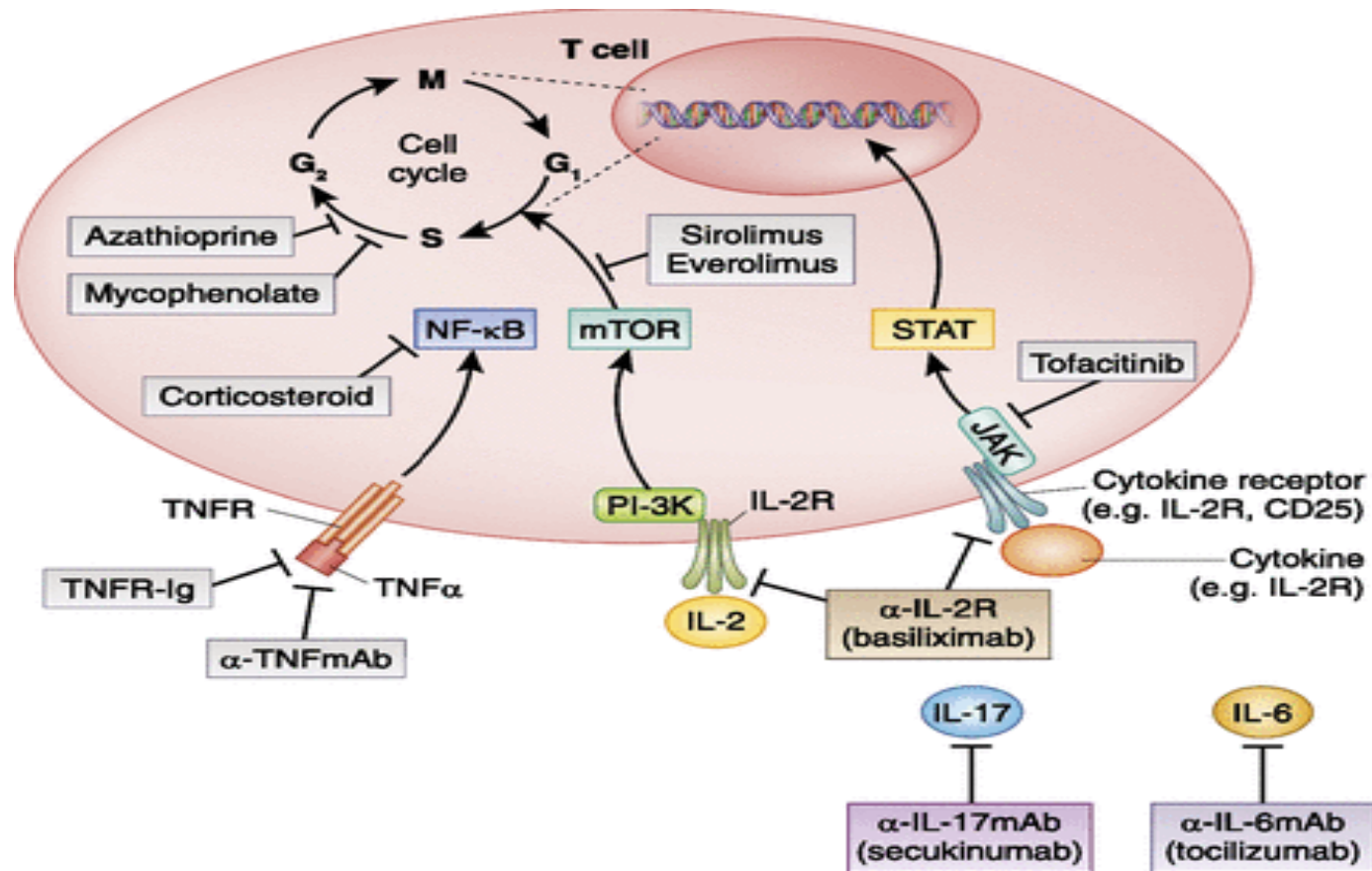
Physiopathologie immunosuppresseurs (1/2)



Immunosuppressive agents targeting T cell/antigen-presenting cell interaction and early T cell activation. This depicts agents that inhibit signal 1 and signal 2 in T cell activation. APC, antigen-presenting cell; CNI, calcineurin inhibitor; CTLA4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; ICAM, intracellular adhesion molecule 1; LFA-1, lymphocyte function-associated antigen-1; NFAT, nuclear factor of activated T cells; TCR, T cell receptor.



