

Risques infectieux des nouveaux biologiques immunosuppresseurs : quelles prophylaxies et quand ?

Drs LAURENCE ROCHAT STETTLER^a, AUDE NGUYEN^b, Prs ORIOL MANUEL^a et CHRISTIAN VAN DELDEN^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 724-30

Les traitements biologiques sont une révolution dans la prise en charge de nombreuses pathologies et leur développement, marqué par la mise sur le marché de nombreux nouveaux biologiques, met au défi les praticiens dans l'évaluation du risque de complications infectieuses. Une évaluation rigoureuse est requise avec l'introduction de prophylaxies, de vaccinations ou d'un suivi clinique spécifique.

Infectious risks of new immunosuppressive biologicals: which prophylaxis and when?

Biological treatments are a revolution in the management of many diseases and their development, with the marketing of many new biologics, challenges practitioners in assessing the risk of infectious complications. A rigorous evaluation is required with the introduction of prophylaxis, vaccinations or specific clinical monitoring.

INTRODUCTION

Les infections constituent une cause importante de morbidité et de mortalité des patients sous immunosuppresseurs. Suite à l'arrivée continue sur le marché de nouveaux biologiques immunosuppresseurs, la prévention et la gestion des complications infectieuses associées à ces thérapies sont un défi médical. L'exposition à certains pathogènes, ainsi que l'immunosuppression induite tant par le biologique que par des comorbidités (état nutritionnel, diabète, insuffisance rénale...) sont des paramètres à prendre en compte dans l'évaluation du risque infectieux.¹ De plus, certains biologiques sont régulièrement donnés en combinaison, et l'évaluation du risque infectieux spécifique à chaque molécule reste difficile. On parle alors de «l'état global d'immunosuppression» associé à l'effet cumulatif de chaque médicament. Malheureusement, aucun biomarqueur ne nous permet actuellement d'estimer le risque infectieux d'un patient donné, afin d'individualiser les mesures de prévention.

Cet article a pour objectif de faire le point sur les recommandations en matière de dépistage et de prophylaxie pour plusieurs classes de biologiques. Ces dernières sont tirées des recommandations édictées par le groupe d'études sur les infections chez les patients immunocompromis (ESGICH)

^aService des maladies infectieuses et Centre de transplantation d'organes, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14
laurence.rochat-stettler@chuv.ch | aude.nguyen@hcuge.ch
oriol.manuel@chuv.ch | christian.vandelden@hcuge.ch

affilié à la Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) (**tableau 1**).²

BIOLOGIQUES CIBLANT CONTRÔLE IMMUNITAIRE, ADHÉSION CELLULAIRE, SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE ET PROTÉASOME³

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab)

Les immunoglobulines (IgE) monoclonales ciblant les récepteurs PD-1 et l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) bloquent l'activation des lymphocytes T. Ces traitements ne sont pas susceptibles d'augmenter le risque infectieux en dehors de leur association avec des glucocorticoïdes (GC), des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ou des chimiothérapies cytotoxiques. Dans ces cas, des pneumocystoses et réactivations de tuberculose latente ont été décrites. Les recommandations pour les prophylaxies sont équivalentes à celles qui prévalent lors de l'administration de GC rappelées dans le **tableau 1**.

Inhibiteurs de l'adhésion cellulaire (natalizumab, védolizumab)

Les intégrines jouent un rôle important dans l'adhésion des leucocytes. L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes à travers l'endothélium vers les tissus et inhibe le recrutement de cellules immunitaires. Du fait de l'altération du nombre de cellules immunitaires dans le LCR induit par le natalizumab, le risque d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est fortement majoré. La LEMP est la conséquence de l'infection par le polyomavirus JC (JCV) des oligodendrocytes de la substance blanche. Le risque de LEMP semble négligeable dans le cas d'une sérologie IgG négative pour le JCV. La recherche d'anticorps anti-JCV doit par conséquent être effectuée avant l'initiation du traitement et être répétée tous les 6 mois chez les patients séronégatifs. Il est également recommandé de procéder à une imagerie tous les 6 mois. Aucun cas n'a été décrit chez les patients recevant du védolizumab pour une maladie inflammatoire de l'intestin.

Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (fingolimod)

Le fingolimod induit une diminution soutenue du nombre de lymphocytes T circulants en séquestrant les lymphocytes

TABLEAU 1 Risques infectieux selon les classes de biologiques et mesures préventives

ABL: Abelson; AHAI: anémie hémolytique auto-immune; AJI: arthrite juvénile idiopathique; AJIS: arthrite juvénile idiopathique systémique; Bcl: B-cell Lymphoma 2; BCR: Breakpoint Cluster Region; BPCO: bronchopneumopathie obstructive; CCR: carcinome à cellules rénales; CCR4: CC Chemokine Receptor 4; CETC: carcinome épidermoïde de la tête et du cou; CG/JOG: carcinome gastrique ou jonction oesogastrique; CHC: carcinome hépatocellulaire; CPNPC: cancer bronchique non à petites cellules; CRC: carcinome colorectal; CTLA: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 – antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; CU: carcinome urothélial; EGFR/HER1: Epidermal Growth Factor Receptor – récepteur du facteur de croissance épidermique; FMF: fièvre méditerranéenne familiale; GPA: granulomatose avec polyangéite; GC: glucocorticoïdes; GIST: Gastro Intestinal Stromal Tumour – tumeurs stromales gastro-intestinales; HPN: hémoglobinurie paroxystique nocturne; HSV: *Herpès Simplex Virus* – virus herpès simplex; IgE: immunoglobulines; IL: interleukines; IP: inhibiteurs du protéasome; IRM: imagerie par résonance magnétique; JAK: Janus Kinase; LAGC T: lymphome anaplasique à grandes cellules T; LCM: lymphome à cellules du manteau; LED: lupus érythémateux disséminé; LEMP: leucoencéphalopathie multifocale progressive; LDGCB: lymphome diffus à grandes cellules B; Lhc: lymphome de Hodgkin classique; LLA: leucémie lymphoblastique aiguë; LLC: leucémie lymphoïde chronique; LLTA: leucémie-lymphome T de l'adulte; LMA: leucémie myéloïde aiguë; LMC: leucémie myéloïde chronique; LNH: lymphome non hodgkinien; MM: myélome multiple; mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin; MW: Morbus Waldenström; PD-1: Programmed cell Death-1 – PD-L1: Programmed cell Death-Ligand 1; PR: polyarthrite rhumatoïde; PTI: purpura thrombocytopénique immunologique; RCUH: rectocolite ulcéro-hémorragique; SEP: sclérose en plaques; SHU: syndrome hémolytique et urémique; SLAMF: SLAM Family Member 7; SM: syndrome myélodysplasique; TBC: tuberculose; TSGI: tumeur stromale gastro-intestinale; TOS: transplantation d'organe solide; VGEF: Vascular Endothelial Growth Factor – facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; VPH: virus du papillome humain; VZV: *Varicella Zoster Virus* – virus varicelle-zona.

(P): prophylaxie indiquée; ND: non déterminé.

Vaccination standard selon le calendrier de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP): www.infovac.ch/docs/public/fs/plan-de-vaccination-2019.pdf.

