

Société de Santé au Travail, de Toxicologie, d'ergonomie,  
des régions PACA-Corse

# Le retour au travail d'un patient sous immunosuppresseurs

Pr Patrick DISDIER

Médecine interne – CHU de Marseille

28-01-2014

# Liens d'Intérêt

- Aucun

# Les glucocorticoïdes

Prednisone, Prednisolone

- Action anti-inflammatoire
  - Dès 0,1 à 0,2 mg/kg/j (5 à 15 mg/j)
- Action immunosuppressive
  - Dès 10 mg d'équivalent prednisone/j depuis plus de 2 semaines chez l'adulte
- Toxicité démontrée
  - au-delà de 15 à 20 jours en prise continue
  - Réduite si utilisation en bolus IV

# Les glucocorticoïdes

Prednisone, Prednisolone

## Tous les risques sont majorés

- Infectieux
  - Infections virales, bactériennes, parasitaires
- Musculo-squelettiques
  - Ostéoporose cortisonique, fractures osseuses
  - Ostéonécrose aseptique, myopathie cortisonique
- Etat cushingoïde
  - prise de poids, HTA, diabète...
  - accidents cardiovasculaires
- Accidents de sevrage
  - insuffisance surrénalienne haute

# Les glucocorticoïdes

## Prednisone, Prednisolone

### Comment y remédier

- Rechercher la dose minimale efficace
  - en réduisant progressivement par paliers la dose initiale
    - de 5 mg en 5 mg tous les 15 jours jusqu'à 20 mg/j
    - puis de 2 mg en 2 mg tous les mois jusqu'à 10 mg/j
    - puis de 1 mg en 1 mg tous les mois en dessous de 10 mg/j
- Rechercher un traitement complémentaire et/ou alternatif
  - En ayant retour à un IS : Méthotrexate ou autre
- Précautions d'emploi
  - Régime sans sucre rapide, hyposodé (si dose > 10 mg/j) supplémenté en potassium, en Ca<sup>++</sup>/vit D
  - Bisphosphonates si utilisation de plus de 3 mois au-delà de 7,5 mg/j de prednisone ou équivalent
- Accidents de sevrage
  - Eviter l'arrêt brutal et l'usage de corticoïdes à action prolongée

# Methotrexate

- Immunomodulateur
  - 10 à 20 mg/semaine, à jour fixe, PO ou SC
  - Dose équivalente d'acide folique à J3
- Bon rapport bénéfice/risque
  - Recul d'utilisation > 30 ans
  - IS le mieux supporté +++
- Risque infectieux faible en monothérapie
  - Pas d'arrêt pour infection banale ou chirurgie
- Risque tumoral faible
  - Quelques LMNH souvent réversibles à l'arrêt

# Methotrexate

- Tératogène
  - Arrêt un mois avant arrêt de la contraception si femme traité
  - Arrêt 3 mois avant arrêt de la contraception si homme traité
- Hépatotoxicité
  - Surtout si prise d'alcool associée
  - Risque faible mais imprévisible (transaminases/2mois)
- Hématotoxicité
  - Surtout si pas de prise d'acide folique
  - Risque faible mais imprévisible (hémogramme/2mois)
- Pneumotoxicité
  - Risque très faible
  - Y penser devant une toux inexplicquée (arrêt et imagerie)

# Les cytotoxiques

## Azathioprine (Imurel) et Cyclophosphamide (Endoxan)

- Médicaments dangereux
  - Tératogène
  - Risque d'aplasie
  - Risque infectieux
  - Risque tumoral
- Réservés à des indications particulières
  - Maladies systémiques
    - Vascularites, granulomatoses...



