Immunosuppressions en ambulatoire: quelles prophylaxies et quand ?

Christian van Delden

Unité d'Infectiologie de Transplantation
Hôpitaux Universitaires de Genève

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

En 2010: Risques infectieux et prophylaxies

1. Agents cytotoxiques
   - Methotrexate, Cyclophosphamide, Azathioprine, Cyclosporine A
2. Corticostéroïdes
3. Anti-TNF-α
   - Infliximab, Etanercept, Adalimumab
4. Autres traitements immunomodulateurs
   - Rituximab, Anakinra, Abatacept, tocilizumab

Nouveaux traitements biologiques en 2019 augmentant potentiellement le risque d'infection

Targeted molecule	Agents reviewed
TNF-α	Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept
IL-1	Canakinumab, anakinra, rilonacept, gevokizumab
IL-5	Mepolizumab, reslizumab
IL-6	Tocilizumab, siltuximab
IL-12/23 common p40 subunit	Ustekinumab
IL-17	Secukinumab, ixekizumab, brodalumab
IgE	Omalizumab
Complement factor C5	Eculizumab
VEGF	Bevacizumab, aflibercept
VEFGR	Sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib, vandetanib, cabozantinib, ramucirumab
EGFR	Cetuximab, panitumumab
ErbB2/HER2	Trastuzumab, pertuzumab
ErbB receptor tyrosine kinases	Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, lapatinib, neratinib
BCR-ABL tyrosine kinase	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib
BRAF/MEK kinases	Vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, encorafenib
Bruton tyrosine kinase	Ibrutinib, acalabrutinib
PI3K	Idelalisib, buparlisib, rigosertib, duvelisib
Bcl-2	venetoclax
Janus kinases	Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib
mTOR	Everolimus, temsirolimus
CD19	Blinatumomab, inebilizumab, combotox
CD20	Rituximab, ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, ^{131}I-tositumomab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ublituximab
CD52	Alemtuzumab
CD22	Epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasedotox, combotox
CD30	Brentuximab vedotin
CD33	Gemtuzumab ozogamicin
CD38	Daratumumab, isatuxumab
CD40	Dacetuzumab, lucatumumab
CD319 (SLAMF7)	Elotuzumab
CCR4	Mogamulizumab
CTLA-4	Ipilimumab, tremelimumab
PD-1 and PD1L	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab
LFA-3	Alefacept
α4-Integrins, LFA-1	Natalizumab, vedolizumab, efalizumab
Sphingosine 1−phosphate receptor	Fingolimod
Proteosome	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib

Clin Micro Infect **2018;**24:S2

Plan

- Agents cytotoxiques
- Corticostéroïdes
- Traitements biologiques
  - Anti-TNF- α
  - Ciblant interleukines, immunoglobulines et facteurs complément
  - Ciblant les Ag surface lymphocytes
  - Ciblant les Ag surface cellules myéloïdes
  - Inhibiteurs signalisation intracellulaire
  - Ciblant récepteurs surface cellulaire et voies signalisation
  - Ciblant l'adhésion cellulaire, inhibiteurs checkpoint immunitaire et protéasome

Généralités

- La nécessité d'une prophylaxie est basée sur la notion d'une augmentation du risque infectieux
- Le risque infectieux
  - Est souvent secondaire à une constellation de facteurs
    - Maladie de base, médicaments immunosuppresseurs / immunomodulateurs, exposition antérieure (réactivation de maladies latentes)…
- Il est souvent difficile d'établir le risque infectieux associé avec une molécule
- Le degré d'immunosuppression est difficile à quantifier
  - PMN
  - Lymphocytes totaux
  - CD4
  - IgG
  - …

Risques infectieux associés aux agents cytotoxiques

- **Methotrexate**
  - Aux doses utilisées en rhumatologie (7.5 – 25 mg/sem) risque infectieux faible (0-20% des patients)
  - Les agents cytotoxiques en monothérapie ne sont pas un facteur de risque infectieux en analyse multivariée
  - Risque augmenté en association avec des stéroïdes
    - Infections opportunistes: PCP, CMV, Cryptococcose, Nocardiose, Aspergillose, TBc, Listéria, Herpès …