Cibles	Agents	Indications	Risque majoré d'infections (en général)	Risque lié à					Vaccinations	Autres
				HSV/VZV	CMV	VHB	<i>P. jiroveci</i>	TBC		
Glucocorticoïdes										
Récepteur nucléaire/cytoplasmique des CG	Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone, bétaméthasone	<i>Polymyalgia rheumatica</i> , PR, LED, sarcoïdose, vasculite, connectivite, pemphigus, psoriasis, asthme, BPCO, fibrose interstitielle, PTI, AHAI, lymphome, MM, maladie de Crohn, RCUH, TOS	Majoré si GC ≥ 20 mg prednisone/j pendant ≥ 21 j	Oui HSV/VZV (P)	Non	Oui (P)	Oui (P) si GC ≥ 20 mg prednisone/j pendant ≥ 1 mois	Oui	Standard, contre la grippe, le pneumocoque et la varicelle si pas d'antécédents connus de zona (patients ≥ 60 ans)	Dépistage anguillulose si séjour en zone d'endémie et/ou éosinophilie Risque augmenté d'aspergillose si GC ≥ 1,25 mg prednisone/kg/j pendant ≥ 1 mois
Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, inhibiteurs de l'adhésion cellulaire, modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate et les IP										
PD-1 PD-L1	Nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab	Mélanome, CPNPC, CCR, LHC, CETC, CRC, CU, CG/JOG	Majoré si GC ou anti-TNFα	Non	ND	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui	Standard si + GC: cf. vaccinations complémentaires listées sous GC	
CTLA 4	Ipilimumab	Mélanome	Majoré si GC ou anti-TNFα	Non	ND	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui	Standard	Cas décrit de LEMP
LFA-3/CD2	Aléfacept	Psoriasis	Mineur (parfois lymphopénie CD4 transitoire)	Non	ND	Non	Non	Non	Standard	Surveiller les lymphocytes CD4
α intégrines	Natalizumab, védolizumab	SEP, maladie de Crohn, psoriasis	Majeur avec le natalizumab, risque de LEMP	Non	ND	Non	Non	Non	Standard	Recherche d'anticorps anti-JC virus à répéter tous les 6 mois chez patients séronégatifs + IRM cérébrale tous les 6 mois
Sphingosine-1-phosphate	Fingolimod	SEP	Modéré (lymphopénie prolongée avec risque VZV)	Oui HSV/VZV (P) aciclovir si + fingolimod ou GC	ND	Non	Non	Non	Standard, varicelle si pas d'antécédents connus	
Protéasome	Bortézomib, carfilzomib	MM, LCM réfractaire	Majeur (VZV, infections respiratoires)	Oui VZV (P)	ND	Oui (P)	Non (P) si MM + GC à haute dose et durée prolongée	Non	Standard, contre la grippe, le pneumocoque et la varicelle si pas d'antécédents connus	
Molécules solubles immunes – Agents anti-TNFα										
TNFα	Infliximab, étanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab	Maladie inflammatoire de l'intestin, PR, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, AJI, hidradénite suppurative, uvéite, RCUH	Oui (possibles infections sévères, par exemple <i>Listeria</i>)	Oui VZV (P)	Non	Oui (P)	Non (P) si patient âgé, maladie pulmonaire, leuco-lymphopénie, GC	Oui	Pneumocoque, grippe, varicelle si pas d'antécédents connus Vaccins vivants contre-indiqués; commencer le traitement (2)-4 semaines après la vaccination	
Molécules effectrices immunes solubles: IL, IgE et autres										
IL-1	Anakinra, canakinumab, rilonacept	PR, AJIS, FMF	Modéré (patients âgés, diabétiques)	Non	Non	Non	Non	Incertain	Standard	Évaluation du statut immunitaire (sous-population lymphocytaire, Ig, complément)
IL-5	Mépolizumab, reslizumab	Asthme éosinophilique	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	