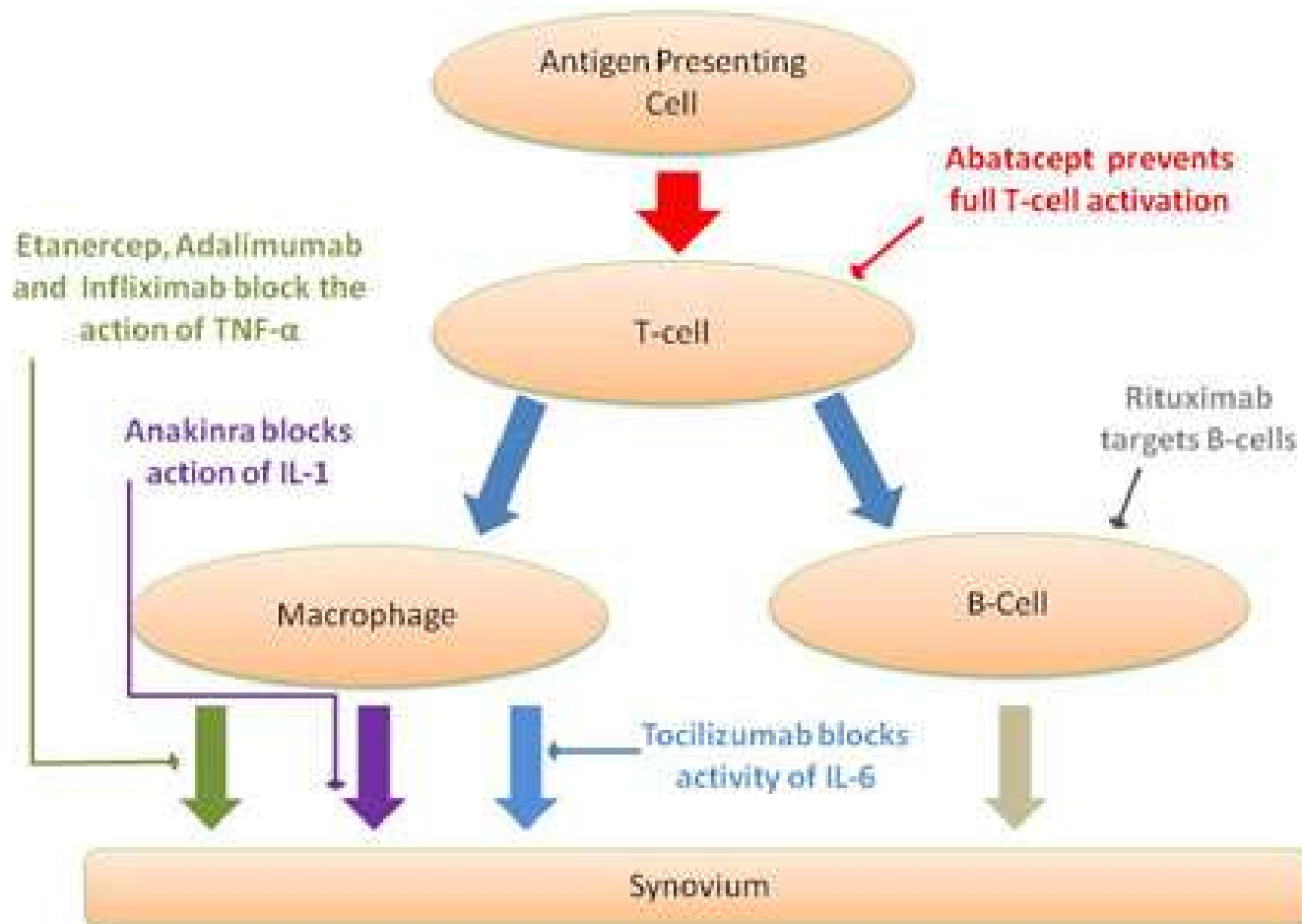
# Les IS pour la transplantation

- Cyclosporine (Sandimmun, Néoral)
- Tacrolimus (Prograf)
- Mycophénolate mofétil (Celcept)
- Sirolimus (Rapamune)
  - Grande liste d'effets secondaires
    - Infections, tumeurs, atteintes neurologiques, hépatiques, hématologiques, cardiovasculaires
  - Grand bénéfice pour le succès de la transplantation

