

# Traitement immunosuppresseur/modulateur: vade mecum pour le médecin de premier recours



REMEDIATION formation continue 9.5.2019  
FORUM Genève

Prof. Jörg Seebach, chef de service,  
immunologie et allergologie, HUG

## Généralités

Histoire  
Quels molécules  
Indications  
Effets secondaires  
Contre-indications

## Aspects pratiques

Prévention infectieuse  
Suivi laboratoire  
Grossesse  
Ostéoprophylaxie  
Contrôle ophtalmologique  
Contrôle dermatologique



Edward Calvin  
Kendall  
(1896 - 1972)



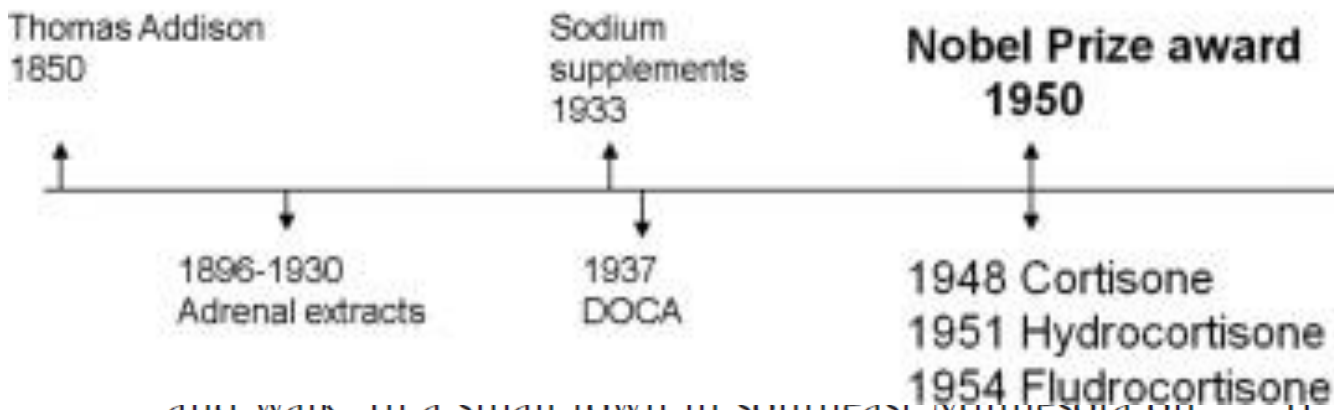
Tadeus Reichstein  
(1897 - 1996)



Philip Showalter  
Hench  
(1896 - 1965)

# Citation Classic

Fig:



and walk. In a small town in southeast Minnesota on the morning of September 21, 1948, a similar miracle began to unfold. A 29-year-old woman was hospitalized at the Mayo Clinic (Rochester, MN) for severe rheumatoid arthritis that caused debilitating joint im-

It evolved, as scientists had steroids that attitudes without ing Compound





# #ThisDayIn**HISTORY**



## 1954

The Boston transplantation, performed at Brigham Hospital was executed by Joseph Murray, J. Hartwell Harrison, John P. Merrill and others. For this and later work, Dr. Murray received the Nobel Prize for Medicine in 1990.



# **Dyséquilibre du système immunitaire**

**Auto-immunité**

**Rejet de greffe**

**Allergie**

**Déficit immunitaire**

**Infection**

**Tumeur**

**Dysimmunité**

```
graph TD; A[Dysimmunité] --> B[Autoimmunité]; A --> C[Déficiência immunitaire]; B --> D[Tumeurs]; B --> C; C --> E[Immunosuppression]; C --> F[Paranéoplasie]; E --> D; E --> F;
```