Cibles	Agents	Indications	Risque majoré d'infections (en général)	Risque lié à					Vaccinations	Autres
				HSV/VZV	CMV	VHB	<i>P. jiroveci</i>	TBC		
IL-6	Tocilizumab, siltuximab	PR, AJI, artérite à cellules géantes	Modéré	Oui VZV (P)	Non	Oui (P)	Non	Oui	Standard	Évaluation du statut immun (sous-population lymphocytaire, Ig, complément)
IL 12/23	Ustékinumab	Psoriasis, maladie de Crohn	Mineur	Non (faible)	Non	Oui (P)	Non	Oui (P)	Standard	
IL 17	Sécukinumab, ixékizumab	Psoriasis, spondylarthrite ankylosante	Mineur (candidose muco-cutanée)	Non	Non	Non	Non	Oui (faible)	Standard	
IgE	Omalizumab	Asthme allergique, urticaire chronique spontanée	Mineur (infections parasitaires, voyage en régions endémiques, migrants)	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	Recherche de parasites (selles), dépistage pour <i>S. stercoralis</i>
C5	Éculizumab	HPN, SHU atypique	Majeur pour les infections à <i>N. meningitidis</i> et <i>N. gonorrhoea</i>	Non	Non	Non	Non	Non	Vaccination contre le méningocoque 2 à 4 semaines avant le traitement (rappel tous les 5 ans) et contre le pneumocoque	Prophylaxie antibiotique (pénicilline V ou ciprofloxacine) pendant 4 semaines minimum (vaccination complète)

Antigènes de surface lymphocytaires et myéloïdes

CD19	Blinatumomab, inébilizumab	LLA	Non	ND	Non	Oui (P)	Oui	Non	Standard	(neutropénie, hypogammaglobulinémie)
CD20	Rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, ocrélizumab	LDGCB, LNH ou lymphome folliculaire, LLC, PR, GPA, SEP, PTI	Modéré (infections respiratoires)	Oui VZV (P) selon traitement concomitant	ND	Oui (P)	Oui (P) si + GC	Oui	Standard (abolition de la réponse vaccinale pendant > 6 mois)	LEMP, entérovirus, VHC
CD52	Alemtuzumab	LLC, SEP	Oui (dose dépendante)	Oui, selon le dosage	Oui, selon le dosage	Oui (P)	Oui (P) selon le dosage	Oui	Standard	VPH annuel, conseils hygiéno-diététiques, toxoplasmose, <i>Listeria</i>
CD22	Épratuzumab, inotuzumab	LLA B réfractaire, LDGBC réfractaire, LNH	Non	Non	Non	ND (P)	Possible (P) si + GC	Non	Standard	
CD30	Brentuximab	LHC, réfractaire, LAGC T	Risque de neutropénie	ND (P)	Oui	Oui (P)	ND (P)	ND	Standard	Risque de LEMP
CD33	Gemtuzumab	LMA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
CD38	Daratumumab	MM réfractaire	Risque de neutropénie	Oui VZV (P)	Non	Possible (P) si + GC	Possible (P) si + GC	ND	Standard, grippe	
CD40	Dacétuzumab	LDGCB, MM, LLC	Risque de neutropénie	Possible	Possible	ND	Possible (P)	ND	Standard	Infections opportunistes: PCP, CMV, fongique, protozoaire
SLAMF (CD319)	Élotuzumab	MM préalablement traité	Oui (lymphopénie)	Oui VZV (P)	Non	ND (P)	Possible (P) si + GC	ND	Standard	
CCR4	Mogalizumab	LLTA réfractaire, lymphome cutané T	Oui (lymphopénie)	ND (P)	Oui	Oui (P)	ND (P)	ND	Standard	

Voies de signalisation intracellulaires

Tyrosine kinase BCR-ABL	Imatinib, dasatinib, nilotinib	LMC, LLA, SM, syndrome hyperéosinophilique et/ou leucémie à éosinophiles, TSGI, mastocytose	Modéré	Oui VZV (dasatinib) (P)	Oui (dasatinib)	Oui (dasatinib) (P)	Non	Oui (dasatinib)	Standard	(P) si autres facteurs de risque
Kinase BRAF et MEK	Vémurafénib	Mélanome, CPNPC, carcinome thyroïdien	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	
Tyrosine kinase de Bruton	Ibrutinib	LLC, MW, LCM	Modéré	Non	Non	Non	Oui (P) si LLC réfractaire ou récidivante, GC ou analogues des purines	Non	Standard	LEMP, infection fongique invasive (<i>Aspergillus</i> , <i>mucor</i>) surtout si neutropénie (P)
Phosphatidylinositol-3-kinase	Idélalisib, buparlisib	LLC réfractaire, lymphome folliculaire	Majeur	Non	Oui (idélalisib)	Non	Oui (P)	Oui (idélalisib) (P)	Standard	Hépatotoxicité, colite, pneumonite
Bcl-2	Vénétoclax	LLC	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	
JAK	Ruxolitinib, tofacitinib	Polycythémie vraie, myélofibrose, PR	Majeur	Oui VZV (P) si + GC	Oui (ruxolitinib)	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui (tofacitinib)	Standard	

