

Immunosuppresseurs et
biothérapie dans les maladies
auto-inflammatoires
Pourquoi ? Quelle surveillance ?

Professeur Pierre Kaminsky
Médecine interne orientée vers les
maladies orphelines et systémiques

Immunosuppresseurs

- Deux grandes indications
 - Transplantation d'organe
 - **Maladies inflammatoires**
- La cible : le lymphocyte essentiellement
- Deux grands groupes de médicaments
 - ceux développés pour la transplantation d'organe
 - Ceux issus des chimiothérapies anti-lymphomateuses

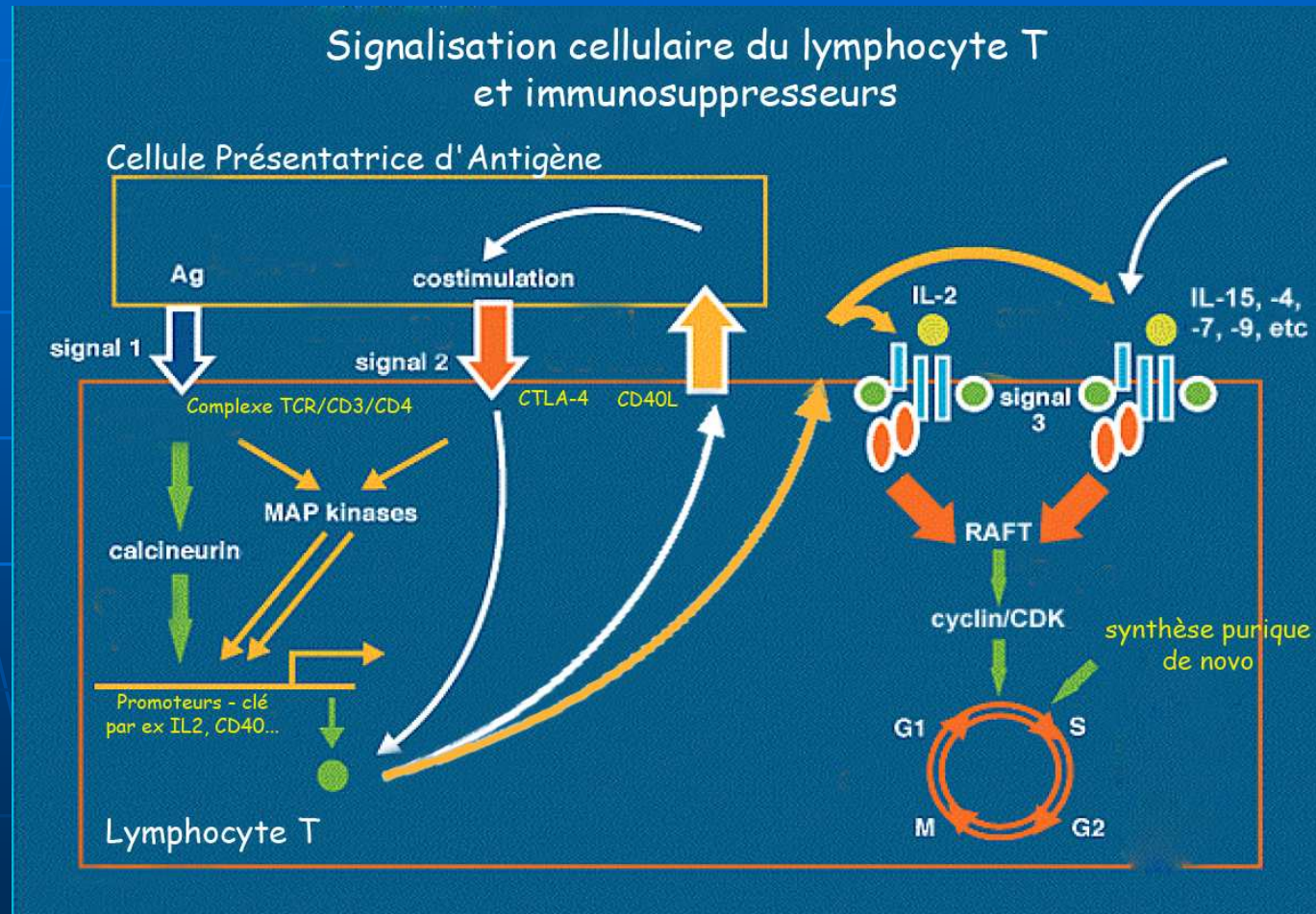
Immunosuppresseurs

- Médicaments développés pour la transplantation d'organe
 - Azathioprine
 - Mycophénolate mofetil
 - Anti-calcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
- Médicaments issus des chimiothérapies anti-lymphomateuses
 - Cyclophosphamide
 - Methotrexate