**Autoimmunité**

**Tumeurs**

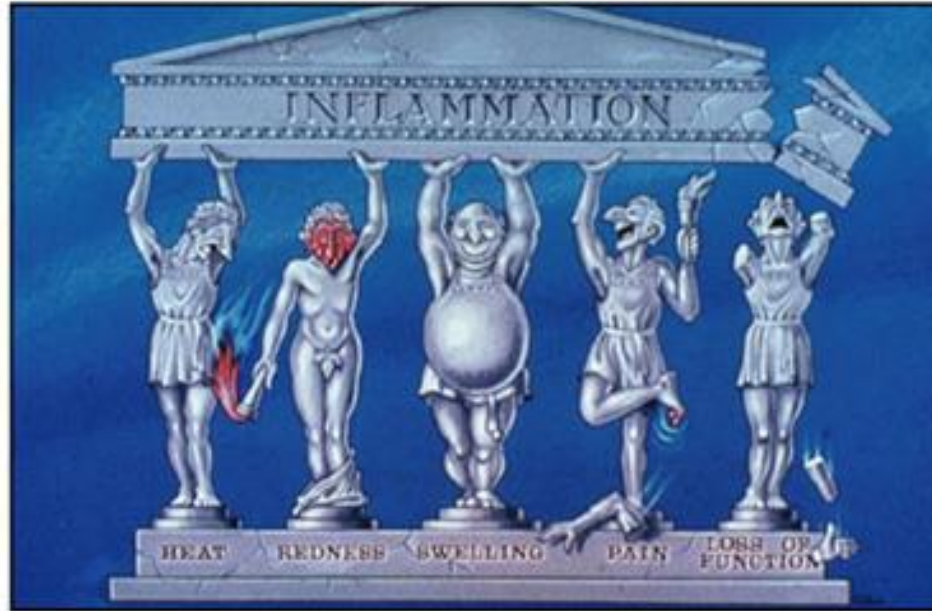
**Déficiência  
immunitaire**

**Immunosuppression**

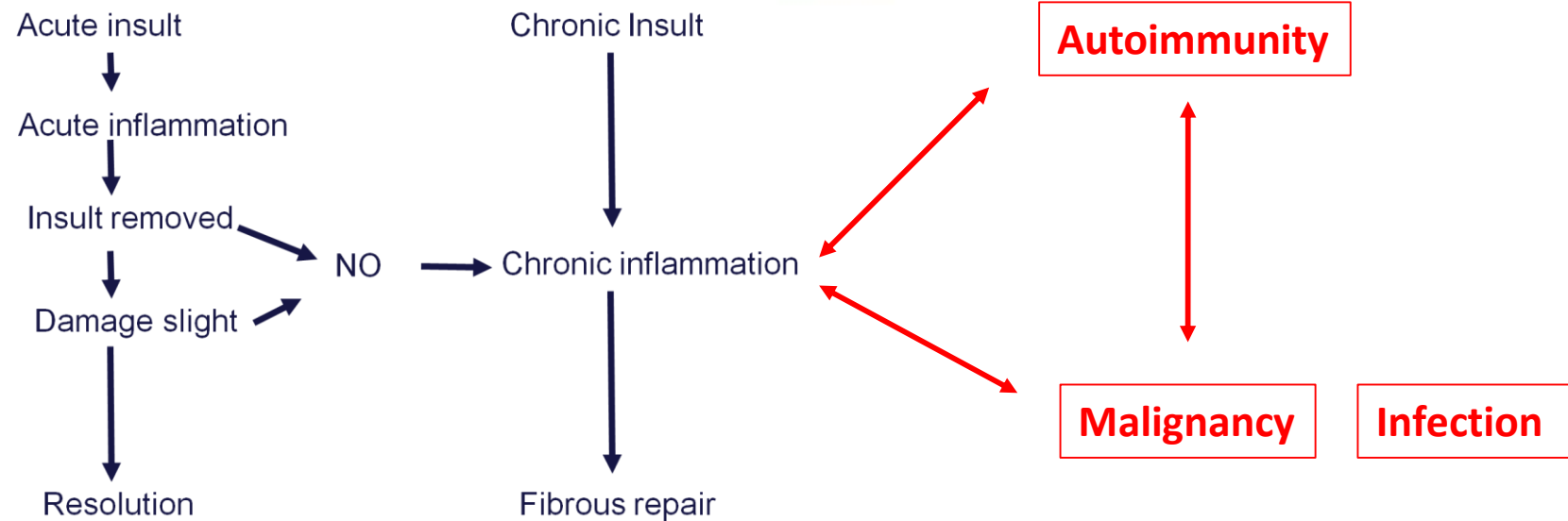
**Paranéoplasie**



# THE FIVE CARDINAL SIGNS OF INFLAMMATION

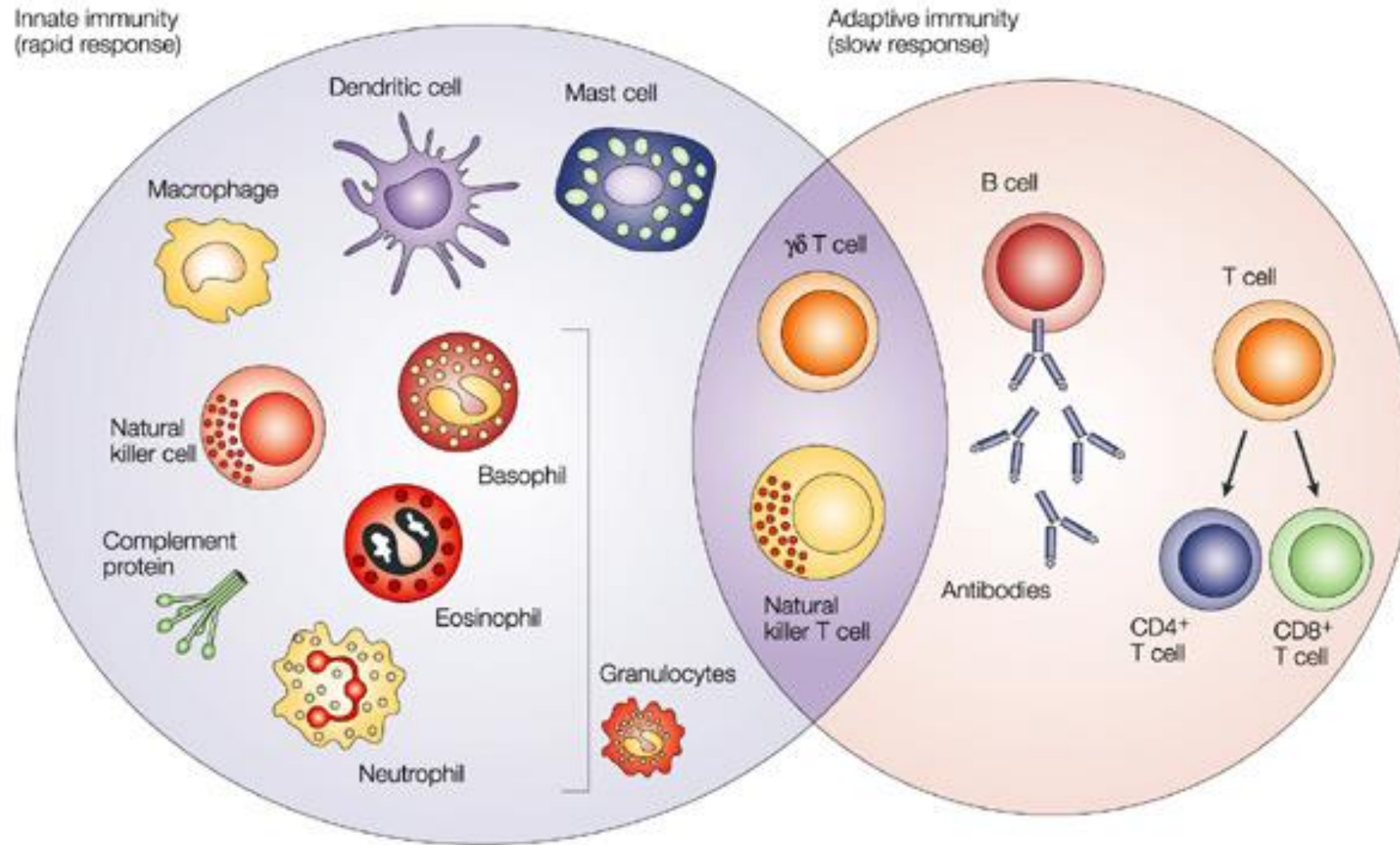