Best Pract Res Clin Rheum **2003**;17:345

Risques infectieux associés aux agents cytotoxiques

- **Cyclophosphamide**
  - Puissant immunosuppresseur agissant sur les lymphocytes
  - Provoque des neutropénies
  - Risque infectieux augmenté en association avec de stéroïdes

- **Azathioprine**
  - Altère la fonction des lymphocytes et peut induire des neutropénies
  - Risque infectieux surtout en association avec des stéroïdes

- **Cyclosporine A**
  - Interfère avec l'activation cellules T et produit un déficit de l'immunité cellulaire
  - Souvent utilisé en association donc risque infectieux propre ?

Best Pract Res Clin Rheum **2003**;17:345

Corticostéroïdes

- Indications actuelles:
  - Maladies rhumatologiques (lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde, sarcoïdose, artérite temporale, vasculites)
  - Maladies pulmonaires (asthme, bronchite chronique, fibrose interstitielle)
  - Ophtalmologie (uvéite)
  - Hématologie (purpura thrombocytopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune)
  - Neurochirurgie
  - Post-transplantation
  - …

Corticostéroïdes: importance de la voie d'administration, de la dose et de la durée

- Inhalation: risque infectieux le plus faible
  - Candidose oropharyngée
- Administration systémique:
  - Risque infectieux global augmenté de 1.6 x pour des doses de 20-40 mg prednisone/jour pendant 4-6 semaines
  - Risque faible si
    - < 10 mg/jour
    - dose cumulative < 700 mg prednisone
    - < 21 jours
    - traitement alterné (1 jour sur 2)
  - administration concomitante d'autres immunosuppresseurs (post-transplantation, maladie rhumatologique)

Corticostéroïdes et infections bactériennes

- Surtout pneumonie (39%)
- Germes banaux
  - *Staphylocoque*, *Streptocoque, et Haemophilus*
- Pathogènes intracellulaires
  - *Listeria*, *Salmonella*, *Brucella* et *Légionnelle*
- *Mycobactéries*
  - Risque augmenté de réactivation si > 15 mg prednisone/ jour pendant 1 mois
  - Risque augmenté de miliaire, maladie disséminée, haute mortalité et présentation atypique (arthrite, atteinte intestinale, SNC, hépatique et osseuse)

Corticostéroïdes et infections virales

- Varicella-zoster
  - Risque d'atteinte de plusieurs dermatomes, de maladie cutanée disséminée et d'atteinte pulmonaire
- Herpes, CMV
  - Post-transplantation

Corticostéroïdes et infections parasitaires

- *Pneumocystis carinii*
  - Cushing, asthmatique …
- *Toxoplasma gondii*
- *Crytosporidium*
- *Strongyloides stercoralis*
  - Maladie invasive possible après 10 jours de tt
  - Rechercher spécifiquement et tt si origine d'une zone endémique

Corticostéroïdes et infections fungiques

- Aspergillose
  - Risque augmenté si > 1.25 mg prednisone/kg/jour pendant > 1 mois
  - Surtout si associé à
    - Autres immunosuppresseurs
    - Antibiothérapie à large spectre

Corticostéroïdes: quelles prophylaxies ?

- si >20 mg prednisone /jour >1 mois
  - **PCP**, listériose, toxoplasmose, nocardiose et infections urinaires bactériennes
    - Co-trimoxazole (Sulfaméthoxazole/Triméthoprime)1/2 cp forte (400/ 80 mg) /jour ou 3 cps forte (800/160 mg) /semaine
- **Varicella zoster** et **herpès**
    - Vaccination (en dehors d'une corticothérapie)
    - valaciclovir 500 mg/j

Corticostéroïdes: quelles prophylaxies ?