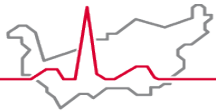
Physiopathologie immunosuppresseurs (2/2)



Immunosuppressive agents targeting later stages of T cell differentiation and proliferation and selected cytokines. This depicts agents that inhibit signal 3, T cell proliferation. JAK, Janus kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI-3K, phosphoinositide 3-kinase; R, receptor; STAT, signal transducer and activator of transcription.

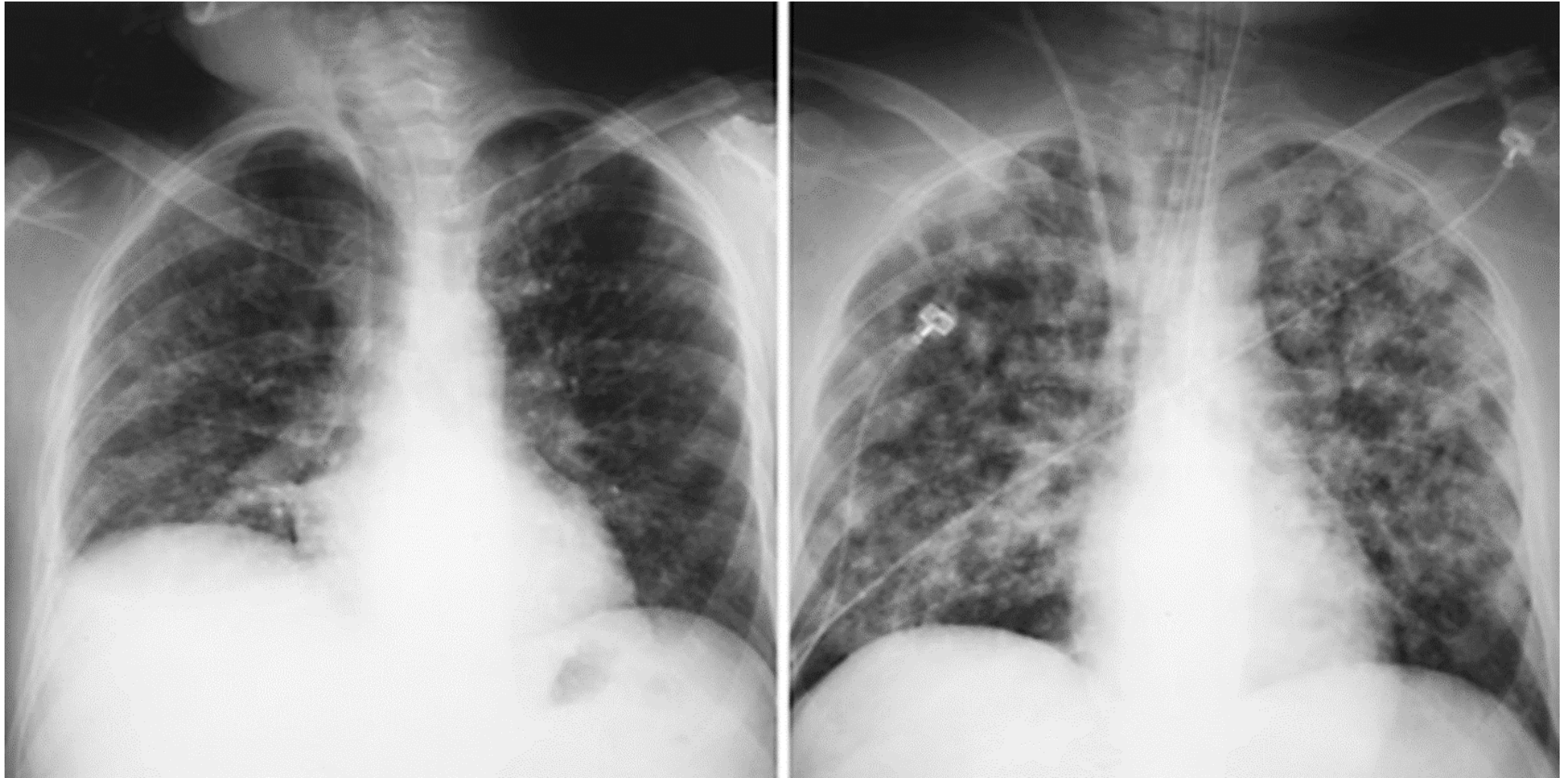
Cas clinique

- Patient d'environ 40 ans, immigré du Maghreb en France depuis 10 ans. Maçon. Pas de soucis de santé en dehors d'une vieille PR invalidante. Traitée par MTX stoppé pour perturbations tests hépatiques. Depuis trois mois par une injection sous-cutanée X deux fois par semaine avec très bon résultats.
- Aux urgences: toux depuis 2 semaines, hémoptysie, anorexie, nausées
- Suspicion de TB sur Rx thorax
- Hospitalisation en pneumologie
- Cultures positives pour Mycobacterium Tuberculosis, début d'une quadrithérapie anti-tuberculeuse
- Pas de résistance au traitement sur les cultures
- Aggravation progressive, patient O2 dépendant, fébrile mais encore stable