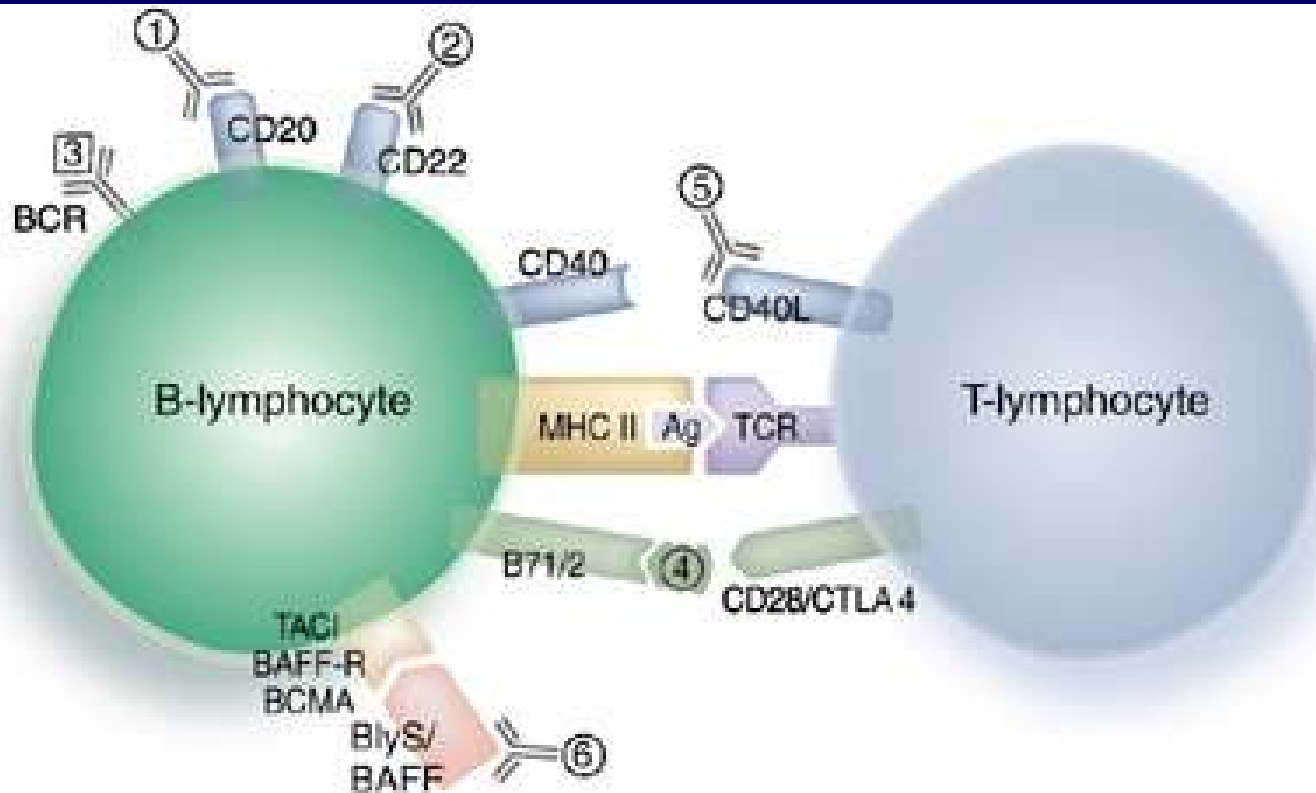
# Les IS très sélectifs

Biothérapies ou thérapies ciblées

# Quelques types d'immuno-interventions au sein de la réaction inflammatoire



# Quelques types d'immuno-interventions ciblées sur les lymphocytes B et T



Déplétion B (1- Rituximab, 2-Epratuzumab), réduction des titres de dsDNA (3- Abetimus), blocage de la costimulation T (4-CTAL4 abatacept, belatacept 5-IDEC 131, BG9588), blocage de la stimulation B (6-Belimumab) : [www.nature.com](http://www.nature.com)

# Les anticorps monoclonaux neutralisant

## Dénomination commune par suffixes

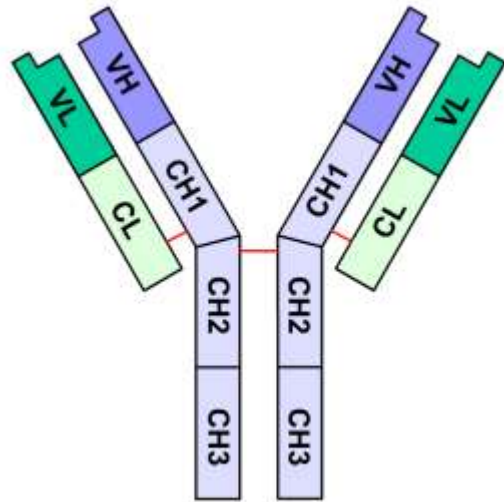
Mab : pour « **Monoclonal AntiBodies** »