Cibles	Agents	Indications	Risque majeur d'infections (en général)	Risque lié à					Vaccinations	Autres
				HSV/VZV	CMV	VHB	<i>P. jiroveci</i>	TBC		
mTOR	Sirolimus, évérolimus	TOS, CCR, carcinome du sein, tumeurs neuroendocriniennes	Majeur	Oui VZV (P) si + GC	Non	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui	Standard	
Récepteurs de surface cellulaire et voies de signalisation associées										
VEGF	Bévacizumab, panitumab, aflibercept	CRC, cancer du sein, CPNPC, CCR, cancer gynécologique	Associé à une neutropénie	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	Perforation gastro-intestinale
EGFR/HER1	Cétuximab	CRC (sans mutation RAS), CETC	Associé à neutropénie et atteinte cutanée	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	Soins dermatologiques, antibiothérapie systémique en cas de rash sévère ou de surinfection
ErbB2/HER2	Trastuzumab	Cancer du sein ou gastrique HER2 positif	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	
VEGFR2	Sorafénib, sunitinib, pazopanib	CRC, CG, CPNPC, CCR, CHC, GIST, cancer de la thyroïde, sarcome CPNPC								
Tyrosine kinase EGFR, ErbB, ErbB2	Erlotinib, gefitinib, afatinib	Cancer pancréatique								

dans les organes lymphoïdes par le biais d'une action antagoniste sur les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. Les infections les plus fréquemment décrites avec ce traitement sont les infections aux virus herpès simplex (HSV) et *Varicella Zoster* (VZV). Ainsi, les patients VZV séronégatifs appelés à recevoir ce traitement devraient être vaccinés contre la varicelle. L'indication à une vaccination contre le zona est encore débattue. Une prophylaxie par aciclovir devrait être proposée aux patients recevant concomitamment le fingolimod et de hautes doses de GC.

Inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib)

Les inhibiteurs du protéasome (IP) entraînent un arrêt du cycle cellulaire et une déplétion de lymphocytes T. L'utilisation des IP est associée à un risque de réactivation virale, notamment du VZV, et lorsqu'il est associé à d'autres thérapies immunosuppressives des infections opportunistes. Une prophylaxie de valaciclovir est indiquée chez les patients VZV séropositifs pendant le traitement d'induction et jusqu'à 4 semaines après son arrêt. Les patients VZV séronégatifs devraient être vaccinés au moins 1 mois avant l'initiation du traitement par IP. Une vaccination contre le pneumocoque (vaccin conjugué 13-valent) est recommandée 4 à 6 semaines avant l'initiation du traitement, ainsi qu'une vaccination annuelle contre la grippe.

AGENTS ANTI-TNF α

Infliximab, étanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab^{4,5}

L'inhibition du TNF α augmente le risque d'infections causées par des germes intracellulaires et des infections latentes chroniques. Les différents anti-TNF α sur le marché se distinguent par leur capacité à fixer les formes solubles et transmembranaires du TNF α ; plus l'affinité pour le TNF α est forte, plus le risque infectieux est élevé.