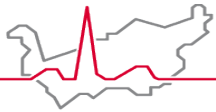


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Evolution sous traitement



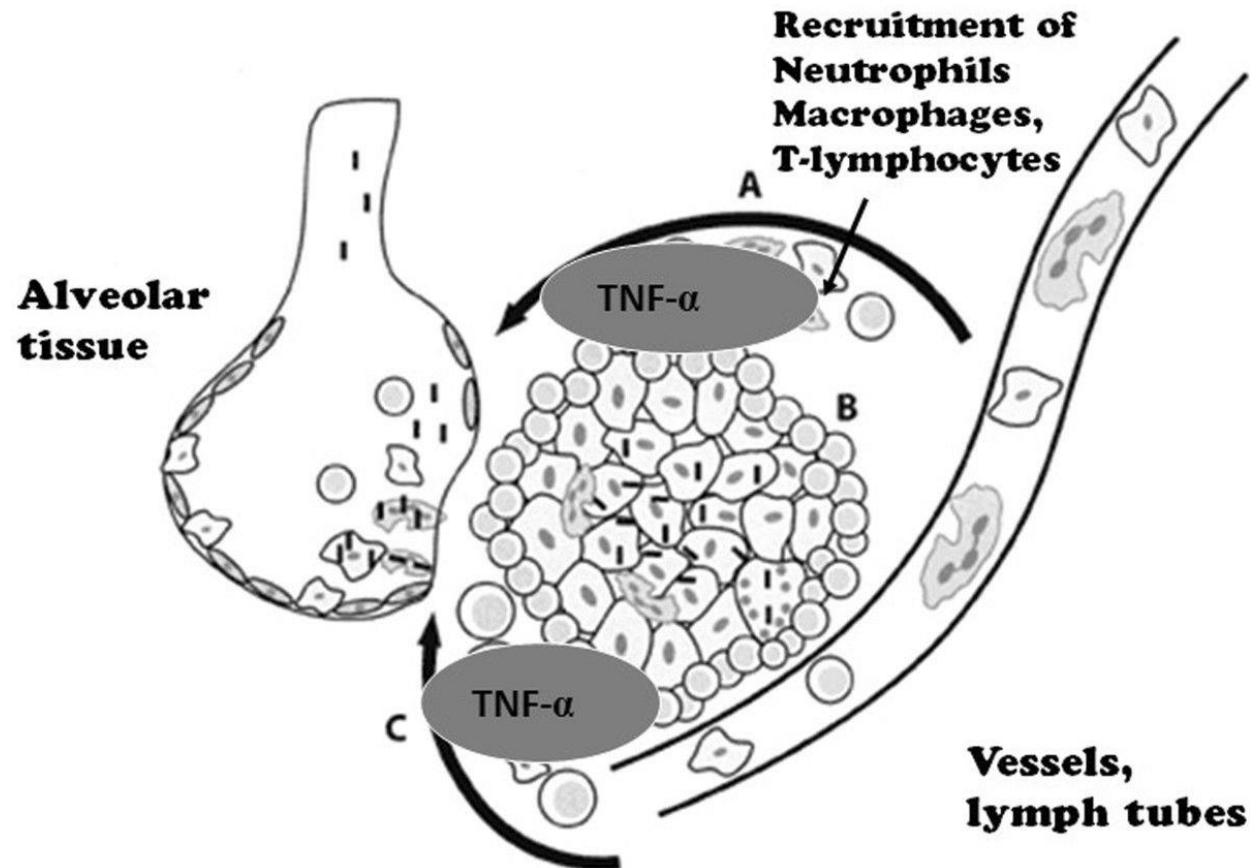
Clark, T. M., Burman, W. J., Cohn, D. L., & Mehler, P. S. (1998). Septic shock from *Mycobacterium tuberculosis* after therapy for *Pneumocystis carinii*. *Archives of internal medicine*, 158(9), 1033-1035.