-momab : murin à 100 %

-ximab : Chimérique murin (35 %) / humain

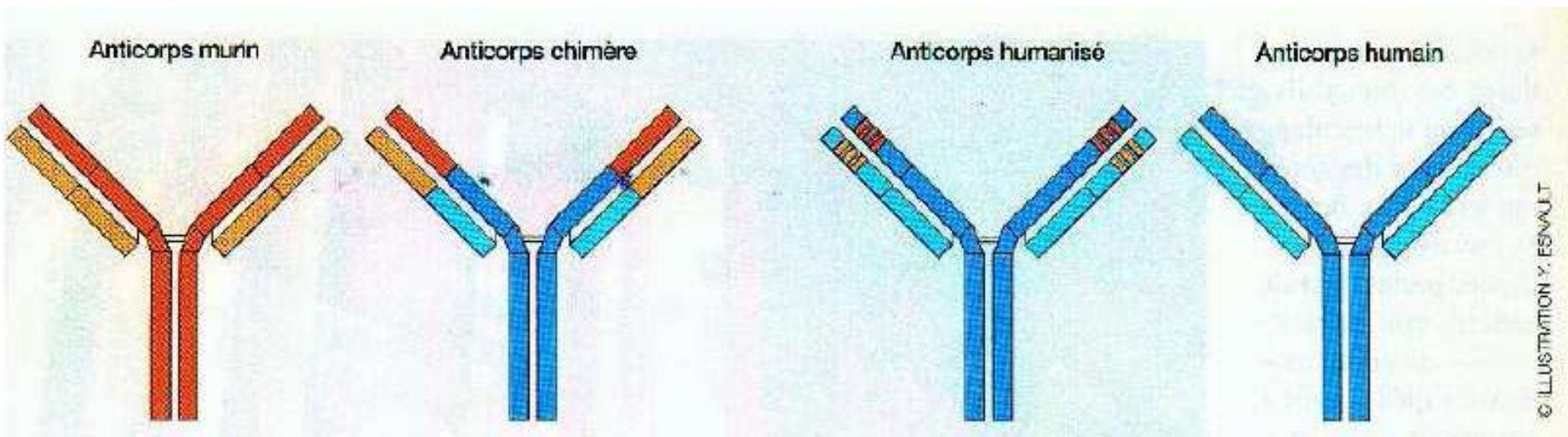
-zumab : humanisé murin (10 %) / humain

-mumab : humain à 100 %



Ac chimérique: correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'Ac humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un Ac murin

Ac humanisé : correspond à la greffe des parties hypervariables d'un Ac murin sur une Ig Humaine. Ces Ac humanisés ne comportent qu'une fraction minimale de l'Ac de souris : ils sont mieux tolérés par l'organisme humain et ont donc une demi-vie plus longue