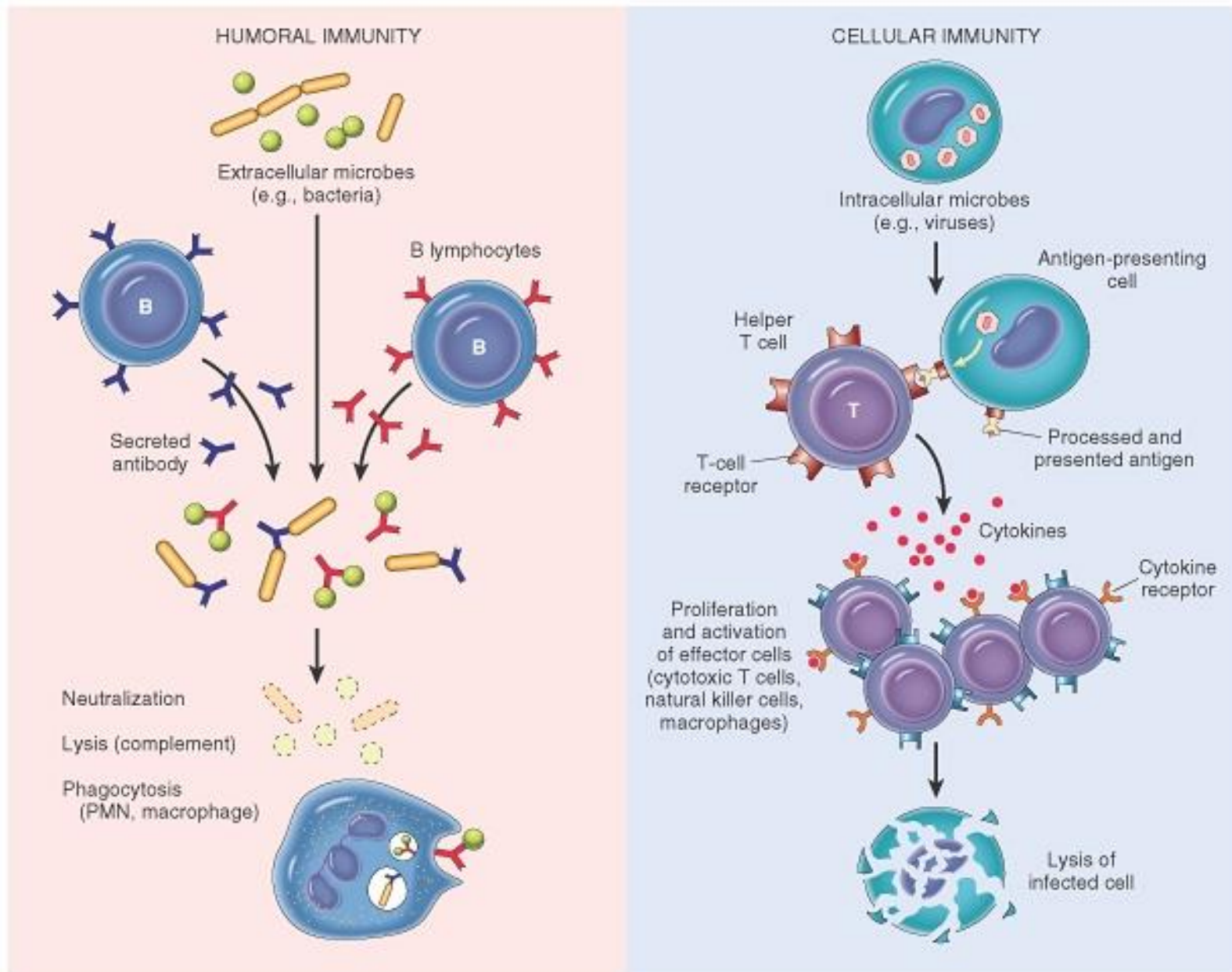
Nature Reviews | Immunology



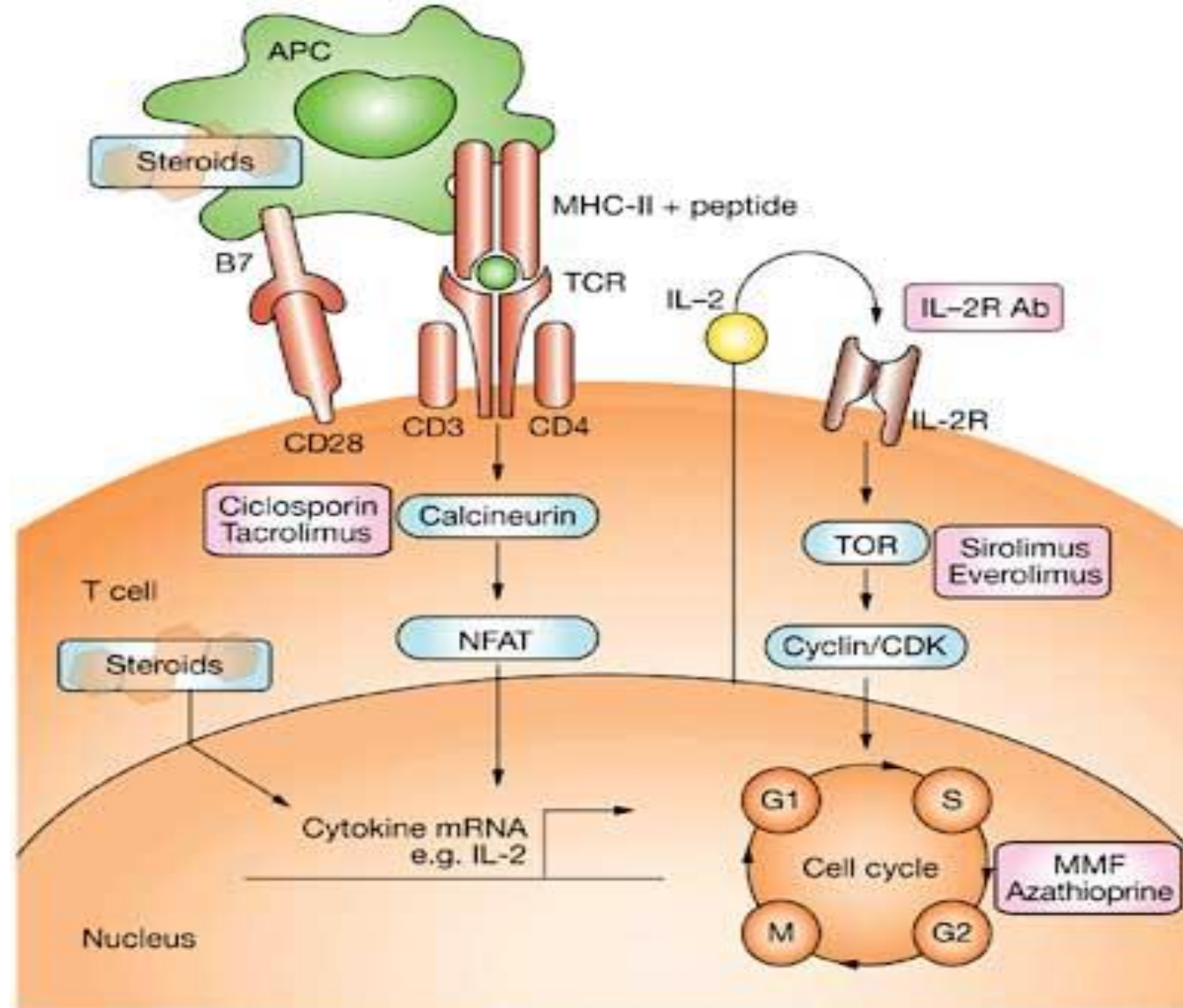


# Qui sont les acteurs principaux?





# Immunosupresseurs



## Article types

[Clinical Trial](#)[Review](#)[Customize ...](#)