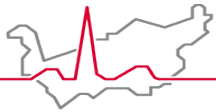


Traitement

- Appel CHU La Timone: stop anti-TNF! (Etanercept [Enbrel®])

**Roles of TNF- α ; Granuloma formation and
Inducing of apoptosis in TB-infected macrophages**

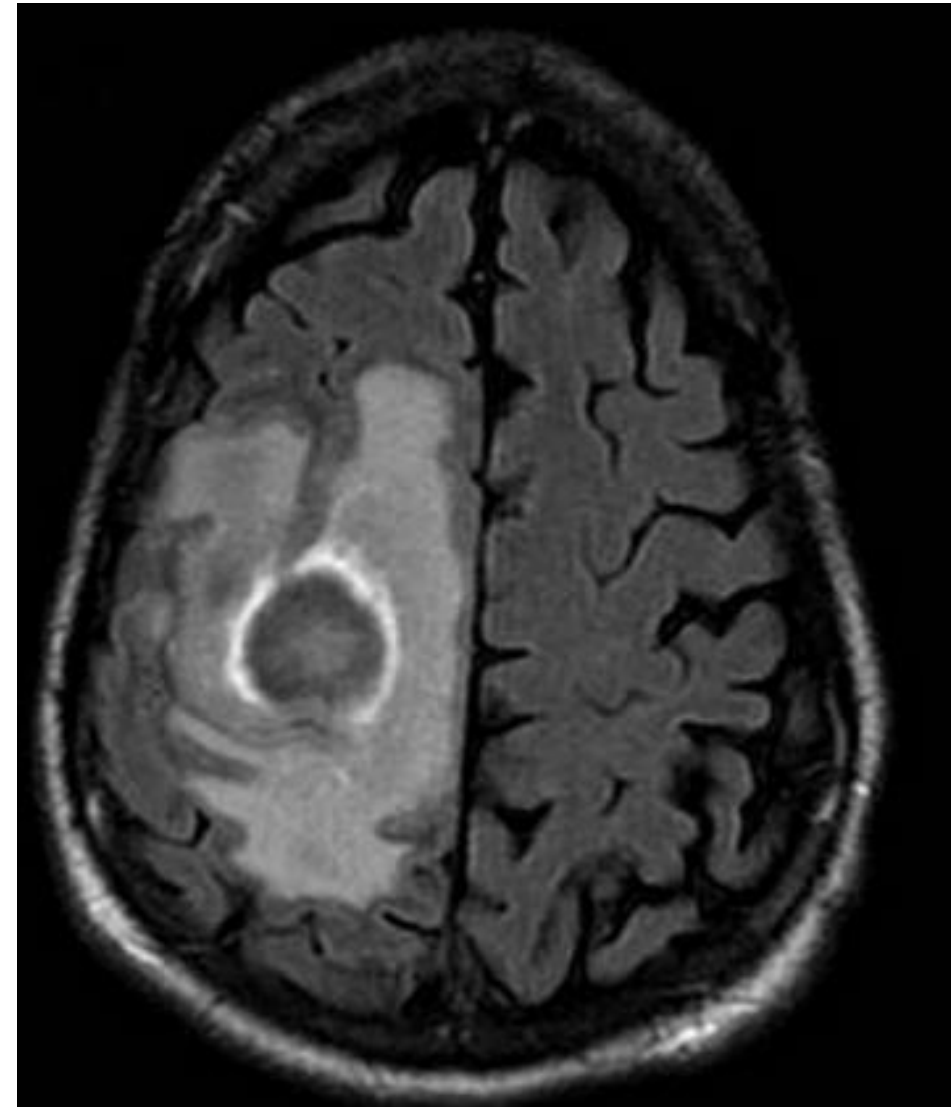




Hôpital du Valais
Spital Wallis

IRIS

- Absence d'amélioration pulmonaire
- Apparition de vomissements
- Confusion
- Hautement fébrile
-
- Transfert CHU



Tuberculose

- **Tous les anti-TNF élèvent significativement le risque d'infections à mycobactéries**
- **Interrogatoire:**
 - Date de la dernière vaccination (si)
 - Contact avec des patients tuberculeux
 - **Pays d'origine** ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose
 - Antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
 - De séjour ou de voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques.
- **Avant traitement sont recommandés**
 - Rx thorax +/- CT si séquelle ou doute
 - Test interféron-gamma (**Quantiferon-TB**), tuberculine?
- **La TB latente ne contre-indique le traitement que le premier mois**
 - Traitement par INH 9 mois, Rifampicine 4 mois, ou combiné

Winthrop K, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis 2013; 72:37.

Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Lancet Infect Dis 2003; 3:148.

Cas clinique 2 (1/2)

Homme 52 ans d'origine angolaise hospitalisé pour investigation de diarrhées profuses avec troubles électrolytiques. Anémie chronique non carencielle.