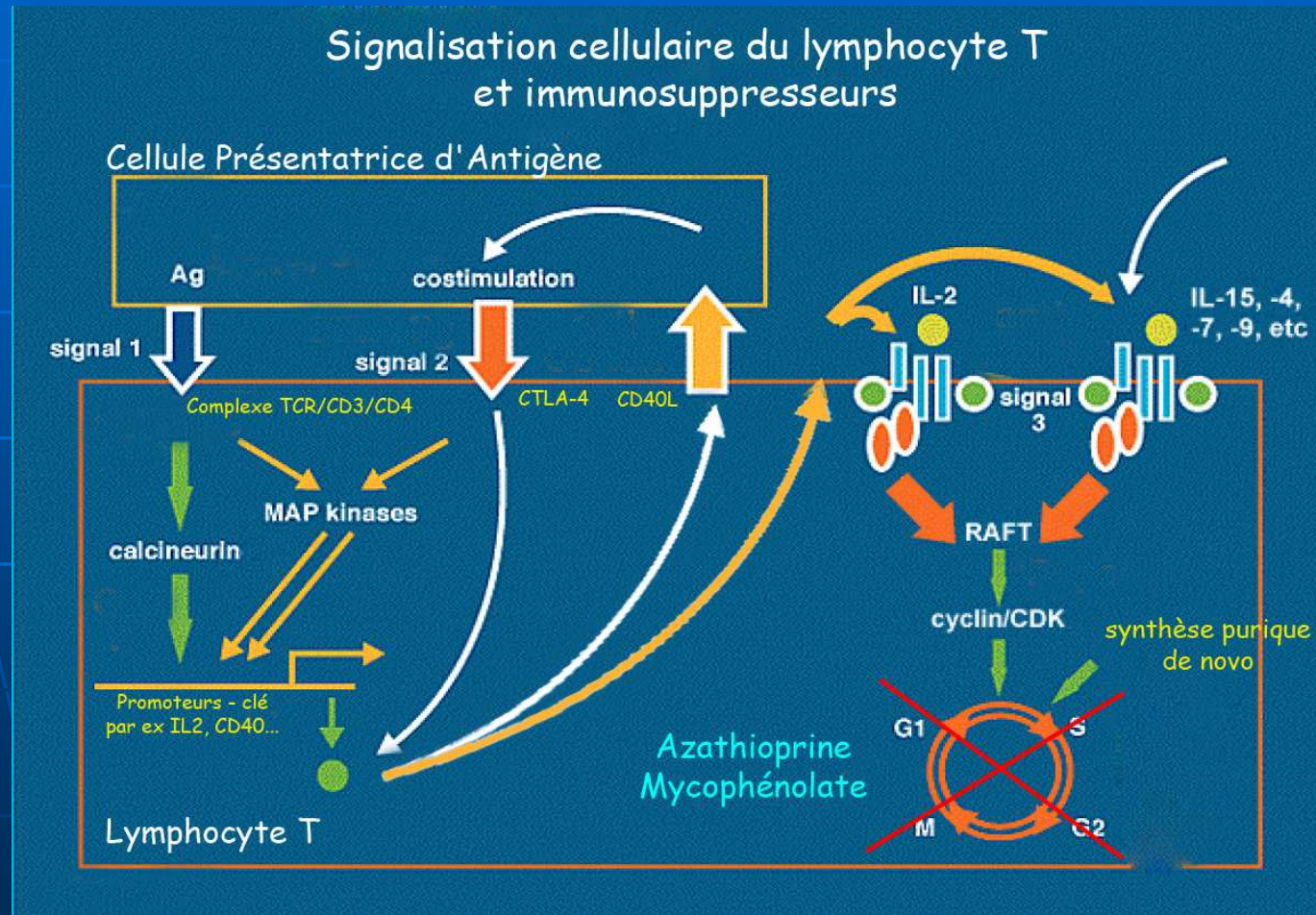
Immunosuppresseurs

Mode d'action

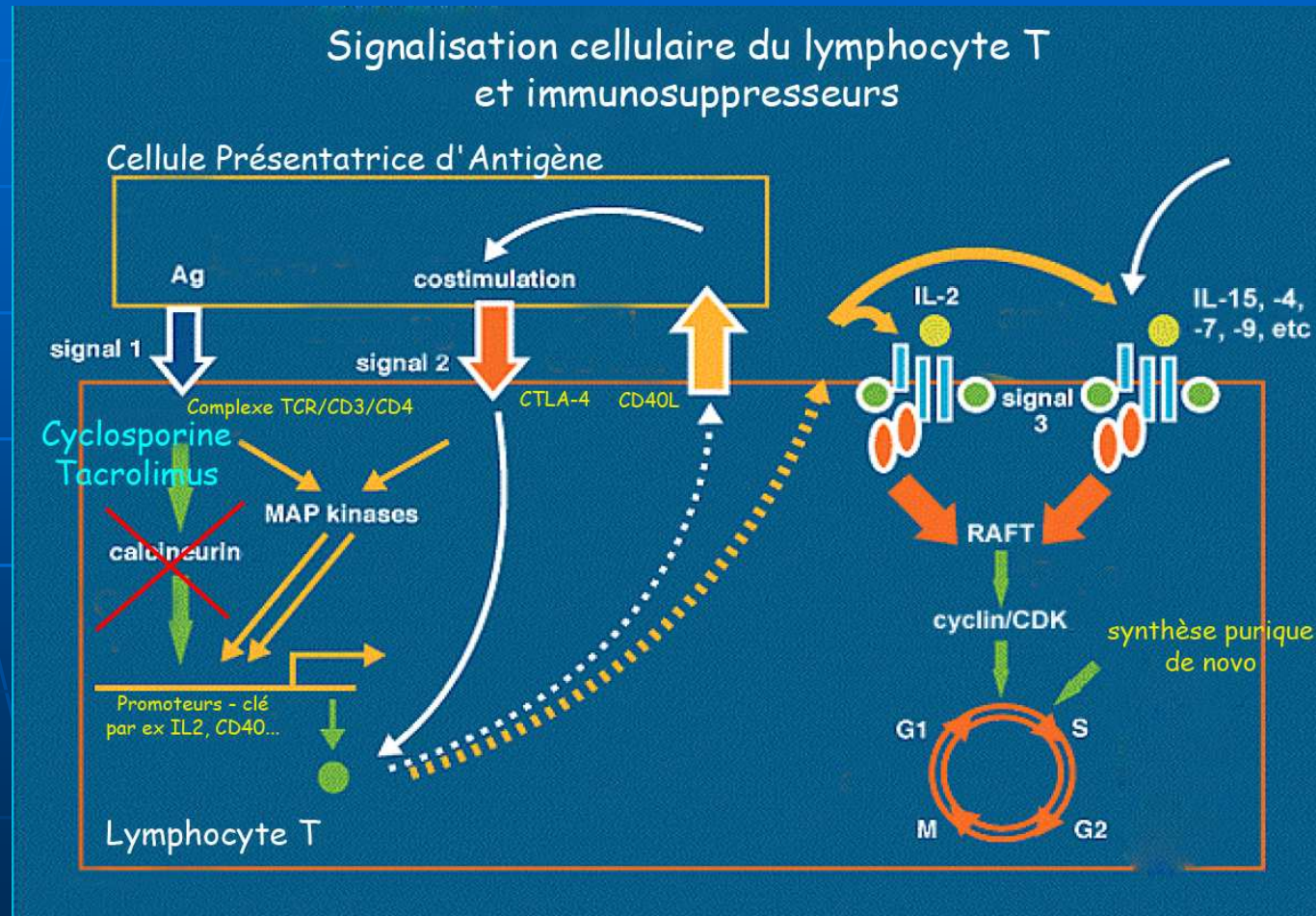
Signalisation cellulaire du lymphocyte T