La plupart des infections surviennent dans les trois premiers mois du traitement, incluant infections des voies respiratoires supérieures et des tissus mous. Le traitement d'infliximab peut également se compliquer de pneumocystose, légionellose et listériose. Une vaccination contre le pneumocoque et la grippe saisonnière est recommandée. La réactivation d'une tuberculose latente constitue la complication infectieuse la plus sérieuse associée aux traitements par anti-TNF α . Un dépistage avant l'instauration du traitement et, le cas échéant, une prophylaxie secondaire sont requis. Les médicaments conseillés sont la rifampicine pendant 4 mois ou l'isoniazide pendant 9 mois. Des cas de réactivation d'hépatite B, surtout chez des patients porteurs de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), sont décrits sous anti-TNF α . Un dépistage de l'hépatite B avant l'initiation du traitement et, le cas échéant, une prophylaxie antivirale sont requis. Des cas isolés de cryptococcose et d'histoplasmoses ont été décrits chez des patients sous infliximab, mais une prophylaxie antifongique n'est pas recommandée. À noter que l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (varicelle, fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole (ROR)) est contre-indiquée pendant la durée du traitement. Si les patients ne sont pas immunisés efficacement, ces vaccins doivent être proposés avant d'initier l'anti-TNF α ou 3 à 6 mois après l'arrêt de ce dernier.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES INTERLEUKINES (IL), LES IGE ET LES FACTEURS DU COMPLÉMENT⁶

Anakinra, canakinumab et riloncept

L'activation du récepteur de l'IL-1 conduit au recrutement des neutrophiles et à la production de médiateurs pro-inflammatoires. Les agents ciblant l'IL-1 (anakinra, canakinumab, riloncept) ont été développés pour le traitement des maladies auto-inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS), et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Ils sont associés à une augmentation modérée du risque infectieux, majoré par l'âge

et d'autres comorbidités (diabète). Le dépistage d'une tuberculose latente, une vaccination appropriée à l'âge, une évaluation du statut immun (sous-population lymphocytaire, dosage d'IgE) sont recommandés.

Tocilizumab

L'IL-6 est une cytokine pléomorphe impliquée dans l'inflammation, la régulation immunitaire et la régénération tissulaire. Le tocilizumab, bloquant le récepteur IL-6, est utilisé dans le traitement de la PR, l'AJIS, l'artérite à cellules géantes. Le risque infectieux et les recommandations de *screening* et de prophylaxies sont similaires aux agents anti-TNF α .

Sécukinumab et ixékizumab

Les agents ciblant l'IL-17 (sécukinumab, ixékizumab), utilisés dans le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante, sont associés à un risque d'infections muco-cutanées à *Candida* spp.

Omalizumab

L'omalizumab ciblant l'IgE est approuvé pour le traitement de l'asthme allergique sévère et l'urticaire chronique. Il est associé à un risque théorique d'infection parasitaire, à considérer chez les patients migrants ou ayant séjourné dans des régions endémiques.

Éculizumab

L'éculizumab, ciblant la protéine C5 du complément, est indiqué dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le syndrome hémolytique et urémique atypique. Il est associé à un risque d'infections invasives à *Neisseria meningitidis*, et plus rarement d'infections gonococciques. Une vaccination contre le méningocoque (Menveo) est requise 2 à 4 semaines avant le début du traitement et une prophylaxie par pénicilline est indiquée jusqu'à l'acquisition d'une immunité.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES ANTIGÈNES DE SURFACE LYMPHOCYTAIRES CD19, CD20 ET CD52

Blinatumomab, rituximab, obinutuzumab, ocrélizumab, alemtuzumab⁷

Ces anticorps monoclonaux ciblent les *clusters* de différenciation (CD) des cellules lymphoïdes et sont indiqués pour le traitement des lymphomes et des leucémies en combinaison avec des chimiothérapies, ainsi qu'en monothérapie pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP), de la PR ou encore de l'anémie hémolytique.

Les anti-CD19 (blinatumomab, inébilizumab) ne sont pas associés à un risque significatif d'infections, mais déplètent les lymphocytes B avec un risque d'hypogammaglobulinémie et de neutropénie.