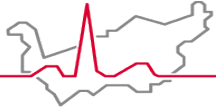
En cours de traitement par corticothérapie/Imurek pour sarcoïdose pulmonaire
Bilan pré-traitement: TB latente traitée par Isoniazide 9 mois

Recherche Shigella, Salmonelle, Campylobacter négatif

PCR: CMV, Parvovirus négatifs

CT thoraco-abdo: RAS

OGD/Colo: RAS



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Cas clinique 2 (2/2)

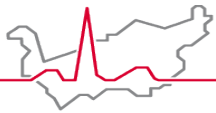
Patho des biopsies: parasitose de type nématode

Coproculture: **Isosporas Belli (Isosporose)**

Traité avec succès par Bactrim.

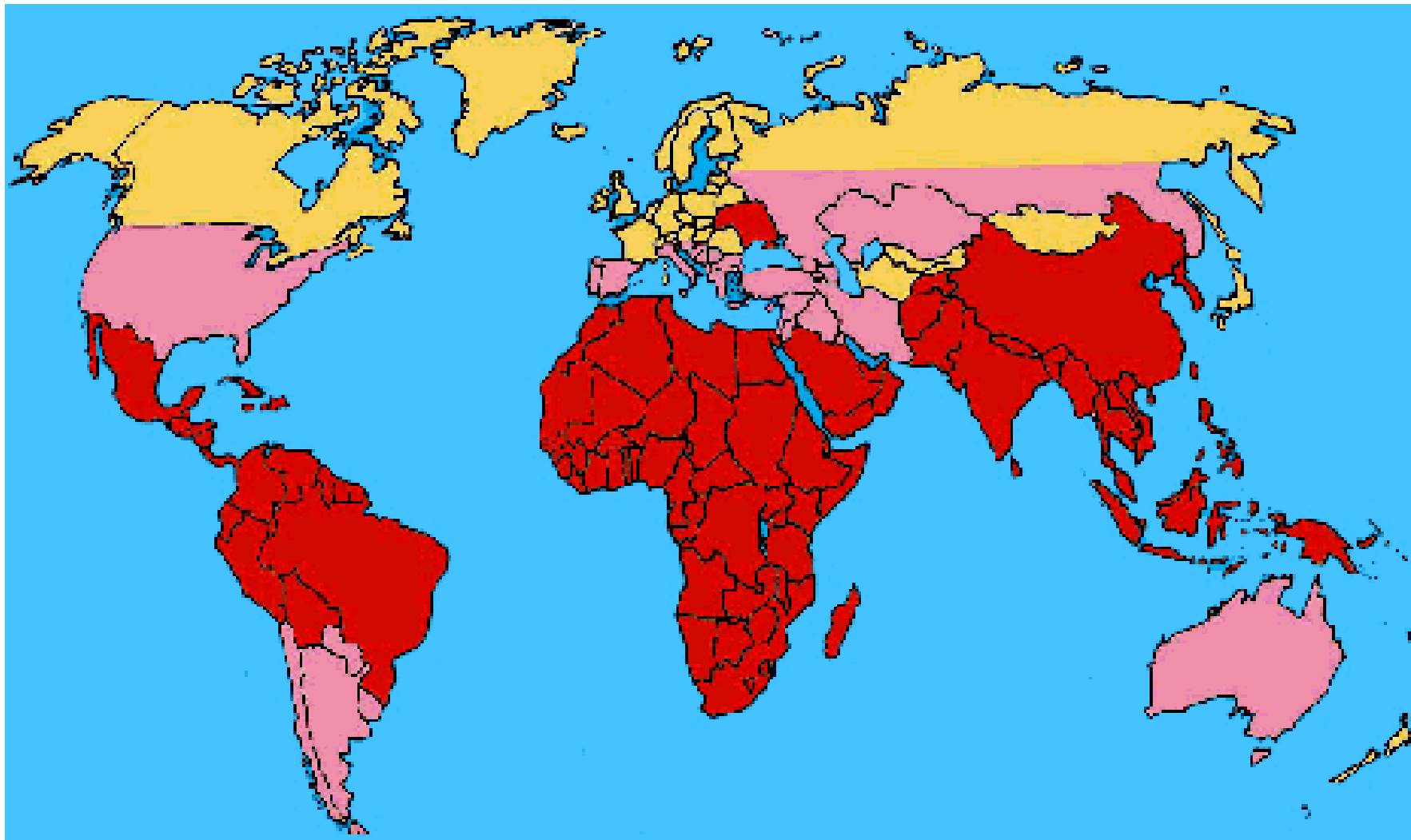
Mais possibles aussi:

- ☐ Schistosomiase (bilharziose)
- ☐ Amibiase
- ☐ Cryptosporidiose
- ☐ Giardiose
- ☐ Cyclosporose
- ☐ Microsporidiose
- ☐ Anisakidose
- ☐ Anguillulose (Strongyloïdes stercoralis) => sérologie
- ☐

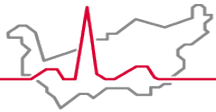


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Répartition mondiale parasitoses invasives

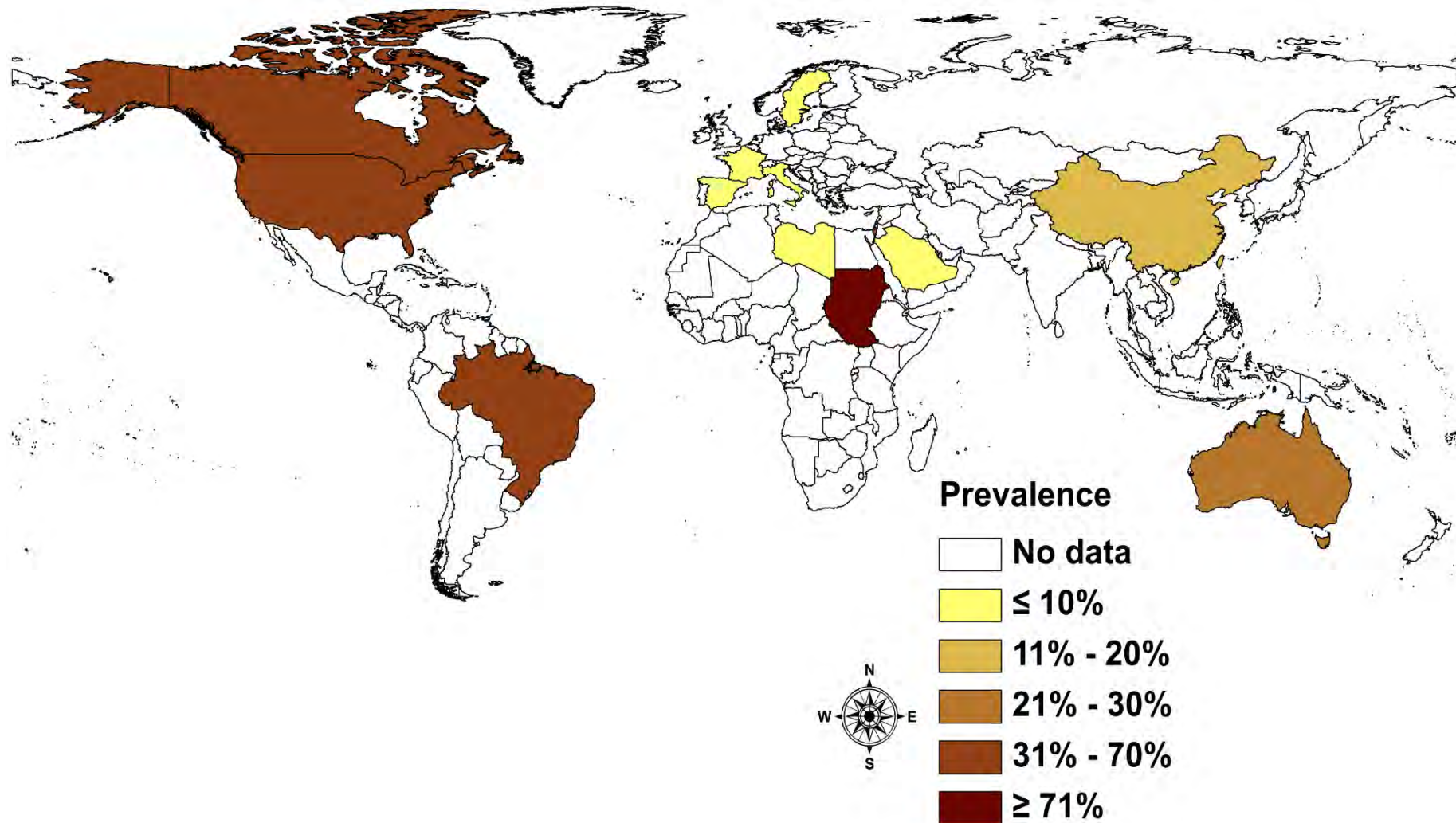


<http://www.astrium.com/espace-medecins/fiches-maladies/examen-parasitologique-des-selles.html>