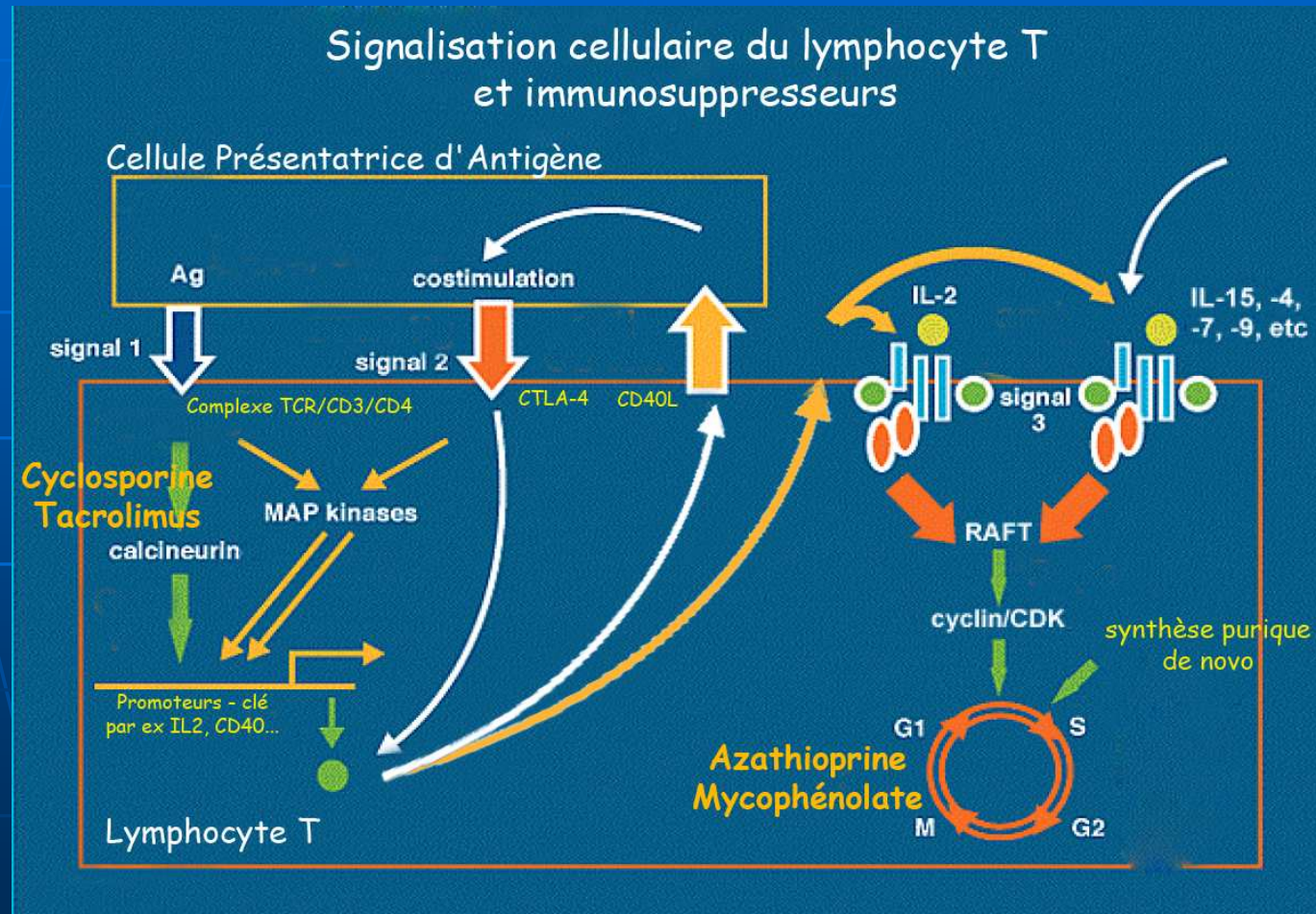
Azathioprine - mycophenolate



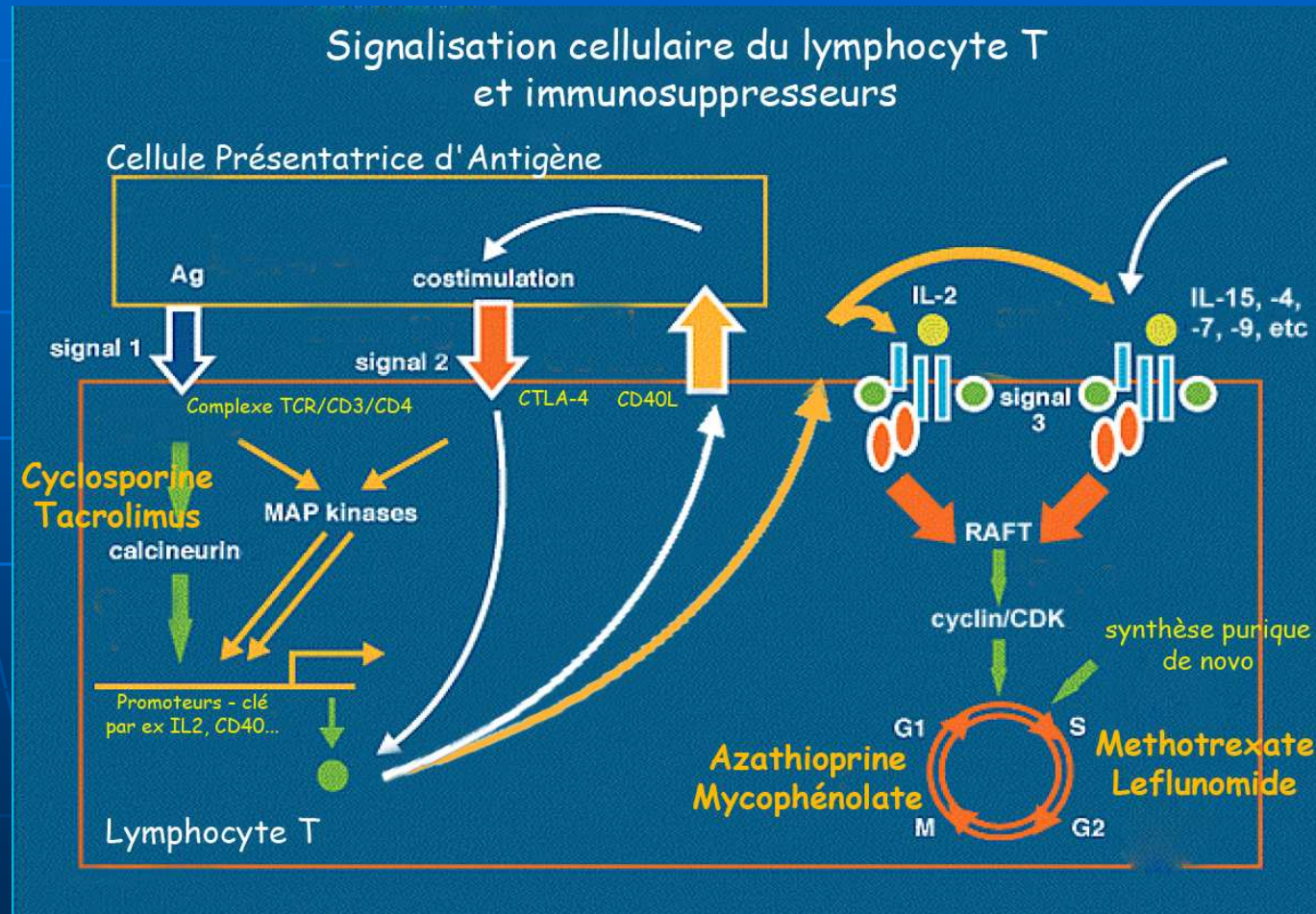