-momab

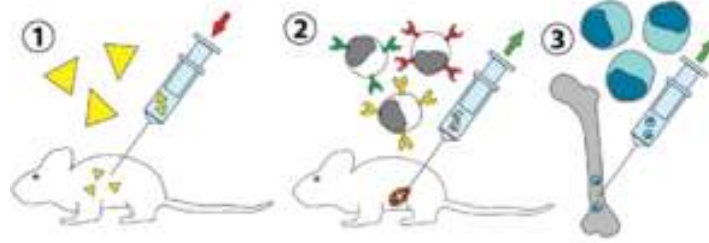
-ximab

-zumab

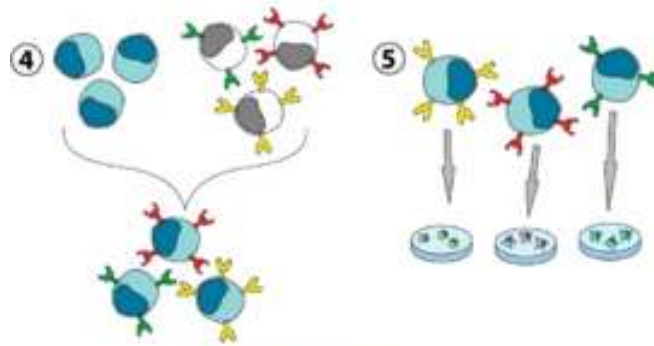
-mumab

# Hybridom - Technik

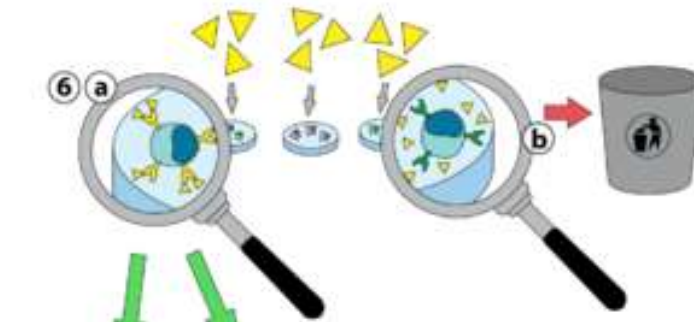
1-Inoculation de l'antigène



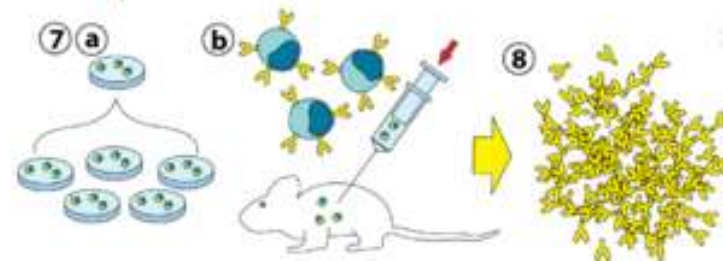
3-Recueil de cellules myélomateuses



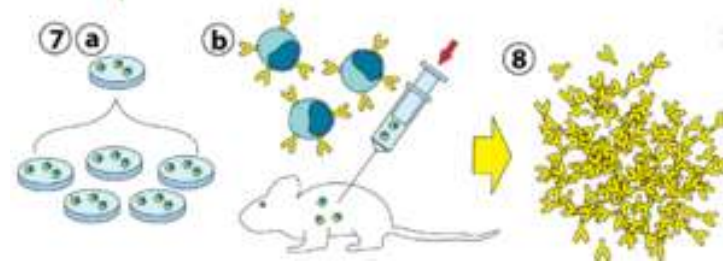
4-Fusion des cellules et multiplication des hybridomes



6-Tests des clones (a) et des anticorps (b)



7-Production de lots d'anticorps dans un liquide d'ascite (a) ou un surnageant de culture (b)