Hôpital du Valais
Spital Wallis

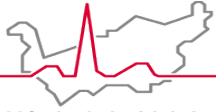
Strongyloïdes stercoralis: répartition mondiale



Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. (2013) *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. PLoS Negl Trop Dis 7(7): e2288

- **TFN α : contrôle de la réplication du virus de l'hépatite B**
- **Risque de réactivation d'une hépatite B: 20 à 50% si antigène HBs+**
- **Le pré-bilan comporte donc:**
 - Sérologies VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, PCR si AgHBs+)
 - Sérologie VHC (Anti-HCV)
 - Transaminases
 - Avis gastro-entérologique pour pouvoir débuter le traitement ciblé si positif, puis éventuellement l'anti-TNF si hépatite chronique ou active
 - Une vaccination doit être proposée aux patients séronégatifs pour l'hépatite B
- **Une hépatite chronique n'est pas une contre-indication absolue en cas d'atteinte hépatique légère, de même qu'une hépatite B ou C traitée et contrôlée**

- **VIH** : pas une contre-indication au tt si contrôle sous tri-tt, connaître le statut pré-tt
- **HPV** : augmentation du risque de cancer; vaccination possible => consultation gynéco
- **VZV** : si absence de varicelle documentée. Vaccin possible si absence d'immunité (indiqué en Suisse). NB: un zona en cours est une contre-indication aux anti-TNF
- **CMV** : Infection à CMV sous anti-TNF est potentiellement mortelle + intérêt de connaître le statut pré-tt; fait en routine en gastro-entérologie.
- **EBV** : pas de cas grave décrit sous anti-TNF mais plusieurs case reports de réactivation (Parvovirus B19 idem)



Infections / autres

- **Cliniquement il faut rechercher en plus de l'examen standard:**
 - Une infection bactérienne pouvant nécessiter une antibiothérapie
 - Des ulcères cutanés infectés
 - Des adénopathies
 - Une infection urinaire
 - Uricult si suspicion
 - Une infection mycotique invasive (aspergillose)
- **Biologiquement**
 - FSC
 - CRP +/- VS
 - Cultures si suspicion clinique

SEP / IC / Néoplasie (spécifique aux anti-TNF)

- **Recherche d'affection démyélinisante préexistante**
 - Possible apparition ou péjoration de SEP / LEMP / névrite optique (registres FDA/Danemark)
- **L'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III-IV) est une contre-indication!**
 - Des patients ont développés ou aggravés une IC sous ANTI-TNF (registre FDA)
- **Les données concernant les cancers sont contradictoires, mêmes dans le mélanome, sauf:**
 - **Augmentation significative pour les cancers cutanés non mélanomes**, particulièrement les baso-cellulaires.
 - Un examen cutané minutieux est nécessaire en pré-bilan, avec avis dermatologique en cas de lésion suspecte.
 - **Augmentation des cancers du col**
 - Trend sans preuve absolue pour le lymphome
 - Effet de la maladie, de l'anti-TNF ou du traitement associé?
- **Les facteurs de risque sont à établir par l'anamnèse, le mode de vie et l'examen clinique.**
- **Les anti-TNF sont, en cas d'ATCD de CA de moins de 5 ans**
 - A utiliser à précaution au Danemark
 - Non recommandé mais possible en France
 - Suisse: *Prendre contact avec la Société en cas d'antécédents de tumeurs malignes*

Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med. 2003;138(10):807

Mohan N, Edwards Et, Cupps TR et al. demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum, 2001, 44, 2862-2869

Bongartz, Tim, et al. "Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials." Jama 295.19 (2006): 2275-2285.

Grossesse / Allaitement (spécifique aux anti-TNF)

- Pas de tératogénicité ou d'embryotoxicité chez la souris.
- Données post-marketing rassurantes: pas d'augmentation significative des événements indésirables au cours des grossesses exposées à l'infliximab.
- Une grossesse **peut donc être** envisagée sous anti-TNF.
- Mais infliximab et adalimumab peuvent franchir le placenta (fin 2^{ème} trimestre).
- Effets d'une exposition in utero aux anti-TNF ?
 - **Contre-indication au cours du troisième trimestre de la grossesse.**
- Pas de recommandation claire concernant l'allaitement mais infliximab et adalimumab doivent **passer théoriquement dans le lait maternel.**
 - **Contre-indication à l'allaitement.**
- **Le test de grossesse fait partie du bilan**

Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C., Moser G., Munkholm P., Forbes A. European Crohn's and Colitis Organisation European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations Gut 2006 ; 55 (Suppl 1)

Mahadevan U., Kane S., Sandborn W.J., Cohen R.D., Hanson K., Terdiman J.P., and al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 733-738