Ciclosporine - Tacrolimus



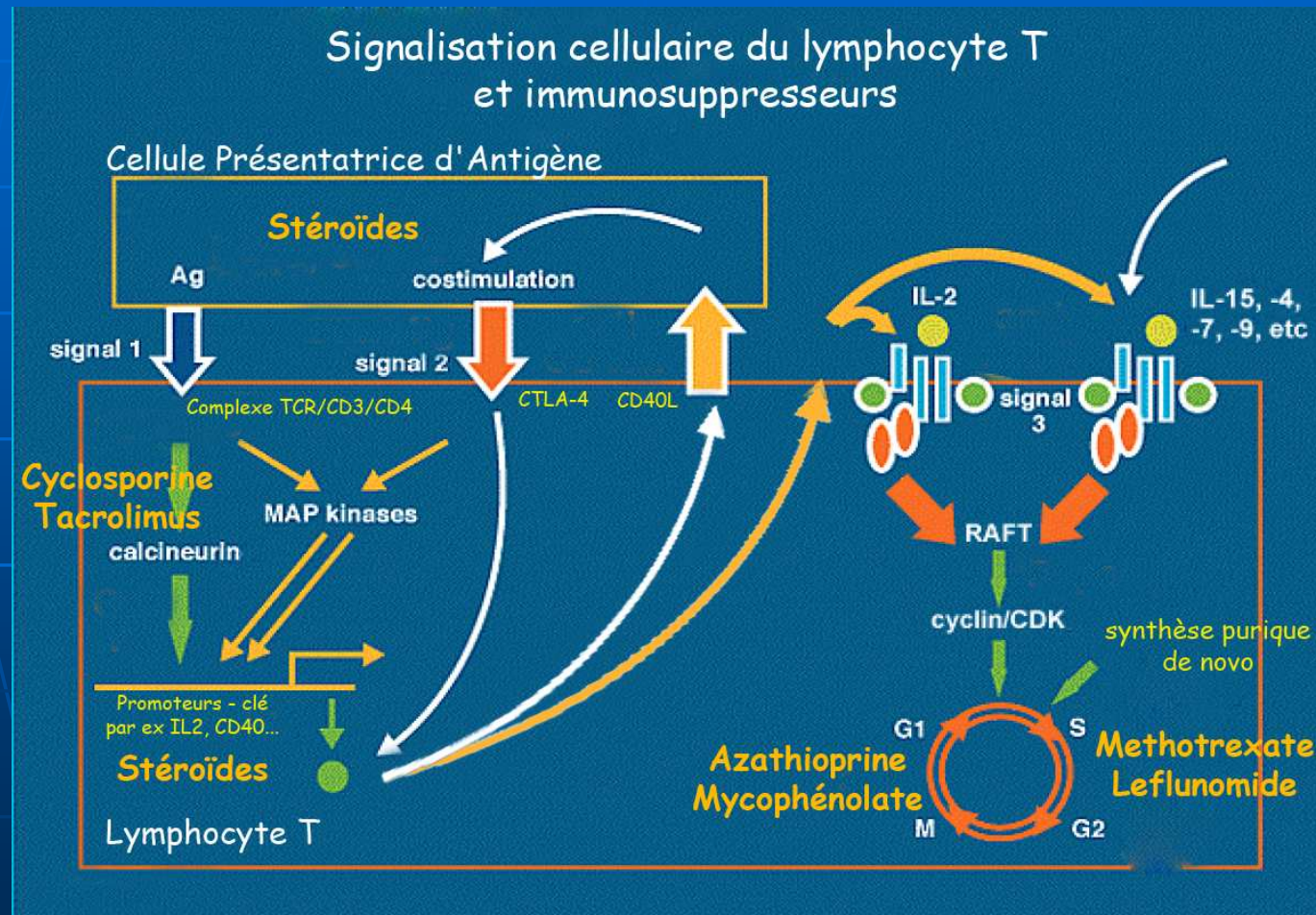
Action des immunosuppresseurs : synthèse 1