## Text availability

[Abstract](#)[Free full text](#)[Full text](#)

## Publication dates

[5 years](#)[10 years](#)[Custom range...](#)

## Species

[Humans](#)[Other Animals](#)[Clear all](#)[Show additional filters](#)Format: Summary ☐ Sort by: Publication Date ☐ Per page: 20 ☐Send to ☐Filters: [Manage Filters](#)

## Search results

Items: 1 to 20 of 72840

&lt;&lt; First &lt; Prev Page 1 of 3642 Next &gt; Last &gt;&gt;

Sort by:

[Best match](#)[Most recent](#)

- ☐ [Denosumab effects on serum levels of the bone morphogenetic proteins antagonist noggin in patients with transfusion-dependent thalassemia and osteoporosis.](#)  
Voskaridou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Christoulas D, Sonnleitner L, Papaefstathiou A, Dimopoulou M, Missbichler A, Kanellias N, Repa K, Papatheodorou A, Peppas M, Hawa G, Terpos E.  
Hematology. 2019 Dec;24(1):318-324. doi: 10.1080/16078454.2019.1570617.  
PMID: 30665323  
[Similar articles](#)
- ☐ [Plasma fibrinogen level as possible prognostic biomarker in diffuse large B-cell lymphoma.](#)  
Shehata AMF, Aldesoky AI, Gohar SF.  
Hematology. 2019 Dec;24(1):103-107. doi: 10.1080/10245332.2018.1519932. Epub 2018 Sep 10.  
PMID: 30198830  
[Similar articles](#)
- ☐ [Efficacy and tolerability of rituximab and reduced-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy for elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma.](#)  
Kayamori K, Shono K, Onoda M, Yokota A.  
Hematology. 2019 Dec;24(1):52-59. doi: 10.1080/10245332.2018.1509461. Epub 2018 Aug 11.  
PMID: 30101679  
[Similar articles](#)

## Results by year

[Download CSV](#)

## Titles with your search terms

Neutralizing **Monoclonal Antibodies** as Promising **Therapeutics** against **Viruses**. 2018]Development of Novel DNA-Encoded PCSK9 **Monoclonal Antibodies** as Lipic [Mol Ther. 2019]Mouse **Monoclonal Antibodies** Against Progranulin (PGRN/GEF [Methods Mol Biol. 2018][See more...](#)

## Find related data



## Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

THE manufacture of predefined specific antibodies by means of permanent tissue culture cell lines is of general interest. There are at present a considerable number of permanent cultures of myeloma cells<sup>1,2</sup> and screening procedures have been used to reveal antibody activity in some of them. This, however, is not a satisfactory source of monoclonal antibodies of predefined specificity. We describe here the derivation of a number of tissue culture cell lines which secrete anti-sheep red blood cell (SRBC) antibodies. The cell lines are made by fusion of a mouse myeloma and mouse spleen cells from an immunised donor. To understand the expression and interactions of the Ig chains from the parental lines, fusion experiments between two known mouse myeloma lines were carried out.

The cells used in this study are all of BALB/c origin and the hybrid clones can be injected into BALB/c mice to produce solid tumours and serum having anti-SRBC activity. It is possible to hybridise antibody-producing cells from different origins<sup>4,5</sup>. Such cells can be grown *in vitro* in massive cultures to provide specific antibody. Such cultures could be valuable for medical and industrial use.

G. KÖHLER  
C. MILSTEIN

MRC Laboratory of Molecular Biology,  
Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK



## Man-made antibodies

Greg Winter & César Milstein

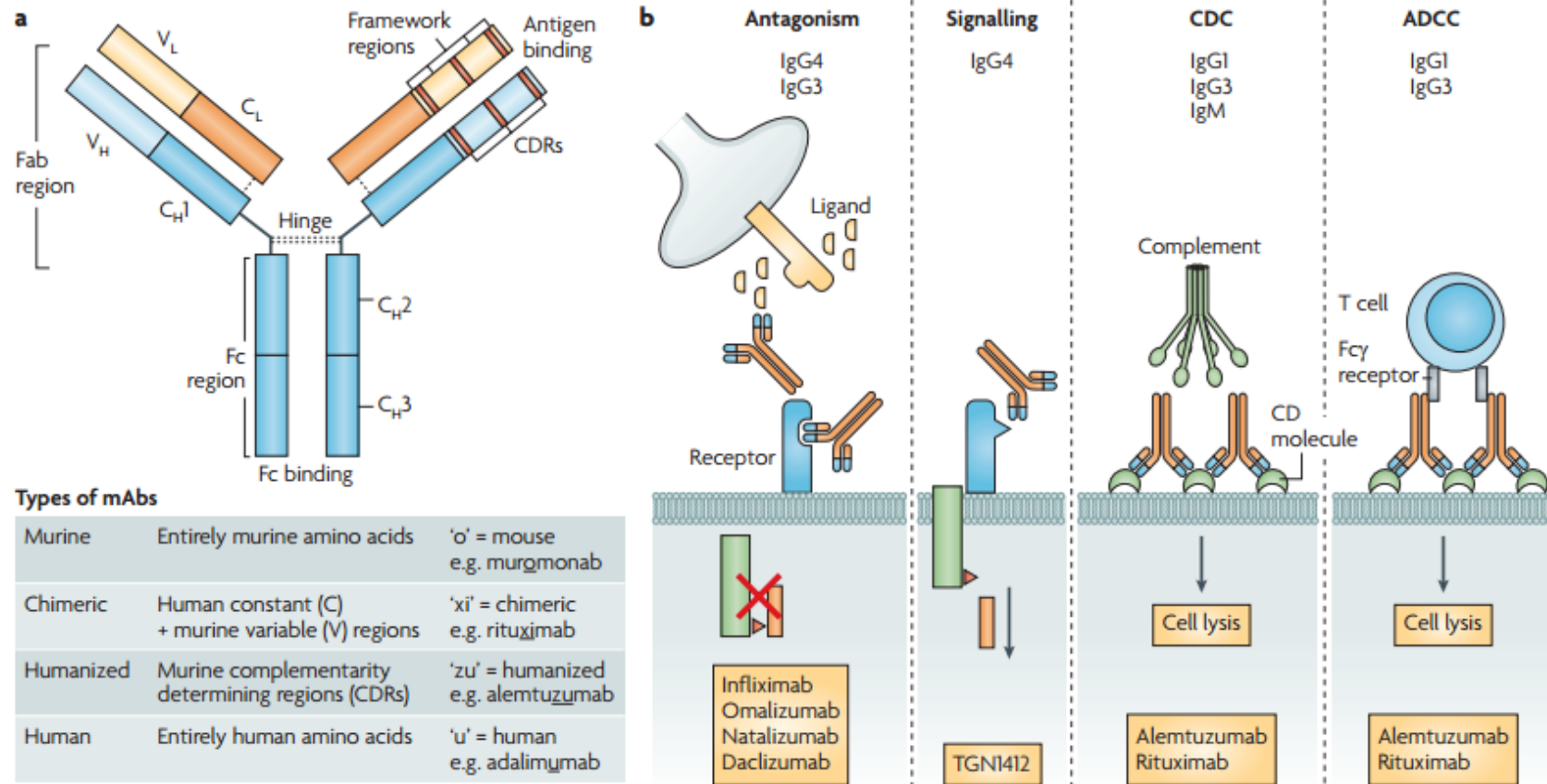
Monoclonal antibodies can now be genetically engineered and endowed with new properties. In the future, gene technology could enable antigen-binding fragments to be made by exploiting repertoires of variable domain genes derived from immunized animals and expressed in bacteria. How readily can this approach be extended to production of '*in vitro*' repertoires of variable domain genes, and obviate the immunization of animals?