- **Tuberculose**
  - Mantoux remplacé par les tests IGRA (IFN-γ release assay): QuantiFERON-TB / T-Spot-TB
  - >7.5 mg prednisone/jour>3 semaines, isoniazide 300mg/jour pendant 9 mois

- Eosinophilie ou région endémique pour strongyloïde
  - Sérologie et analyse des selles
  - Ivermectine

Agents anti-TNF- α et indications

Agent (trade mark)	Type and mode of action	Approved indications	Off-label uses
Infliximab (Remicade®)	Human–mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody	IBD (CD and UC), RA, AS, PsA, plaque psoriasis	Graft-versus-host disease, uveitis, Behçet's disease, skin disorders
Etanercept (Enbrel®)	Fusion protein of the soluble 75-kDa TNF-α receptor and human IgG1 antibody (hinge and FC regions)	RA, AS, JIA, PsA, plaque psoriasis	Pemphigus vulgaris, Behçet's disease, skin disorders
Adalimumab (Humira®)	Fully human IgG1 monoclonal antibody	IBD (CD and UC), RA, AS, JIA, PsA, plaque psoriasis, hidradenitis suppurativa and uveitis	Sarcoidosis, Behçet's disease, skin disorders
Golimumab (Simponi®)	Fully human IgG1 monoclonal antibody	UC, RA, AS, JIA, PsA	Plaque psoriasis, systemic lupus erythematosus, uveitis
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Pegylated F(ab') fragment of humanized monoclonal antibody	CD (only FDA), RA, AS, PsA	Plaque psoriasis

Indications:

- Spondylarthrite ankylosante
- Crohn, RCUH
- Psoriasis
- Arthrite rhumatoïde

CMI **2018**;24:S10

Risque infectieux des anti-TNF-α ?

The New England Journal of Medicine

TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB, A TUMOR NECROSIS FACTOR α-NEUTRALIZING AGENT

JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D., JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.

2 à >28 semaines après initiation du tt

56% atteintes extra pulmonaires

24% TBc disséminée

Infliximab: 47.6 cas pour 100'000 patients

Etanercept: 20.7 cas pour 100'000 patients

N Engl J Med **2001**; 345:1098-1104 /

Arthritis Rheum **2002**; 47:17 /*Exp Rev Anti-Infect Ther* **2018**;16:939 / *Expert Op Drug Saf* **2019**; 18:219 / *CMI* **2018**;24:S10

Screening et prevention

- Screening avant tout tt anti-TNF
  - QuantiFERON-TB / T-Spot-TB
  - RX thorax

- Prophylaxie en cas de test positif:
  - INH 9 mois
  - INH + rifampicine 3-4 mois
  - Rifampicine 4 mois

- Le tt anti-TNF peut être initié après 1 mois de prophylaxie

- Peut-on donner un anti-TNF dans le cas d'une ancienne TBc bien traitée ?
  - Oui mais est-ce que le traitement a vraiment été bien suivi ?
  - Utiliser plutôt l'etanercept
  - Rôle d'une prophylaxie ?

Exp Rev Anti-Infect Ther **2018**;16:939 / *Expert Op Drug Saf* **2019**; 18:219

Autres infections associées aux anti-TNF-α

- **Listériose**
  - Cas isolés mais sévères:
  - Recommandation de ne pas manger des fromages non pasteurisés à pâte molle, œufs crus et volaille peu cuite
- **Pneumocystose**
  - Colonisation asymptomatique fréquente (CAVE: PCR positive)
  - Cas isolé de maladie
  - Pas de prophylaxie requise sauf si: stéroïdes, âge avance, maladie pulmonaire sous-jacente, leucopénie-lymphopénie

Curr Opin Rheumatol **2004**;16:393 / *Exp Rev Anti-Infect Ther* **2018**;16:939 / *Expert Op Drug Saf* **2019**; 18:219

Autres infections associées aux anti-TNF-α

- **Histoplasmose**
  - Endémique aux USA
  - Atteintes pulmonaires sévères
  - Fièvre et symptômes pulmonaires
  - Rechercher Ag urinaire pour Histoplasma
  - Il faut y penser si les patients ont résidé dans le sud-est des USA

Curr Opin Rheumatol **2004**;16:393 / *Exp Rev Anti-Infect Ther* **2018**;16:939 / *Expert Op Drug Saf* **2019**; 18:219