Pathologie auto-immune

- Les anti-TNF induisent très fréquemment des auto-anticorps, par ordre en dehors des anticorps neutralisateurs les FAN (environ 50% sous Infliximab), anti-dsDNA, anti-cardiolipidines mais développent rarement une maladie auto-immune.
- **Les pathologies induites sont essentiellement le lupus (cutané++), vasculites, des atteintes pulmonaires interstitielles X, mais quasiment toutes sont décrites.**
- **Faut il doser les FAN et les anti-dsDNA?**
 - *mais existe-t-il des critères cliniques et biologiques pour un lupus?*
 - Pas de relation entre les FAN pré-trt et le développement d'un lupus
 - => Seulement si raison d'y penser

Takase, K., et al. "What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort." *Annals of the rheumatic diseases* (2014).

Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2013; 12:703.

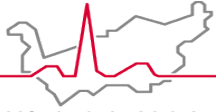
Atteinte pulmonaire/hépatique/médullaire (spécifique aux anti-TNF)

- Sont surtout décrites des atteintes interstitielles allant jusqu'à la fibrose ainsi que des pathologies granulomateuses sarcoïdose-like. Aucune évidence de l'intérêt d'examens pulmonaires.
- Hépatotoxicité des anti-TNF rarissime et peu grave. ASAT/ALAT sont suffisant en prétraitement.
- Neutropénie fréquentes sous anti-TNF, rarement profondes. Une FSC suffit en prétraitement.
- Aucun bilan supplémentaire n'est indiqué chez les plus de 65 ans.

Vaccinations (Suisse)

- Vaccin VZV si sérologie négative ou absence de varicelle, en 2x avant tt
- Vaccin contre l'herpès zoster recommandé avec une seule dose du vaccin à virus vivant atténué pour pts de 50 à 79 ans, 4 sem. avant tt (nouveau 2018, non pris en charge)
- Rappel diphtérie/tétanos/polio si nécessaire
- Vaccin HPV (Human papilloma Virus) si femme entre 15 et 29 ans
- Vaccin pneumococcique (PCV13), dose unique avant traitement
- Vaccin hépatite B si non fait et sérologie négative
- Vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans.

NB: contre-indication aux vaccins vivants atténués une fois le tt débuté



Glucocorticoïdes

- **Inhibition IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF**
- **Effet immunosuppresseur dose-dépendant**
 - Significatif pour $> 10\text{mg/j}$ ou 700mg cumulé
 - RR infections: $1.5 < 10\text{mg/j}$, $8 > 40 \text{ mg/j}$
 - Pas de vaccins vivants atténués si 20mg/j 14j
- **Le bilan pré-introduction recherche**
 - Diabète
 - HTA non contrôlée
 - Insuffisance cardiaque
 - Cataracte ou glaucome
 - Ulcère peptique
 - Infection
 - **Ostéoporose => Traitement préventif => Calcium/vitamine D**

Résumé (1/2) : anamnèse/examen

A l'anamnèse , recherche de :

- Infection sévère, chronique ou récidivante : bactériennes, fongiques, virales : VHB, zona
- Tuberculose latente ou active : (Vaccin? Contact? Pays origine ou voyage, ATCD?)
- Séjour ou de voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques.
- Antécédent d'affection auto immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- Néoplasie récente < 5 ans, hémopathie, lymphome.
- Neuropathie démyélinisante comme la SEP ou la névrite optique.
- Insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA
- Grossesse évolutive ou d'un désir.

A l'examen physique, vérifier l'absence de :

- Signes locaux ou généraux d'infection (ulc. cutanés, gingivite, candidose orale ou vaginale)
- Foyer infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL...
- Signes d'insuffisance cardiaque
- Adénopathies ou signes orientant vers une hémopathie ou néoplasie (cutanées++)

Résumé (2/2) : Examens complémentaires

- **FSC, CRP, ASAT/ALAT, créatinine**
- **Sérologies VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc, ADN viral si AgHBs+)**
- **Sérologies VHC et HIV; CMV et VZV si absence de varicelle documentée**
- **Béta-HCG; consultation gynécologique si pas de récente**
- **Radio thorax et QuantiFERON-TB**
- **Mettre à jour les vaccinations**
- **Coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire**
- **Sérologie de la strongyloïdose si retour de zone endémique**

- *+ pour MTX: bilan hépatique complet*
- *+ pour ciclosporine: Mg++, cholestérolémie (toxicité accrue si hypo)*
- *+ pour RTX: immunoélectrophorèse des protéines*