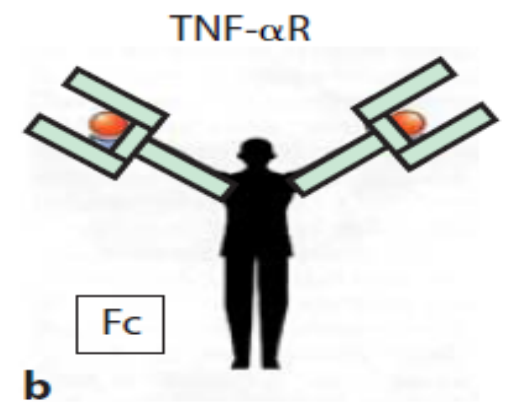
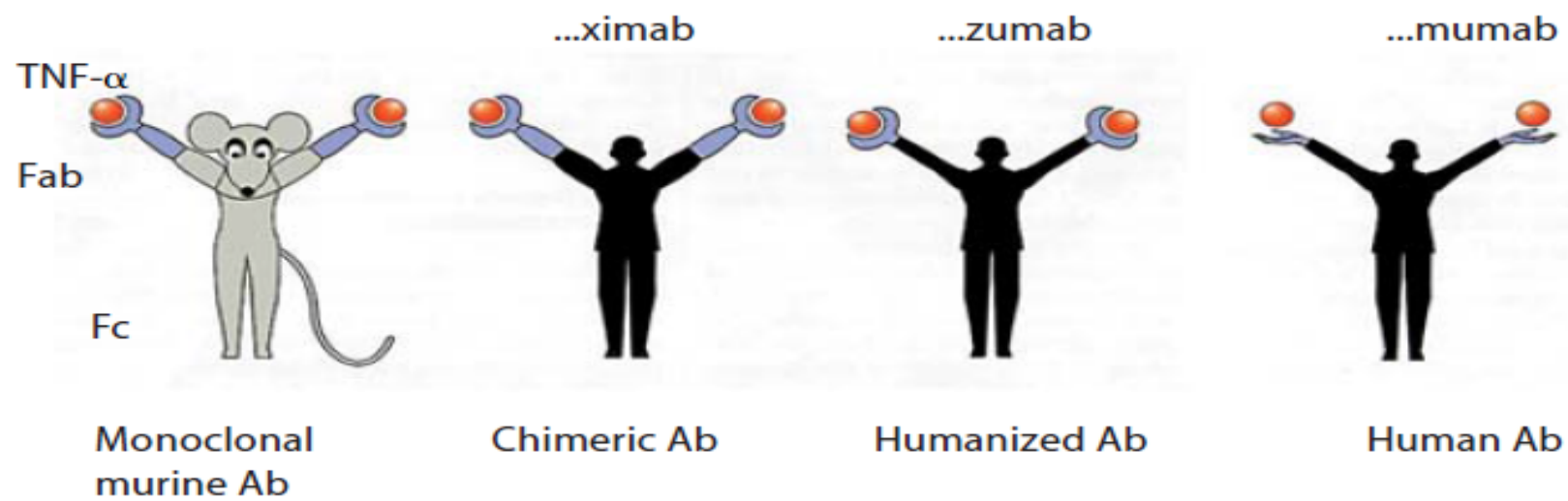
As Ehrlich wrote 90 years ago<sup>84</sup>, '... we have already caught a distinct glimpse of the land which we hope, nay, which we expect, will yield rich treasures for biology and therapeutics'. We see a jungle of technologies, old and new, stimulating each other: in the immediate future, most of them start with immunized animals. □

Greg Winter and César Milstein are in the MRC Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK.