Autres infections associées aux anti-TNF-α

- **Hépatite B**
  - Risque élevé de réactivation si
    - HBsAg + (35%) / Anti-HBc + (5%)
  - Risque dès 14 jours de tt et continue jusqu'à 12 mois après l'arrêt
  - Nécessite screening et prophylaxie par tenofovir (245 mg/j) / entecavir (0.5 mg/j)

Exp Rev Anti-Infect Ther **2018**;16:781 / *Expert Op Drug Saf* **2019**; 18:219

Vaccinations

- Anti-pneumocoque (PCV13)
- Influenzae annuel
- VZV, fièvre jaune, ROR, HZV
  - contre-indiqués
  - commencer tt 4 semaines après la vaccination

Traitements biologiques ciblant interleukines, immunoglobulines et facteurs du complément

Agents	Targeted molecule or pathway	Currently approved indications[a]
Anakinra, cabakinumab, gevokizumab, rilonacept	Interleukin-1α (IL-1α) and/or IL-1β	Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis,: cryopyrin-associated periodic syndromes, familial Mediterranean fever, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency, Still's disease, gout
Mepolizumab, reslizumab	IL-5	Eosinophilic asthma
Tocilizumab, siltuxumab	IL-6	Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, giant cell arteritis, multicentric Castleman's disease
Ustekinumab	IL-12 and IL-23 (common p40 subunit)	Psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease
Secukinumab, ixekizumab, brodalumab	IL-17	Psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis
Omalizumab	IgE	Allergic asthma, chronic spontaneous urticaria
Eculizumab	Complement component C5	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, atypical haemolytic uremic syndrome

Indications:

- Spondylarthrite ankylosante, maladie de Still
- Crohn, RCUH
- Psoriasis
- Polyarthrite rhumatoïde
- Asthme
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne

CMI **2018**;24:S21

Traitements biologiques ciblant interleukines, immunoglobulines et facteurs du complément

- Anti-IL1 (anakinra)
  - Risque modéré, pas de prophylaxie, monitoring pour infections, screening TBc, vaccination selon programmes
- anti-IL5 (mepolizumab)
  - Pas d'augmentation du risque infectieux
- Anti-IL6 (tocilizumab)
  - Risque et stratégies de screening/ prophylaxie comme anti-TNF- α
- Anti-IL12/23 (ustekinumab)
  - Risque théorique, screening et prophylaxie TBc et HBV

CMI **2018**;24:S21

Traitements biologiques ciblant interleukines, immunoglobulines et facteurs du complément

- Anti-IL17 (secukinumab)
  - Risque faible, candidose cutanée, screening et prophylaxie TBc
- Ciblant l'Ig-E (omalizumab)
  - Augmentation modérée du risque d'infection parasitaire (geohelminthiases), screening et traitement des migrants et résidents longue-durée régions endémiques / traitement empirique (albendazole + ivermectine) controversé
- **Anti-C5 (eculizumab)**
  - Risque élevé d'infections à *Neisseria meningitidis et N. gonorrhoea*
  - Vaccination 2-4 semaines avant le tt obligatoire (MCV-ACWY), booster tous les 5 ans, prophylaxie (pénicilline V 250 mg 2x/j / ciprofloxacine 500 mg/j) pendant 4 semaines
  - Vaccination pneumocoque et *Hemophilus influenzae B*

CMI **2018**;24:S21

Traitements biologiques ciblant les Ag de surface lymphocytaires: CD19, CD20 et CD52