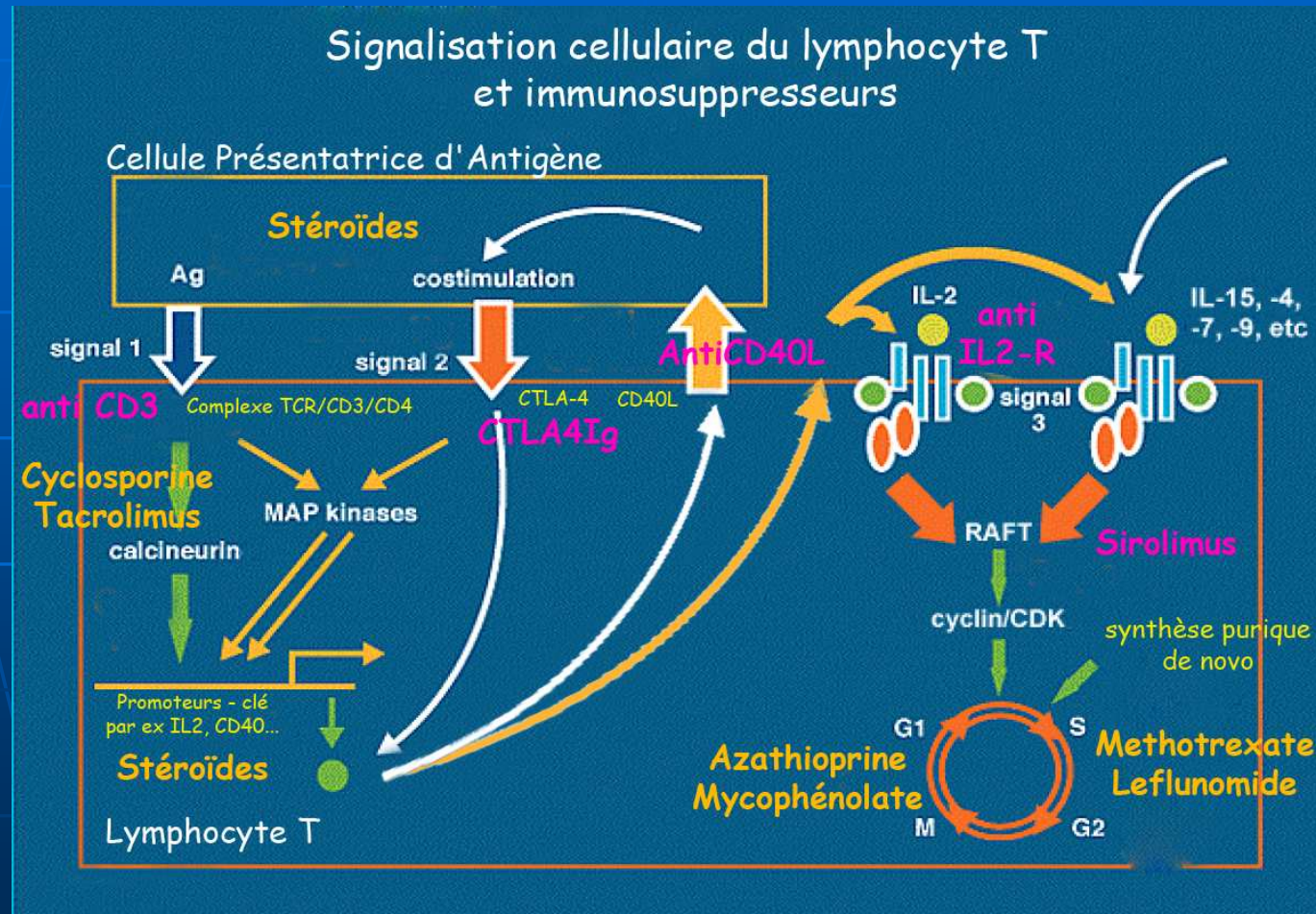
Action des immunosuppresseurs : synthèse 2



Action des immunosuppresseurs : synthèse 3



Action des immunosuppresseurs : synthèse 4



Immunosuppresseurs et maladies inflammatoires

Indications

Immunosuppresseurs et maladies inflammatoires

- Grandes indications :
 - **Traitement de la maladie**
 - Seul (rarement)
 - En association avec la corticothérapie
 - Dans ce cas 2 groupes d'IS
 - Traitement d'attaque (facultatif)
 - Traitement d'entretien
 - **Traitement adjuvant**
 - Objectif d'épargne cortisonique

Immunosuppresseurs et maladies inflammatoires

- Traitement de la maladie
 - **Cyclophosphamide** (Endoxan®)
 - Traitement clé des vascularites graves
 - Aussi : formes graves de LES
 - **Methotrexate**
 - Polyarthrite rhumatoïde et maladies rhumatismales ou apparentées (psoriasis)
 - **Mycophenolate mofetil**
 - Rôle reste à préciser
 - Probablement similaire au cyclophosphamide

Azathioprine (Imurel®)

- Mode d'action
 - formation d'un nucléotide atypique (antimétabolite) inhibant la biosynthèse des nucléotides puriques.
- Posologie : 2 à 3 mg/kg/j
 - Si administration concomitante d'allopurinol, diminution au 1/3 voire 1/4 de la dose.
- Grossesse :
 - Peut être poursuivi

Azathioprine (Imurel®)

- Indications principales :
 - **Traitement de la maladie**
 - Hépatite autoimmune
 - Sclérodermie (?)
 - **Adjonction si corticorésistance**
 - Myasthénie
 - Polymyosite
 - AHAI
 - LES, maladies autoimmunes...
 - vascularites
 - **Relai d'un traitement d'attaque, traitement d'entretien**
 - Vascularites graves
 - LES grave
 - **Corticodépendance, épargne cortisonique**
 - Toutes les maladies précitées
 - MICI