# Monoclonal antibodies: mechanisms of action

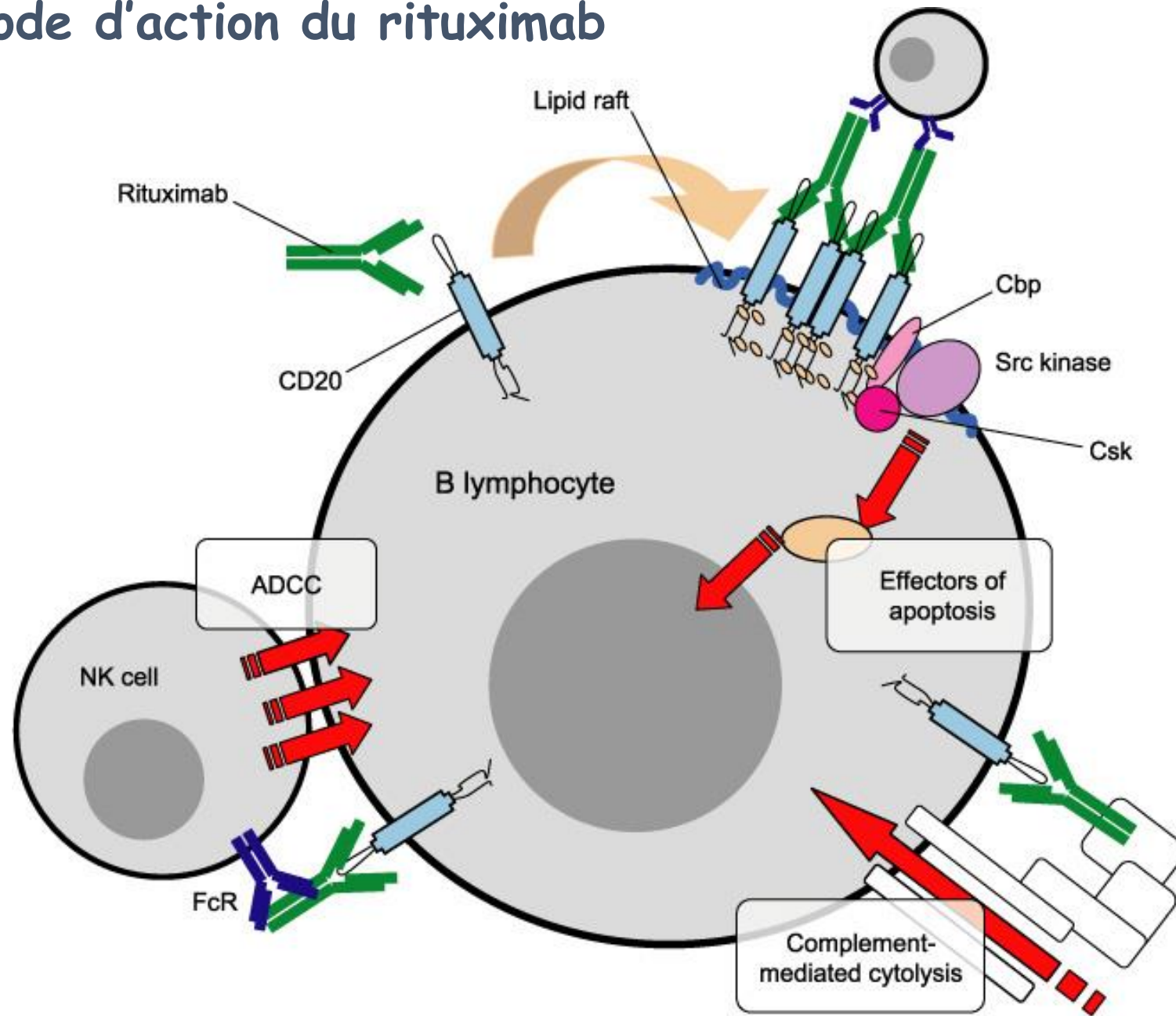
## REVIEWS





**a** Development and non-human components of therapeutic antibodies

# Mode d'action du rituximab





# Liste des immunosuppresseurs et des pathologies

| Nom générique       | Dénomination commerciale           | Pathologies (liste non exhaustive)                                                          |
|---------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adalimumab          | Humira                             | Polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire intestinale                                  |
| Azathioprine        | Imurek                             | Transplantation d'organe solide, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire intestinale |
| Ciclosporine        | Sandimmun                          | Transplantation d'organe solide                                                             |
| Etanercept          | Enbrel                             | Polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire intestinale                                  |
| Fingolimod          | Gilenya                            | Sclérose en plaques                                                                         |
| Infliximab          | Remicade                           | Polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire intestinale                                  |
| Interféron- $\beta$ | Betaferon, Rebif                   | Sclérose en plaques                                                                         |
| Léflunomide         | Aarava                             | Polyarthrite rhumatoïde                                                                     |
| 6-Mercaptopurine    | Puri-Nethol                        | Leucémie, lymphome, maladie inflammatoire intestinale                                       |
| Mésalazine          | Asacol, Asazine, Pentasa, Salofalk | Maladie inflammatoire intestinale                                                           |
| Méthotrexate        |                                    | Polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire intestinale                                  |
| Mycophénolate       | Cellcept                           | Transplantation d'organe solide                                                             |
| Nataluzimab         | Tysabri                            | Sclérose en plaques                                                                         |
| Rituximab           | MabThera                           | Polyarthrite rhumatoïde, lymphome                                                           |
| Sirolimus           | Rapamune                           | Transplantation d'organe solide                                                             |
| Sulfasalazine       | Salazopyrin                        | Maladie inflammatoire intestinale                                                           |
| Tacrolimus          | Advagraf, Prograf                  | Transplantation d'organe solide                                                             |

**...et les corticostéroïdes !!**

### Diagnosics

- **Maladie de Wegener probable (DD maladie de Behçet) diagnostiquée en 12/2009 avec :**
  - Antécédents d'uvéites en 1991 et 1992 associées avec des céphalées fronto-occipitales et une sinusite.
  - Uvéite antérieure de l'œil D traité par corticostéroïdes topiques en 2008.
  - Neurorétinite et panuvéite bilatérale (12/2009) avec yeux rouges, myodésopsies et vision légèrement floue, diplopie sur parésie du nerf VI G, cellulite palpébrale prédominant a G, céphalées a point de départ orbitaire G.
  - Méningite lymphocytaire (LCR de 12/2009 : 23 GB, 98% lymphocytes) asymptomatique.
  - Syndrome inflammatoire avec c-ANCA a 1/640 sans spécificité, normalise sous traitement, HLAB 51 positif, HLAB 27 négatif, bilan infectiologie large négatif.
  - Infiltration de la graisse rétrobulbaire G avec extension palpébrale et temporale, deux petites masses compatibles avec des pseudotumeurs (IRM cérébrale 12/2009)
  - Biopsie chirurgicale des tissus mous de l'orbite latérale G normale (déjà sous traitement).
  - Absence d'atteinte pulmonaire, rénale, rhinoscopie antérieure sans particularité en 2009.
  - 12 récurrences d'uvéites entre 6/2010 et 6/2016 traitées par l'augmentation passagère de la Prednisone, souvent déclenchée par des épisodes de stress au travail, la dernière en 5/2017
- Traitements :
  - SoluMedrol 500 mg/j 12.-14.12.2009; Endoxan 1200 mg iv, 6 cures entre 12/2009 et 05/2010, Imurek 04/2010, Cell-Sept depuis 10/2010 en raison des rechutes, arrête en 8/2014.
  - Prednisone arrêtée depuis le 31.10.2015 (12.2009-10.2015). Reprise de la Prednisone en 6/2016 en raison d'une rechute sous forme d'uvéite de l'œil G à raison de 50mg/j avec bonne efficacité, 4-5mg/j en 2017, sevrage avec arrêt en 11/2018.
- Complications des traitements :
  - Ostéonécrose cortico-induite de la tête fémorale des deux côtes, avec fractures et affaissement de la tête fémorale G, diagnostiquée en 07/2010, PTH G en 07/2011 et PTH D en 09/2011.
  - Acné cortisonique, Pityriasis versicolor.
  - Ostéopénie (minéralométrie 1/2010), traitée par Fosamax. Nouvelle minéralométrie en 7/2016 avec amélioration des valeurs de T-Score.