Agent	Mechanism of action	Status of development (year of approval)	Approved indications	Off-label or experimental uses
Blinatumomab	Bispecific CD19-directed $CD3^+$ T-cell engager	Approved, EMA (2015), FDA (2014)	Ph-negative and Ph-positive relapsed or refractory B-cell precursor ALL	DLBCL
Inebilizumab (previously MEDI-551)	Anti-CD19 monoclonal antibody	Phase 2 and 3 studies in NMO; phase 2 in CLL, SS, B-cell lymphoma and MS; phase 1 in MM	NA	NA
Combotox	Immunotoxins targeting CD22 and CD19	Phase 2 studies in ALL ongoing	NA	NA
Rituximab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Approved, EMA and FDA (1998)	DLCBL, low-grade NHL or follicular lymphoma, CLL, RA, Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis	MS, GvHD, ITP, SLE, PTLD, autoimmune neuropathies or cytopenias, Rasmussen encephalitis, pemphigus vulgaris
Obinutuzumab (previously afutuzumab)	Anti-CD20 monoclonal antibody	Approved, EMA (2014), FDA (2013)	CLL, relapsed or refractory or treatment-naive follicular lymphoma	ODD for marginal zone lymphoma
Ofatumumab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Approved, EMA (2010), FDA (2009)	Relapsed or refractory or recurrent CLL	No
Ocrelizumab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Approved, FDA (2017), EMA marketing authorization (2018)	Relapsed or progressive MS	NHL, RA, SLE (trial discontinued in 2017 due to infections)
Veltuzumab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Phase 1 and 2 trials in ITP, NHL and CLL; phase 2 in NHL; effective in refractory NHL in association with milatuzumab (anti-CD74)	NA	ODD for CLL by EMA and for ITP, CLL, pemphigus vulgaris and superficial pemphigus by FDA
Ublituximab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Phase 2 terminated, phase 3 ongoing in CLL and DLBCL; phase 2 in MS	NA	ODD for DLBCL, marginal zone lymphoma, CLL, NMO spectrum disorder
Ocaratuzumab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Phase 1 and 2 trials in haematological malignancies; phase 3 in pemphigus	NA	No
^{90}Y-ibritumomab tiuxetan	Anti-CD20 monoclonal antibody, delivery of radioactive isotope	Approved (2002)	Relapsed low-grade NHL or follicular lymphoma, consolidation therapy in follicular lymphoma	No
Alemtuzumab (MabCampath®)	Anti-CD52 monoclonal antibody	Approved, FDA (2001), EMA (2001, withdrawn in 2011)	CLL	MS, GvHD, conditioning regimens
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Anti-CD52 monoclonal antibody	Approved, EMA (2013), FDA (2014)	MS	No

Indications:

- Granulomatose de Wegener
- Lymphome
- Leucémie lymphoïde chronique
- Leucémie lymphoblastique aigue
- Sclérose en plaque

CMI **2018**;24:S71

Traitements biologiques ciblant les Ag de surface lymphocytaires: CD19, CD20 et CD52

- Anti-CD19 (blinatumomab)
  - Pas d'augmentation du risque infectieux
- **Anti-CD20 (rituximab)**
  - Augmentation modérée du risque infectieux, neutropénie, screening et prophylaxie TBc et HBV, prophylaxie anti-PCP si associé avec stéroïdes
- **Anti-CD52 (alemtuzumab)**
  - Risque infectieux fortement augmenté (dose dépendant), prophylaxie anti-PCP (continuer 2-6 mois après l'arrêt), suivit préemptif ou prophylaxie (valganciclovir) anti-CMV et prophylaxie anti-HSV (valaciclovir), screening et prophylaxie TBc, HSB et HCV, screening annuel papillomavirus, conseil hygiène alimentaire (listeria et toxoplasmose)

CMI **2018**;24:S71

Traitement biologiques ciblant les Ag surface cellules myéloïdes: CD22, CD 30, CD33, CD38, Cd40, SLAMF-7 et CCR4