Azathioprine (Imurel®)

- Effets secondaires
 - Nombreux
 - Anémie, thrombopénie :
 - hémogramme à 10j
 - Toxicité hépatique
 - Rare
 - Oncogénicité
 - cf
 - Infectieux (cf)
- Précautions d'emploi
 - Insuffisance hépatique
 - Insuffisance rénale
 - Allaitement

Methotrexate

- Mode d'action
 - Inhibition la dihydrofolate-réductase dans la synthèse de nucléotides puriques
- Posologie
 - 7,5 à 25 mg/semaine po ou IM
 - Adjonction d'acide folique
- Grossesse : NON

Methotrexate

- Indications
 - Traitement :
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Psoriasis
 - Autres pathologies autoimmunes dans les symptômes rhumatismaux (LES par ex)
 - Corticorésistance ou dépendance
 - Sarcoïdose (et autres granulomatoses ?)
 - Dermato/polymyosite
 - Crohn
- Effets secondaires importants à connaître
 - Hématologique
 - Toxicité hépatique
 - Hépatite
 - Fibrose/cirrhose hépatique
 - Pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire

Mycophenolate (Cellcept®, Myfortic ®)

- Mode d'action
 - Prodrogue, libère de l'acide mycophénolique.
 - Inhibition de la prolifération des Ly B et T
 - en inhibant sélectivement et de manière réversible l'inosine monophosphate deshydrogénase
- Posologie :
 - 2 g/j
- Grossesse : NON

Mycophenolate (Cellcept®, Myfortic ®)

■ Indications

- Toutes restent à confirmer mais :
 - Indication probablement similaire au cyclophosphamide en traitement d'attaque du LES grave
 - en cas de corticorésistance/dépendance

■ Effets secondaires

- Cf

Cyclophosphamide

■ Mode d'action

- Composé stable activé avec libération d'une activité bichloréthylamine.

⇒ combinaison avec les groupements nucléophiles (SH, NH₂, COOH, OH, phosphate).

⇒ Ponts au niveau des nucléoprotéines

⇒ ↓ la réplication de l'ADN

■ Posologie

- po : 2 mg/kg/j
- IV : bolus de 0.7 mg/m² toutes les 3-4 semaines

■ Grossesse : NON

Cyclophosphamide

■ Indications

- Traitement d'attaque
 - de référence des vascularites graves (Wegener, MPA)
 - des formes graves des autres vascularites (Churg et Strauss, PAN)
 - des formes graves de LES
- Traitement de sauvetage des formes graves des maladies autoimmunes

■ Effets secondaires

- Hématologiques
- Aménorrhée / azoospermie
- Cystite hémorragique
- Cancer de vessie (rare)

Ciclosporine

- Mode d'action : anti calcineurine
- Posologie : 2 à 3 mg/kg
- Grossesse : NON
- Indications :
 - Devenues rares
- Effets secondaires
 - Insuffisance rénale
 - HTA
 - Hypertrichose
 - Hypertrophie gingivale
 - neurotoxicité