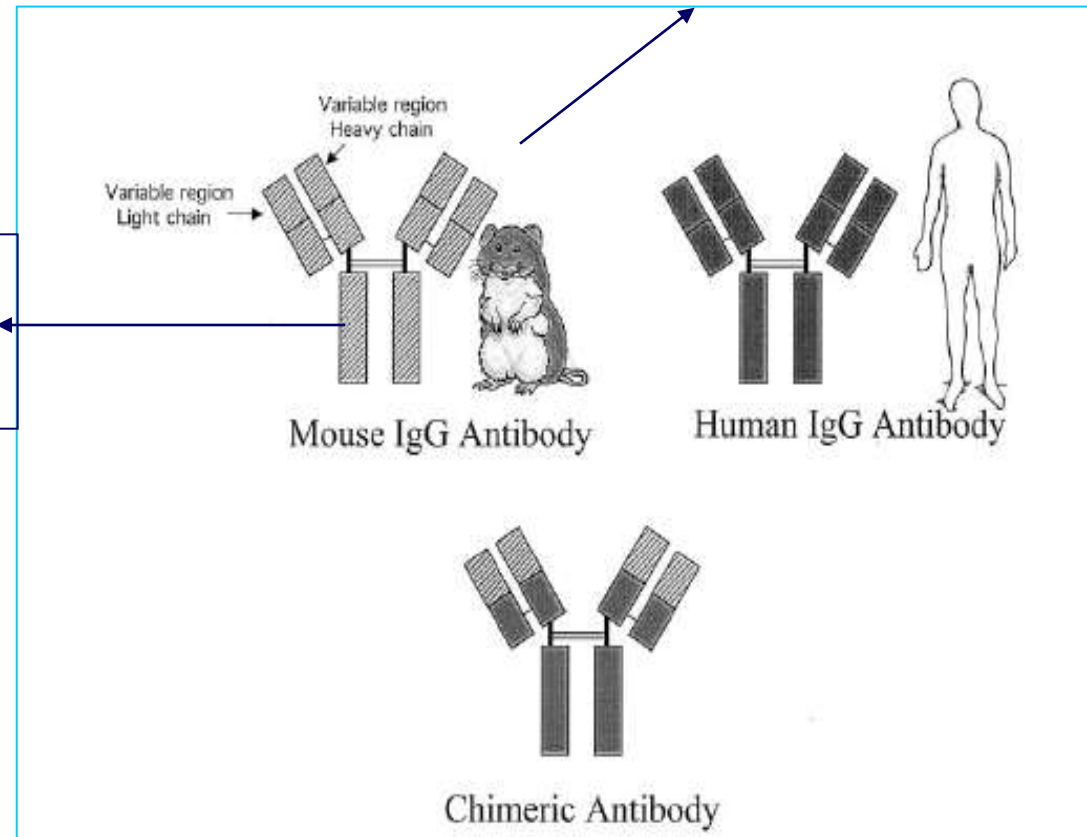
2-Recueil des cellules B spléniques

5-Sélection du clone sécrétant l'anticorps

8-séquençage de l'ADN du gène d'Ig produite par le clone et modification (chimérisation, humanisation)