Les agents anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, ocrélizumab) déplètent les lymphocytes B et modulent l'interaction entre les cellules B et T. Ils sont associés à un risque modéré d'infections incluant le tractus respiratoire et des réactivations

de l'hépatite B. Une prophylaxie est requise chez les patients AgHBs+ et AgHBs-/antiHBc+. À noter également le risque de neutropénie tardive (1 à 5 mois après l'arrêt) et d'abolition de la réponse vaccinale pendant les mois qui suivent leur administration.

L'alemtuzumab, qui cible le CD52, est utilisé dans le traitement de la SEP et de la leucémie lymphoïde chronique. Il est associé à un risque élevé d'infections bactériennes et opportunistes, dépendant du dosage et des traitements concomitants. Une prophylaxie antiherpès est requise, ainsi qu'un dépistage des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), d'une tuberculose latente, et du virus du papillome humain (VPH) de manière annuelle, et des conseils hygiéno-diététiques limitant l'exposition à la *Listeria* et au toxoplasme.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES ANTIGÈNES DE SURFACE DES CELLULES MYÉLOÏDES: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 ET CCR4

Inotuzumab, brentuximab, daratumumab et élotuzumab⁸

Ces anticorps, utilisés pour le traitement de leucémies, des lymphomes et du myélome multiple (MM), ont un risque infectieux propre difficile à évaluer au vu de la concomitance de chimiothérapies cytotoxiques, d'épisode de neutropénie et de la maladie sous-jacente.

Épratuzumab et inotuzumab

Ces agents ciblant le CD22 régulent les fonctions des lymphocytes. Leur risque infectieux et les recommandations sont proches de ceux émis pour les anticorps anti-CD20 (rituximab).

Brentuximab

Le brentuximab est dirigé contre le CD30 et inclut un agent antimicrotubules. Il interfère avec l'équilibre entre les réponses Th1 et Th2 et la génération de cellules T mémoires; il n'est pas lié à un risque infectieux intrinsèque majeur. Une prophylaxie antiherpès et une phencyclidine (PCP) sont requises lorsqu'il est administré en consolidation d'une autogreffe. De rares cas de LEMP ont été rapportés. Un suivi préemptif du cytomégalovirus (CMV) (recherche régulière d'une éventuelle virémie par amplification en chaîne par polymérase (PCR)) est également conseillé.

Daratumumab

Le daratumumab, qui cible le CD38 et homologué pour traiter le MM réfractaire, interfère avec l'adhésion, l'activation et la prolifération leucocytaires. En combinaison avec des corticostéroïdes et/ou des inhibiteurs de protéases, il majore le risque d'infections à VZV et requiert une prophylaxie antivirale chez les patients VZV séropositifs.

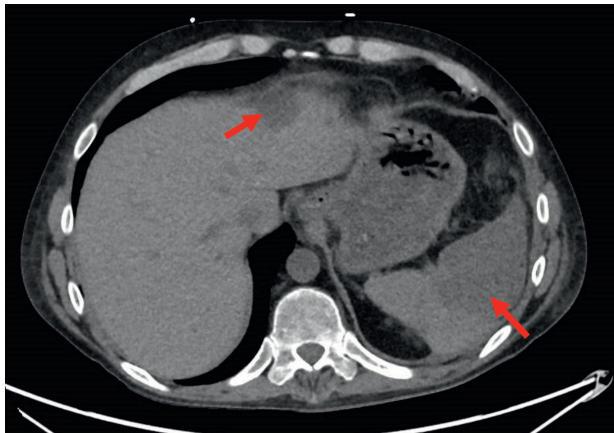
Élotuzumab

L'élotuzumab, qui cible SLAMF, une glycoprotéine hautement exprimée sur les cellules plasmiques malignes, est associé à

FIG 1

Mucormycose secondaire à traitement d'ibrutinib

Patient de 36 ans, transplanté rénal et pancréatique, qui développe une mucormycose disséminée (hépatique, splénique et rénale) après traitement d'ibrutinib pour une maladie lymphoproliférative post-transplantation (PTLD). Le CT-scan abdominal montre des abcès hépatique et splénique à *Rhizomucor* (flèches rouges).