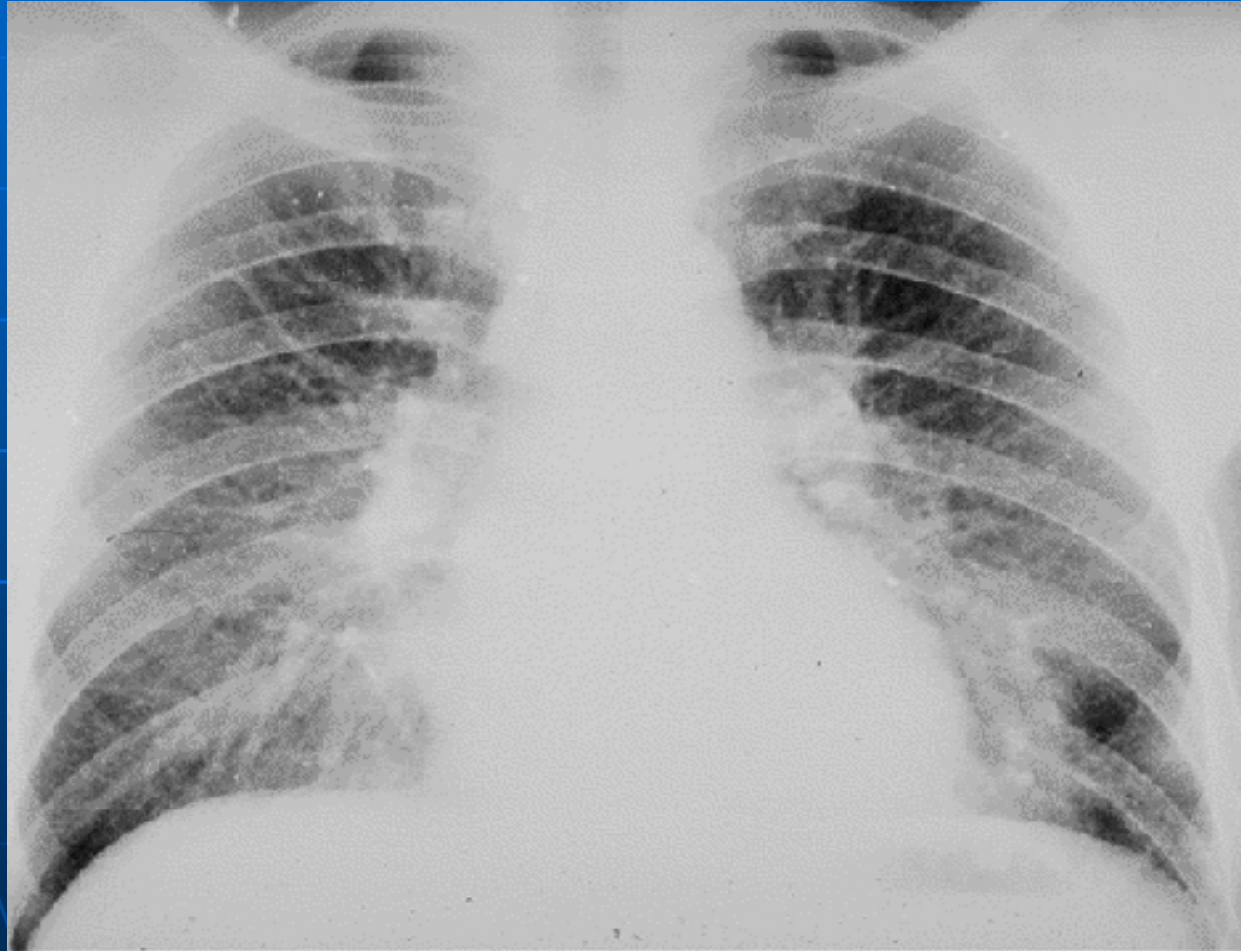
Plaquenil

- Mode d'action
 - formation d'un complexe avec les nucleoprotéines (ADN) entraînant l'inhibition de la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN
- Posologie
 - Attaque : 400-600 mg/j
 - Entretien : 200-400 mg/j
- Grossesse : possible
- Indications :
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Forme rhumatismale et dermatologique du LES
- Effets secondaires principaux:
 - Rétinopathie +++ (CV + visions des couleur ± ERG tous les 6 mois)

Effets secondaires généraux des immunosuppresseurs

- Susceptibilité aux infections +++
 - Virales : virus du groupe Herpes surtout :
 - CMV, EBV, VZV
 - Réactivation virus hépatotropes
 - Bactériennes
 - Pneumocystis
 - Mycobactéries
 - Listeria, nocardia ...
 - Infections urinaires
 - Fongiques
 - Aspergillus
 - Candida, cryptococcus





Effets secondaires généraux des immunosuppresseurs

- Tératogénicité
 - Seul IS prescriptible pendant la grossesse : azathioprine
 - (plaquenil)
- Risque de cancer
 - Lymphome, leucémie
 - Cancer solide ? Peau ?
- Risques hématologiques
 - cytopénie

Sur un plan pratique

- Indications
 - Théoriquement réservées aux spécialistes
 - car indications bien précises
 - Mais les IS doivent toujours être évoqués si corticodépendance
- Surveillance
 - Dépister les foyers infectieux latents
 - Pas de vaccins vivants
 - Contraception grossesse CI
 - Surveillance régulière
 - Clinique (dont HTA) +++
 - Hémogramme
 - Alat Asat, Ph Alc, créatinine
 - CT-TG
 - Cas particulier :
 - MTX : RP
 - Ciclosporine, Tacrolimus : fonction rénale
 - Endoxan : vessie
 - Plaquenil : oeil
 - Si immunosuppression au long cours
 - Surveillance lymphocytes, numération CD4 (bactrim si <200)

Les anti TNFalpha

- Nouvelle génération d'immunosuppression

TNF α (Tumor Necrosis Factor α)

- Cytokine à action pro-inflammatoire.
 - Sécrétée par les macrophages,
 - mais également les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires, les lymphocytes B ou T.
- L'action biologique du TNF α
 - par liaison avec ses récepteurs membranaires p55 ou p75.
- Existence de récepteurs à l'état soluble
 - inhibiteurs naturels du TNF α
 - \leq diminution de la biodisponibilité par complexation