# EFFETS SECONDAIRES

**A**drénal suppression

**B**one ostéoporosis

**C**ataract / Glaucoma

**D**iabète

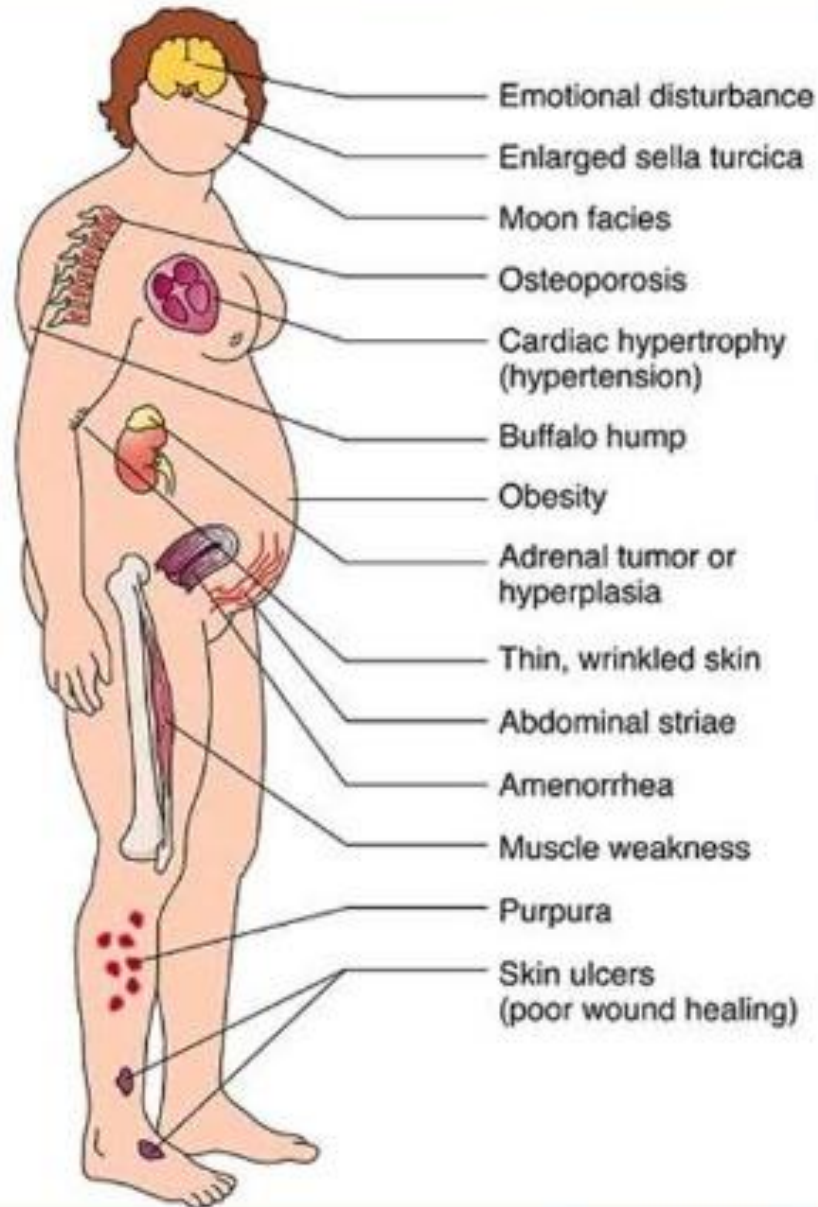
**E**motion

**F**luid rétention

**G**ain weight

**H**ypertension

**I**nfection



# Cortison

**Tableau 1.** Effets secondaires importants des glucocorticoïdes

| Système affecté                  | Effets secondaires                                                                                |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cardiovasculaire et électrolytes | Rétention hydrosodée, œdèmes, hypertension, hypokaliémie                                          |
| Endocrinien                      | Hyperglycémie, diabète, insuffisance cortico-surrénalienne secondaire                             |
| Immunitaire                      | Susceptibilité augmentée aux infections comme l'hépatite B, la tuberculose, Pneumocystis jiroveci |
| Musculo-squelettique             | Ostéoporose, nécrose osseuse aseptique, myopathie cortisonique                                    |
| Peau                             | Hirsutisme, atrophie cutanée avec ecchymoses                                                      |
| Gastro-intestinal                | Risque augmenté d'ulcère, si combiné avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens                 |
| Œil                              | Cataracte et glaucome                                                                             |
| Psychiatrique                    | Psychose, troubles de l'humeur, dépression                                                        |

S. Viatte G. Waeber P. Vollenweider  
 Rev Med Suisse 2007; volume 3.  
 32646

### Début précoce, difficilement évitable

- Labilité émotionnelle
- Prise pondérale
- Augmentation de l'appétit
- Insomnie

### Fréquence augmentée chez les patients à risque ou en raison d'un autre traitement concomitant

- Diabète sucré
- Ulcère gastro-intestinal
- Hypertension
- Acné

### Associés à des doses élevées

- Aspect «cushingoïde»
- Ostéonécrose
- Retard de cicatrisation
- Susceptibilité accrue aux infections
- Myopathie

### Retardés, insidieux, probablement en lien avec la durée de traitement

- Athérosclérose
- Ostéoporose
- Cataracte
- Atrophie cutanée
- Stéatose hépatique

### Rares et peu prévisibles

- Glaucome
- *Pseudotumor cerebri*
- Pancréatite
- Psychose

## IMPLICATIONS PRATIQUES

> L'indication de toute corticothérapie devrait être réévaluée à chaque consultation

> La décision d'arrêt de la corticothérapie et les modalités de sevrage se basent avant tout sur les risques de réactivation de la maladie traitée

> L'insuffisance surrénalienne, bien que possible, reste une complication relativement rare du sevrage de la corticothérapie (incidence entre 0,015 et 0,1%)

> Une corticothérapie de longue durée doit prévoir un suivi clinique et biologique rapproché, ainsi que la mise en place de mesures de prévention des complications osseuses, métaboliques, cutanées et psychologiques

Sheila Ardigo, Ulrich Vischer, Stéphane Genevay  
Rev Med Suisse 2008; volume 4. 2374-2381



# Effets indésirable

| Type of reaction           | Mnemonic  | Features                                                                                                                                                                       | Examples                                                                                                                                                                                                                                | Management                                                                                                                     |
|----------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A: Dose-related</b>     | Augmented | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Common</li> <li>• Related to a pharmacological action of the drug</li> <li>• Predictable</li> <li>• Low mortality</li> </ul>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxic effects:<br/>Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs</li> <li>• Side effects:<br/>Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce dose or withhold</li> <li>• Consider effects of concomitant therapy</li> </ul> |
| <b>B: Non-dose-related</b> | Bizarre   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uncommon</li> <li>• Not related to a pharmacological action of the drug</li> <li>• Unpredictable</li> <li>• High mortality</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunological reactions:<br/>Penicillin hypersensitivity</li> <li>• Idiosyncratic reactions:<br/>Acute porphyria<br/>Malignant hyperthermia<br/>Pseudoallergy (eg, ampicillin rash)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold and avoid in future</li> </ul>                                               |