Agent	Mechanism of action	Status of development (year of approval)	Approved indications	Off-label or experimental uses
Epratuzumab	Anti-CD22 monoclonal antibody (also conjugated with the topoisomerase I inhibitor SN-38)	Phase 1 and 2 trials in follicular lymphoma, NHL, ALL; phase 3 RCT in SLE	NA	Refractory or relapsed DLBCL, previously untreated DLBCL, refractory or relapsed follicular lymphoma, ALL
Inotuzumab ozogamicin	Anti-CD22 monoclonal antibody conjugated with a calicheamicin agent	Approved, FDA (2017) Studies as single agent or combined with rituximab in refractory or relapsed NHL	Relapsed or refractory B-cell ALL	Follicular lymphoma, aggressive NHL (DLBCL)
Moxetumomab pasudotox	Variable fragment of anti-CD22 monoclonal antibody conjugated with *Pseudomonas* exotoxin A	Phase 3 trial in hairy cell leukemia; phase 1 studies in NHL and CLL; phase 2 trial in ALL	FDA ODD (2016) for hairy cell leukemia	ALL, NHL, CLL
Brentuximab vedotin	Anti-CD30 monoclonal antibody conjugated to anti-tubulin agent MMAE	Approved, EMA (2012), FDA (2011)	Relapsed or refractory HL and anaplastic large T-cell lymphoma	CD30-positive haematological malignancies
Gemtuzumab ozogamicin	Anti-CD33 monoclonal antibody conjugated with a calicheamicin agent	Approved, FDA (2000 and later reapproved in 2017), EMA refused (2008)	AML, in 2017 CD33-positive AML	Acute promyelocytic leukaemia
Daratumumab	Anti-CD38 monoclonal antibodies, enhancing antitumor activity, modulation of CD38 ectoenzyme function (immunomodulation)	Approved, EMA (2016), FDA (2015)	Relapsed or refractory MM	Potentially lymphomas, amyloidosis, MDS
Isatuximab		Phase 2 study in MM	NA	ALL, CD38-positive haematological malignancies
Dacetuzumab	Anti-CD40 monoclonal antibody	Phase 2 in DLBCL; phase 1 in MM and CLL	NA	MM, CLL
Elotuzumab	Anti-CD319 (SLAMF7) monoclonal antibody	Approved, EMA (2016), FDA (2015)	Previously treated MM	Naive MM
Mogamulizumab	Anti-CCR4 monoclonal antibody	Approved, Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (2012)	Relapsed or refractory ATLL, peripheral and cutaneous T-cell lymphoma	Solid tumors and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis

Indications:

- Lymphome
- Leucémie myéloïde aigue
- Myélome multiple

CMI **2018**;24:S83

Traitement biologiques ciblant les Ag surface cellules myéloïdes: CD22, CD 30, CD33, CD38, Cd40, SLAMF-7 et CCR4

- Anti-CD 22 (epratuzumab)
  - Pas d'augmentation du risque infectieux
  - Screening et prophylaxie HBV
- **Anti-CD30 (brentuximab vedotin)**
  - Pas d'augmentation du risque infectieux
  - Cas isole de leucoencéphalite multifocale progressive (PML)
- Anti-CD33 (gemtuzumab)
  - Pas suffisamment de données
- Anti-CD38 (daratumumab)
  - Augmentation risque VZV, prophylaxie par valacyclovir
- **Anti-CD40 (dacetuzumab) et anti- CD319 (SLAMF7) (elotuzumab)**
  - Augmentation risque d'infections (PCP, virus, champignons et parasites)
  - Prophylaxie anti-PCP et CMV (préemptif ou prophylaxie)
- **Anti-CCR4 (mogamulizumab)**
  - Augmentation risque infectieux (PCP, virus)
  - Prophylaxie anti-PCP et CMV (préemptif ou prophylaxie)
  - Screening et prophylaxie HBV

CMI **2018**;24:S83

Traitements biologiques inhibiteurs signalisation intracellulaire (tyrosine kinase et inhibiteurs mTOR)

Agent	Pathway affected	Approved indications (regulatory agency)
Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib	BCR-ABL, c-Kyt, other off-target kinases	• Imatinib: Ph$^+$ CML and ALL, MDS/MPD, hypereosinophilic syndrome and/or chronic eosinophilic leukaemia, GIST (FDA and EMA), systemic mastocytosis, dermatofibrosarcoma protuberans (FDA only) • Remaining agents: Ph$^+$ CML
Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib, trametinib, cobimetinib, selumetinib,	Ras/Raf/ *MEK*/ERK	• All agents: unresectable or metastatic melanoma (FDA and EMA) • Dabrafenib, trametinib: NSCLC (EMA only) • Selumetinib: thyroid carcinoma (FDA and EMA)
Ibrutinib, acalabrutinib	Bruton tyrosine kinase	• Ibrutinib: CLL, WM, mantle-cell lymphoma (FDA and EMA), marginal zone lymphoma (FDA only) • Acalabrutinib: mantle-cell lymphoma (FDA only)
Idelalisib, buparlisib, rigosertib, duvelisib	Ras/PI3K/Akt/ mTOR	• Idelalisib: relapsed/refractory CLL, del(17p) CLL, follicular lymphoma
Venetoclax	Bcl-2	• del(17p) CLL (FDA and EMA)
Ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib	JAK/STAT	• Ruxolitinib: polycythaemia vera, myelofibrosis (FDA and EMA) • Tofacitinib: rheumatoid arthritis (FDA and EMA) • Baricitinib: rheumatoid arthritis (EMA only)
Sirolimus, everolimus temsirolimus,	Ras/PI3K/Akt/ mTOR	• Sirolimus: SOT (FDA and EMA) • Everolimus: RCC, breast carcinoma, neuroendocrine tumours (FDA and EMA, tuberous sclerosis-associated tumours (FDA only) • Temsirolimus: RCC (EMA and FDA), mantle-cell lymphoma (EMA only)