une augmentation du risque des infections à VZV, justifiant une prophylaxie antiherpétique.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES INHIBITEURS DE LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE (TYROSINE KINASE ET MTOR)

Imatinib, dasatinib, vémurafénib, ibrutinib, vénétoclax, idéralisib, ruxolitinib, sirolimus et évérolimus⁹

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase bloquent la prolifération cellulaire. Le risque de survenue d'une infection est variable selon les molécules. Globalement une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) et aciclovir, un suivi préemptif du CMV, ainsi qu'un dépistage préalable d'une tuberculose latente et du VHB sont indiqués. L'ibrutinib provoque une neutropénie et augmente le risque de pneumocystose, d'infections fongiques invasives et de LEMP. Une prophylaxie antifongique devrait être évaluée en cas d'autres facteurs de risque (figure 1). L'idéalisisib et le ruxolitinib sont associés à une augmentation significative du risque infectieux, et particulièrement à des réactivations de tuberculose et d'hépatite B, justifiant, le cas échéant, une prophylaxie anti-VHB.

Les inhibiteurs du mTOR (sirolimus et évérolimus) retardent la cicatrisation et augmentent le risque infectieux global, surtout en présence de cancers et de traitements oncologiques antérieurs ou concomitants. Le dépistage d'une tuberculose

latente et du VHB est requis, la prescription d'une prophylaxie par TMP-SMX et aciclovir est indiquée en présence d'un traitement stéroïdien.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES RÉCEPTEURS DE LA SURFACE CELLULAIRE ET LES VOIES DE SIGNALISATION

Bévacizumab, sorafénib, cétuximab, trastuzumab, erlotinib¹⁰

Les agents qui ciblent le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (bévacizumab) et interfèrent avec la formation de nouveaux vaisseaux, la croissance tumorale et l'extension métastatique, sont utilisés dans le traitement des cancers colorectaux, du sein et pulmonaires non à petites cellules. Le risque infectieux est lié aux neutropénies et à des perforations gastro-intestinales en cas de carcinome colorectal, de diverticulite, de radiothérapie locale ou de chirurgie récente.

CONCLUSION

Cet article met en lumière la pléthore de risques de complications infectieuses associées aux traitements biologiques. Il n'est pas aisé pour le praticien d'évaluer ces risques d'autant plus qu'ils ne sont pas liés uniquement au mode d'action de la molécule, mais à d'autres facteurs tels que l'administration concomitante d'autres agents immunosuppresseurs et la nature de la maladie sous-jacente. Il est donc important d'évaluer de manière individuelle la nécessité de l'introduction de prophylaxies, d'un suivi préemptif et de vaccinations spécifiques avec l'aide, en cas de doute, de spécialistes.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nouveaux traitements biologiques entraînent des complications infectieuses variables
- Il est nécessaire d'évaluer de manière individuelle le risque infectieux, en prenant en compte le site d'action de la molécule, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente

1 Fishman JA. Infection in organ transplantation. *AM J Transplant* 2017;17:856-79.

2 Fernandez-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intro-

duction). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S2-9.

3 Redelman-Sidi G, Michelin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective. (*Immune checkpoint*

inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasone inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2): S95-107.

4 Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factors alpha antagonists. *Medicine* 2005;84:291-302.

5 Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S10-20.

- 6 Winthrop KL, Mariette X, Silva JT et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobul). Clin Microbiol Infect 2018;24 (Suppl. 2):S21-40.
- 7 Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). Clin Microbiol Infect 2018;24(Suppl. 2):S71-82.
- 8 Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33). Clin Microbiol Infect 2018;24(Suppl. 2):S83-94.
- 9 Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect 2018;24(Suppl. 2):S53-70.
- 10 Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). Clin Microbiol Infect 2018;24(Suppl. 2):S41-52.