## Table 2. Selected Herbs with Serious Potential for Drug Interactions

| Herbs                                                                                                                                            | Drugs                                                                                                                                             | Interactions                                                        | Frequency of interactions                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Hypericum perforatum</i> (St. John's wort) herba                                                                                              | Indinavir, theophylline, cyclosporin, azathioprine, phenprocoumon, warfarin, digoxin (estrogens theoretically)                                    | Reduces serum levels of these drugs by increasing hepatic clearance | Unknown overall but there are several published case reports regarding most of these drugs |
| <i>Ephedra sinica</i> (ma huang) ramulus                                                                                                         | MAOIs                                                                                                                                             | Hypertension and other symptoms                                     | 1                                                                                          |
| <i>Atropa belladonna</i> (belladonna) folium or radix<br><i>Datura stramonium</i> (datura) folium<br><i>Hyoscyamus niger</i> (henbane) folium    | Anticholinergic drugs (amantadine, rimantadine, phenothiazine antipsychotics, scopolamine, quinidine, first-generation tricyclic antidepressants) | Synergistic anticholinergic effects                                 | 1                                                                                          |
| Hypoglycemic herbs ( <i>Panax ginseng</i> [Asian ginseng],<br> | Oral hypoglycemics, insulin                                                                                                                       | Increased potency with potentially life-threatening hypoglycemia    | 1                                                                                          |



**Mille-pertuis réduit l'effet du cyclosporine; jus de pamplemousse augmente l'effet!**

# Risque infectieux selon le type d'immunosuppression

|                                         | Risque infectieux                                                                                                      | Type d'infection                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Transplantés d'organe</b>            | Premier mois post-transplantation: risque lié à la chirurgie/aux soins intensifs                                       | Pneumonie associée au ventilateur ( <i>Pseudomonas</i> , entérobactéries), infection de cathéter, infection du site chirurgical, candidose invasive                    |
|                                         | Première année post-transplantation: période d'immunosuppression maximale                                              | Infections virales (cytomégalovirus, BK virus, réactivation HCV), infections fongiques ( <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis</i> )                                    |
|                                         | Dès la première année post-transplantation: traitement immunosuppresseur à vie                                         | Infections communautaires (pneumonie, infection urinaire), infections à virus respiratoires (influenza, RSV), zona, infections opportunistes en cas de rejet chronique |
| <b>Transplantés de cellules souches</b> | Premier mois post-transplantation: risque lié à la chimiothérapie                                                      | Infections bactériennes (bactéries à Gram positifs, entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> ), infections fongiques ( <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> )                |
|                                         | Première année post-transplantation: période d'immunosuppression maximale. Traitement immunosuppresseur en cas de GVHD | Infections virales (cytomégalovirus, adénovirus, HSV, BK virus), infections fongiques ( <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis</i> )                                     |
|                                         | Dès la première année post-transplantation: immunosuppression non significative > 2 ans                                |                                                                                                                                                                        |
| <b>Oncologiques</b>                     | Après une chimiothérapie ou radiothérapie récente (en particulier si neutropénie, anémie)                              | Infections bactériennes (bactéries à Gram positifs, entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> ), infections virales (HSV)                                                    |
| <b>Splénectomisés</b>                   | Culmine les deux premières années, mais persiste avec les années post-splénectomie                                     | Pneumocoque, <i>Haemophilus influenzae</i> , méningocoque, <i>Capnocytophaga canimorsus</i>                                                                            |
| <b>Sous anti-TNF</b>                    | Pendant le traitement et jusqu'à un mois suivant l'arrêt des anti-TNF                                                  | Tuberculose, infection cutanée (cellulite, zona)                                                                                                                       |

GVHD : graft versus host disease ; HCV : hepatitis C virus ; HSV : herpes simplex virus ; RSV : respiratory syncytial virus ; TNF : tumor necrosis factor





# Principales préoccupations lors de la vaccination d'un immunosupprimé

- Est-ce dangereux? **NON**
  - réserve pour les vaccins vivants
  - exceptionnellement effet secondaire grave
- Est-ce utile? **OUI**
  - mais efficacité peut être limitée

# Quels vaccins chez nos patients immunosupprimés?

## **Pour l'instant:**

- Eviter les vaccins vivants (sauf cas particulier)
- Rappel diphtérie, tétanos tous les 10 ans
- Vaccination annuelle contre la grippe
- Vaccination contre le pneumocoque tous les 5 ans OU sérologie pneumocoque et vaccin si pas immun; (sérologies de suivi à 4 semaines du vaccin puis annuelles)
- Vaccinations supplémentaires selon le risque d'exposition (voyages, profession...): HAV, HBV, polio inactivée, HPV, méningocoque, encéphalite à tique (FSME), etc.
- Vaccinations de rattrapage selon les besoins

**Dans le futur,** peut-être certains vaccins vivants comme le VZV...

**Tableau 2.** Emploi des traitements de fond durant la grossesse et l'allaitement

|                    | Risque fœtal                                                                        | Grossesse                        | Allaitement                           |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Prednisone         | Fente palatine, insuffisance surrénalienne, petit poids, mort in utero si > 20 mg/j | Oui<br>prudence si doses élevées | Oui<br>prudence si doses élevées      |
| Hydroxychloroquine | Anomalie œil et oreille avec chloroquine                                            | Oui<br>faibles doses             | Oui<br>faibles doses                  |
| Sulfasalazine      | Donner supplément en folate                                                         | Oui                              | Oui<br>éviter doses élevées (> 2 g/j) |
| Méthotrexate       | Anomalie faciale et squelettique                                                    | Non                              | Non                                   |
| Léflunomide        | Anomalie congénitale                                                                | Non                              | Non                                   |
| Azathioprine       | Aucun défini                                                                        | Oui<br>prudence si doses élevées | Prudence<br>données contradictoires   |
| Ciclosporine A     | Retard de croissance                                                                | Prudence<br>données limitées     | Non                                   |
| Anti-TNF $\alpha$  | ?                                                                                   | Non                              | Non                                   |





## En résumé

---

- Les traitements immunosuppresseurs se trouvent de plus en plus souvent chez les nos patients
- Associés à des infections / tumeurs
- Effets indésirable et interactions importants
- Préventions / anticipations des problèmes

**Merci pour votre  
attention**