Indications:

- Lymphome
- Syndrome myélodysplasique
- Leucémie lymphoblastique aigue
- Leucémie myéloïde aigue
- Leucémie lymphocytaire chronique
- Myélome multiple
- Polyarthrite rhumatoïde

CMI **2018**;24:S53

Traitements biologiques inhibiteurs signalisation intracellulaire (tyrosine kinase et inhibiteurs mTOR)

- Inhibiteurs tyrosine kinase BCR-ABL (imatinib)
  - Pas d'augmentation signification du risque infectieux
  - Screening et prophylaxie HBV
- Inhibiteurs kinases BRAF et MEK (vemurafenib)
  - Pas d'augmentation du risque infectieux
- Inhibiteurs tyrosine kinase Bruton (ibrutinib)
  - Risques infectieux plutôt en relation avec autres immunosuppresseurs, neutropénie
  - Cas isole de leucoencéphalite multifocale progressive (PML)
- **Inhibiteurs phosphatidylinositol-3-kinase (idelalisib)**
  - augmentation risque infectieux
  - Prophylaxie anti-PCP et CMV (préemptif ou prophylaxie)
- Inhibiteurs protéine anti-apoptotique Bcl-2 (venetoclax)
  - Pas d'augmentation du risque infectieux
- **Inhibiteurs kinase Janus (JAKs) (ruxolitinib)**
  - Augmentation significatif du risque infectieux (bactéries, virus, champignons)
  - Screening et prophylaxie HBV et TBc
  - Prophylaxie anti-PCP et HSV si stéroïdes
- **Inhibiteurs mTOR (sirolimus)**
  - Augmentation risque infectieux global
  - Screening et prophylaxie HBV et TBc
  - Prophylaxie anti-PCP et HSV si stéroïdes

CMI **2018**;24:S53

Traitements biologiques ciblant récepteurs surface cellulaire et voies signalisation

Agents	Targeted molecule or pathway	Currently approved indications
Bevacizumab, panitumumab, aflibercept	VEGF-A/B, PlGF	CRC, breast cancer, NSCLC, RCC, ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer, cervical cancer
Ramucirumab, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, regorafenib vandetanib, cabozantinib	VEGFR-2, tyrosine kinase domain of VEGFR and other angiogenic pathways	CRC, gastric cancer, NSCLC, RCC, HCC, GIST, pancreatic neuroendocrine tumour, thyroid cancer, soft tissue sarcoma
Cetuximab, panitumumab	EGFR/HER1	*RAS* wild-type CRC, HNSCC
Trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab	ErbB2/HER2	HER2-positive breast cancer, HER2-positive gastric cancer
Erlotinib, gefitinib, afatinib, neratinib, lapatinib, osimertinib	Tyrosine kinase domains of EGFR/HER1, ErbB2/HER2 and other ErbB family members	NSCLC, pancreatic cancer

Indications:

- Tumeurs solides (estomac, ovaire, pancréas, poumon, sein …)

Risques :

- augmentation risque d'infections bactériennes lié aux neutropénies
- pas de prophylaxies

CMI **2018**;24:S41

Traitements biologiques ciblant l'adhésion cellulaire, inhibiteurs checkpoint immunitaire et du protéasome