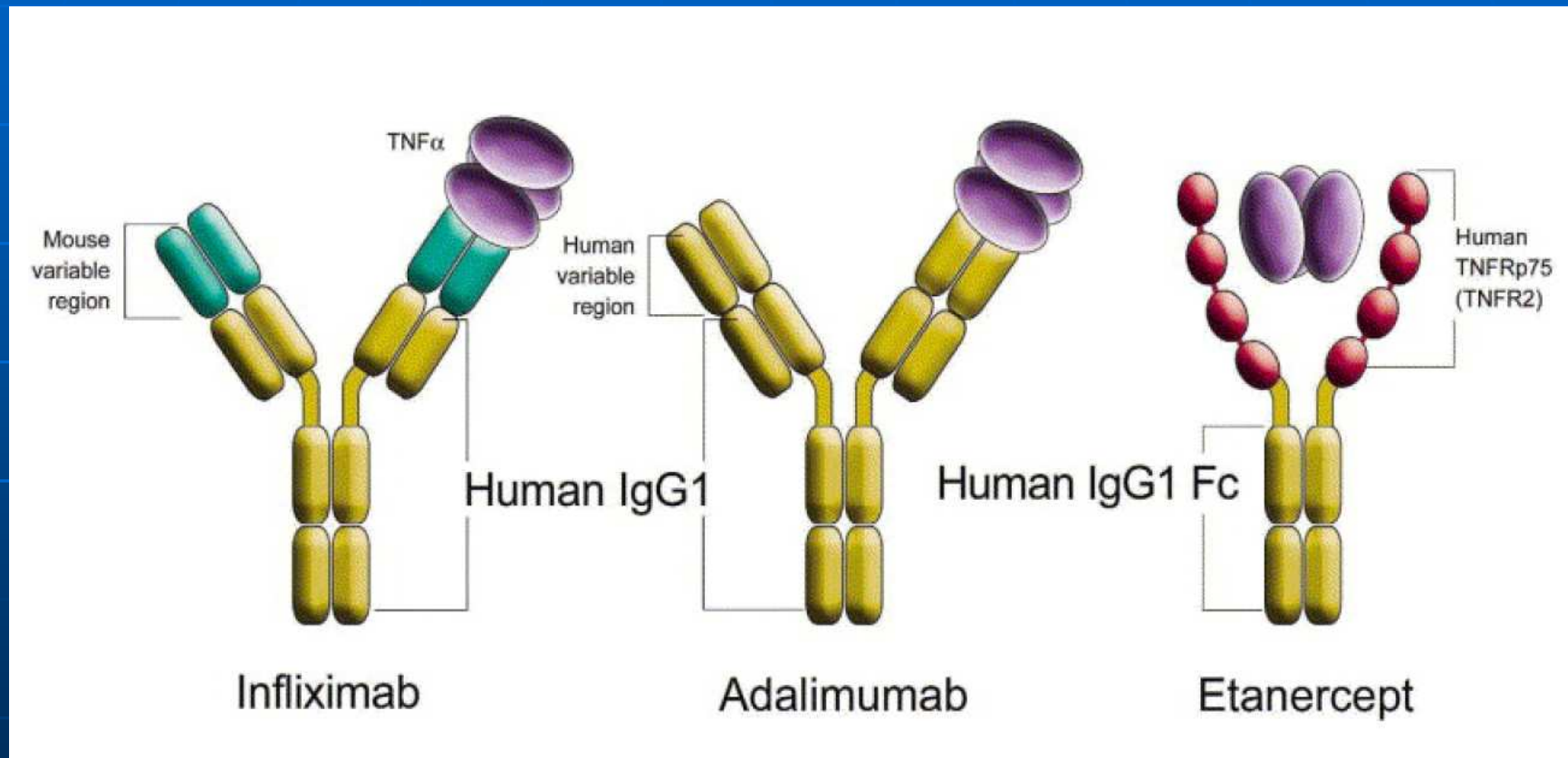
Rôle du TNF α

- **Développement du système immunitaire,**
 - organisation morphologique de la rate et des ganglions lymphatiques
 - Régulation lymphocytaire T et B.
 - prévention des infections multiples
- **Propriétés immunomodulantes et pro inflammatoires.**
 - médiateur précoce de l'inflammation :
 - effets vasculaires, cellulaires et sur d'autres facteurs solubles.
 - stimule l'angiogénèse
 - Activation des lymphocytes T, neutrophiles et macrophages.
 - induit également la synthèse d'autres cytokines proinflammatoires
 - prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes.

Physiopathologie du TNF alpha

- Rupture de l'équilibre \Rightarrow processus pathologiques.
- D'où l'idée des anti-TNF alpha

Anti-TNFalpha



Anticorps chimérique

Anticorps humanisé

Récepteur soluble

Indications des Anti-TNFalpha

- Maladies rhumatismales
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - (spondylarthrite forme axiale)
- Maladies intestinales
 - Maladie de Crohn
- Dermatologie
 - Psoriasis

Résistant aux
traitements

Anti-TNFalpha

- Mode d'administration :
 - Infliximab (Remicade®): injection IV lente (0-2sem-6sem-3mois)
 - Adalimumab (Humira®) : injection SC/14j
 - Ethanercept (Enbrel®) : injection SC 2/sem

Effets secondaires

- Effets généraux
 - Surtout infliximab
 - céphalées, fièvre, frissons, nausées, réactions vagales, prurit, urticaire, réactions cardio-pulmonaires.
 - le plus souvent lors de l'une des trois premières perfusions.
 - Elles imposent rarement l'arrêt du traitement.
 - réactions d'hypersensibilité immédiates
 - ou retardées (parfois longtemps après initiation du traitement)

Effets secondaires

■ Infections

- fréquence relativement faible,
- Mais peuvent être particulièrement sévères
 - Complications bactériennes graves
 - infections virales ou mycosiques sévères
 - infections opportunistes.
- Tuberculose : risque x 10

■ Cancers

- Solides : implication non démontrée
- Lymphome : prévalence + élevée dans PR traitée par anti TNFalpha
 - Implication du traitement ?
 - Ou implication de la sévérité de la maladie ?

Effets secondaires

- Immunogénicité
 - ↑ anti DNA
 - ↑ poussées de SEP, Névrite optique
 - encéphalopathie
- Aggravation d'insuffisance cardiaque
- Cytopénie, vascularite...

Recommandations

- Interrogatoire et un examen clinique à la recherche
 - d'un **contage tuberculeux**, un antécédent de tuberculose mal traitée, un antécédent de primo-infection tuberculeuse
 - d'une comorbidité à risque d'infection sévère ;
 - d'une **infection** aiguë ou chronique ;
 - d'un **foyer infectieux latent** (par exemple : mauvais état bucco-dentaire, sinusite chronique, infection urinaire, etc.) ;
 - d'un antécédent de néoplasie, d'hémopathie maligne, une lésion précancéreuse ;
 - d'une maladie démyélinisante ;
 - d'une insuffisance cardiaque ;
 - **d'une grossesse.**

Recommandations

- Il est recommandé d'effectuer les examens complémentaires suivants :
 - radiographie du thorax face + profil ;
 - intradermo-réaction à la tuberculine 5U;
 - bandelette urinaire (pour dépister une infection urinaire) ;
 - hémogramme plaquettes ;
 - transaminases ;
 - électrophorèse des protéines sériques ;
 - test de grossesse si la femme est en période d'activité génitale et sans contraception efficace ;
 - sérologie des hépatites B et C ;
 - sérologie VIH après accord du patient ;
 - Anticorps antinucléaires et, s'ils sont positifs, anticorps anti-ADN natif et anti-ENA ;
 - réalisation des vaccins vivants si nécessaire.
- D'autres examens complémentaires peuvent être envisagés en fonction des données cliniques et du terrain du patient (age, comorbidités etc.).

Mabthera : Rituximab®

- Anticorps monoclonal anti CD20
- Cible : lymphocyte B
- Développé au départ dans le cadre du traitement des syndromes lymphoprolifératifs B
- Utilisé actuellement
 - Traitement de la PR
 - Échec des anti-TNFalpha
 - 1ere intention ?
 - De plus en plus fréquemment en traitement de sauvetage :
 - Des vascularites graves
 - Du LES et autres collagénoses
 - Actuellement : traitement de 3eme ligne

Mabthera : Rituximab®

- Posologie habituelle
 - 0.375mg/m²
 - 1/semaine
 - 4 semaines consécutives
 - Puis 1/3-4 mois
 - Traitement en IV lente
 - Exclusivement hospitalier
- Tolérance
 - Risque allergique +++
 - Finalement (et curieusement) bien tolérée
 - Provoque
 - une déplétion lympho B profonde
 - Hypogammaglobulinémie
 - (en fait rarement importante)