Région variable : détermine la spécificité de liaison à l'antigène

Partie constante : détermine les propriétés effectrices de l'anticorps



*Arthritis and Rheum 2003 : RTX est un anticorps monoclonal chimérique*



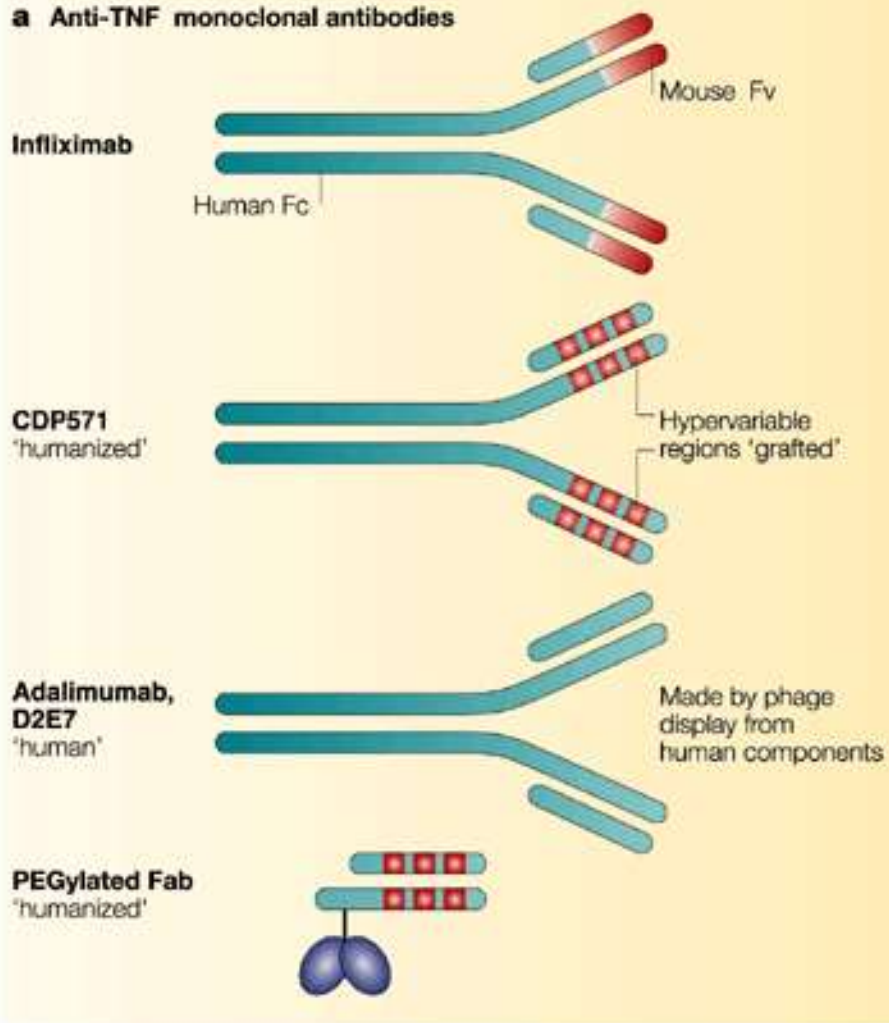
# Quelques anticorps monoclonaux

- Rejet de greffe
  - Muromonab (anti-CD3)
  - Daclizumab
  - Basiliximab...
- Maladies inflammatoires
  - Infliximab
  - Efalizumab
  - Adalimumab
  - Certolizumab
  - Natalimumab...
- Maladies virales
  - Palivizumab...
- Oncologie
  - Rituximab
  - Trastuzumab
  - Gemtuzumab
  - Alemtuzumab
  - Ibritumomab
  - Cetuximab
  - Bevacizumab
  - Eculizumab...
- Maladies cardiovasculaires
  - Abciximab...