Agent	Pathway affected	Current indications
Ipilimumab, tremelimumab	CTLA-4	Melanoma
Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	PD-1 or PD-L1	Melanoma, NSCLC, HNSCC, Hodgkin lymphoma, urothelial carcinoma, bladder carcinoma, metastatic RCC, tumour with microsatellite instability
Alefacept	LFA-3/CD2 interaction	Plaque psoriasis (currently withdrawn)
Natalizumab, vedolizumab, efalizumab	α4β1, α4β7 and αLβ2 (CD11a subunit) integrins	MS, Crohn disease, plaque psoriasis (currently withdrawn)
Fingolimod	Sphingosine-1-phosphate receptor	Relapsing-remitting MS
Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	Ubiquitin proteasome pathway	MM, relapsed or refractory mantle-cell lymphoma

Indications:

- Mélanome, tumeurs urinaires
- Psoriasis
- Crohn
- Sclérose en plaques

CMI **2018**;24:S95

Traitements biologiques ciblant l'adhésion cellulaire, inhibiteurs checkpoint immunitaire et du protéasome

- Anti –CTLA-4 (ipilimumab) et anti- PD-1 / PD-L1 (nivolumab)
  - Risque infectieux liés à l'association avec stéroïdes/ anti-TNF
  - Prophylaxie anti-PCP, screening et prophylaxie HBV et TBc
- Anti-LFA-3/CD2 (alefacept)
  - Pas de risque infectieux documenté
- **Anti- α intégrines (natalizumab)**
  - Forte augmentation du risque de leucoencéphalite multifocale progressive (PML)
  - Screening anticorps anti-JC virus, si négatif a répéter tous les 6 mois
- Anti-récepteur sphingosine 1-phosphate (fingolimod)
  - Lymphopénie profonde et prolongée
  - Augmentation faible du risque d'infection HSV et VZV
  - Si association stéroïdes: prophylaxie valacyclovir et vaccination anti-VZV / HZV
- **Anti-protéasome (bortezomib)**
  - Augmentation risque d'infections respiratoires et HZV
  - Prophylaxie valaciclovir si VZV positif, vaccination anti-VZV/ HZV, vaccination influenzae et pneumocoque

CMI **2018**;24:S95

Hépatites

Viral agent	Biologic agents	Prevention recommendations
Hepatitis B virus	**High-risk**[a]: TNFα-targeted agents, CD20-directed agents, alemtuzumab **Moderate-risk**: Etanercept, abatacept, ustekinumab, α4-integrins targeted agents, mogalizumab, bortezomib, imatinib, nilotinib **Case descriptions**: Tocilizumab, everolimus	Serologic evaluation before introduction. Pre-emptive therapy for those HBsAg positive with low HBV-DNA and high or moderate risk of reactivation and those with occult infection and high-risk of reactivation*. Measure HBV DNA viral load before antiviral introduction. Periodic liver and serologic tests while and after therapy.
Hepatitis C virus	**Case descriptions**: Rituximab, TNFα targeted agents (especially etanercept)	HCV antibodies before introduction.

Exp Rev Anti-Infect Ther **2018**;16:781

Virus de la famille *Herpesviridae*

Viral agent	Biologic agents	Prevention recommendations
Cytomegalovirus	**High-risk**: Alemtuzumab, idelalisib, dasatinib[+] **Case descriptions**: rituximab, gefitinib, TNFα-targeted agents, bortezomib.	Serologic evaluation before introduction. In high-risk patients periodic evaluation of viremia or antigenemia to determine pre-emptive therapy.
Varicella zoster virus	**High-risk**: Tofacitinib, TNFα-targeted agents (especially certolizumab), rituximab, bortezomib.	Serologic evaluation before introduction. VZV vaccination before introduction. Prophylaxis in bortezomib-based regimens.
Herpes simplex virus	**High-risk**: Bortezomib **Case descriptions**: Rituximab, TNFα-targeted agents	Serologic evaluation before introduction. Prophylaxis in bortezomib-based regimens.
Epstein Barr virus	**High-risk**: mTOR inhibitors	Serologic evaluation before introduction.

Exp Rev Anti-Infect Ther **2018**;16:781

Merci pour votre attention