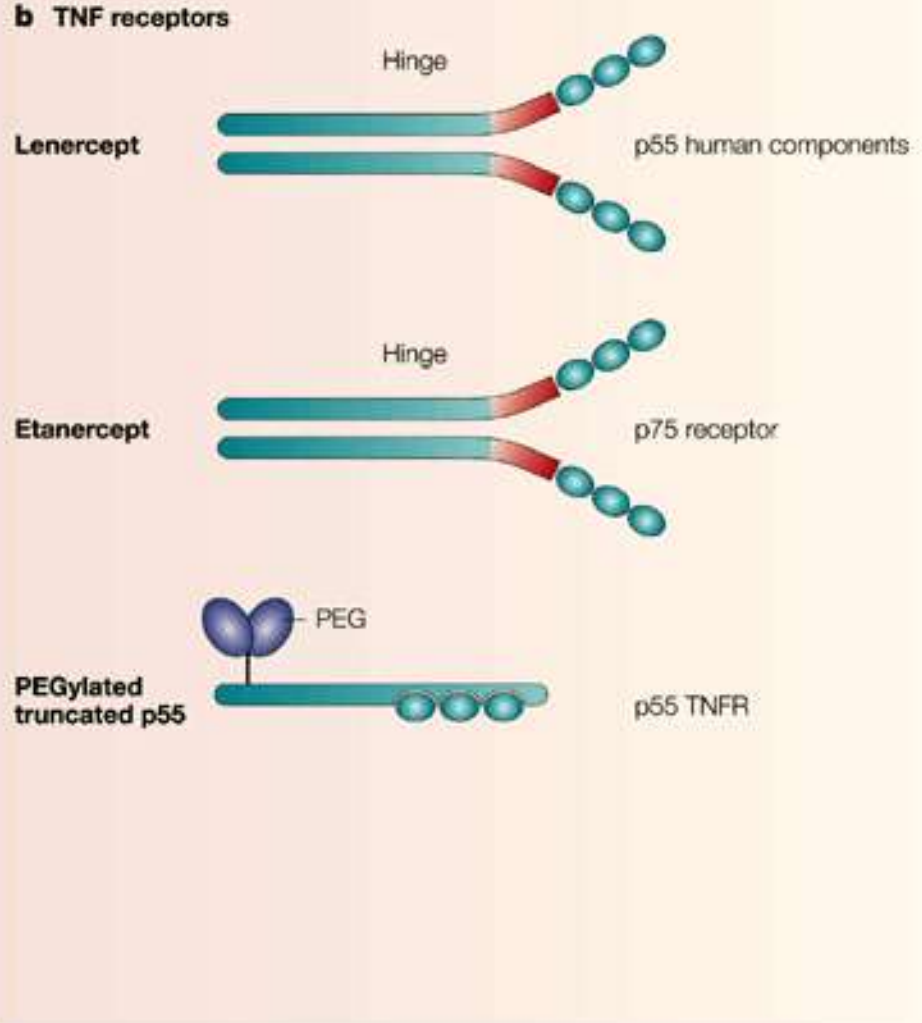
# Anticorps monoclonaux

# Récepteurs solubles

## a Anti-TNF monoclonal antibodies



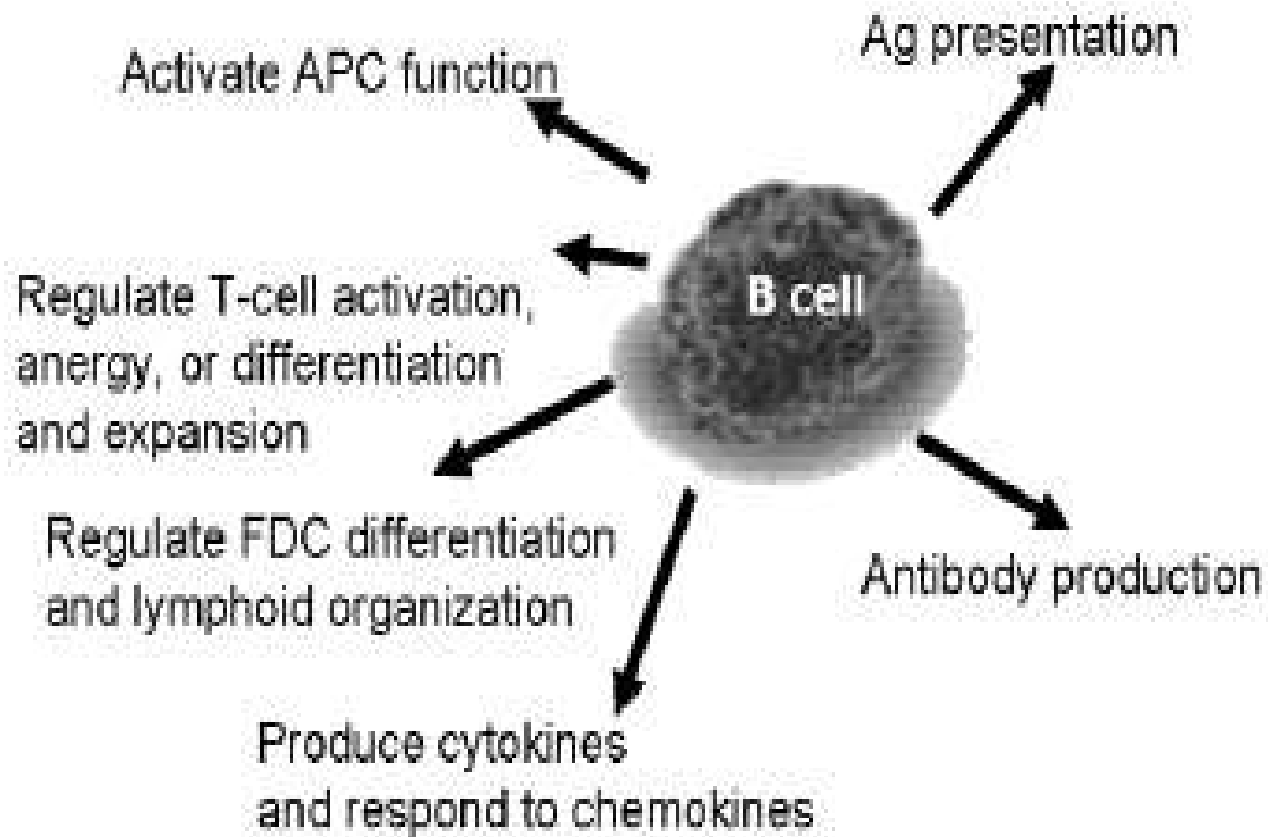
## b TNF receptors



# Quelques exemples de stratégies d'immunothérapie

- Stratégie anti-CD20 du lymphocyte B
- Stratégie anti-TNF alpha
- Stratégies anti-intégrines

# Le lymphocyte B : un acteur de la réponse immunitaire



# Rôle des lymphocytes B dans les maladies auto-immunes (MAI)

- Présents dans l'infiltrat lymphoïde de nombreuses MAI
- Produisent des auto-anticorps, dont certains sont pathogènes ou transmissibles
- Les lymphocytes B expriment des marqueurs d'activation au cours des MAI (marqueurs de survie...)
- Les lymphocytes B de MAI peuvent servir de cellules présentatrices d'auto-antigènes aux lymphocytes T
- Les lymphocytes B peuvent sécréter de nombreuses cytokines ou chimiokines (TNF-alpha, IL-4, IL-6, IL-10)

# Le CD20 : une cible idéale

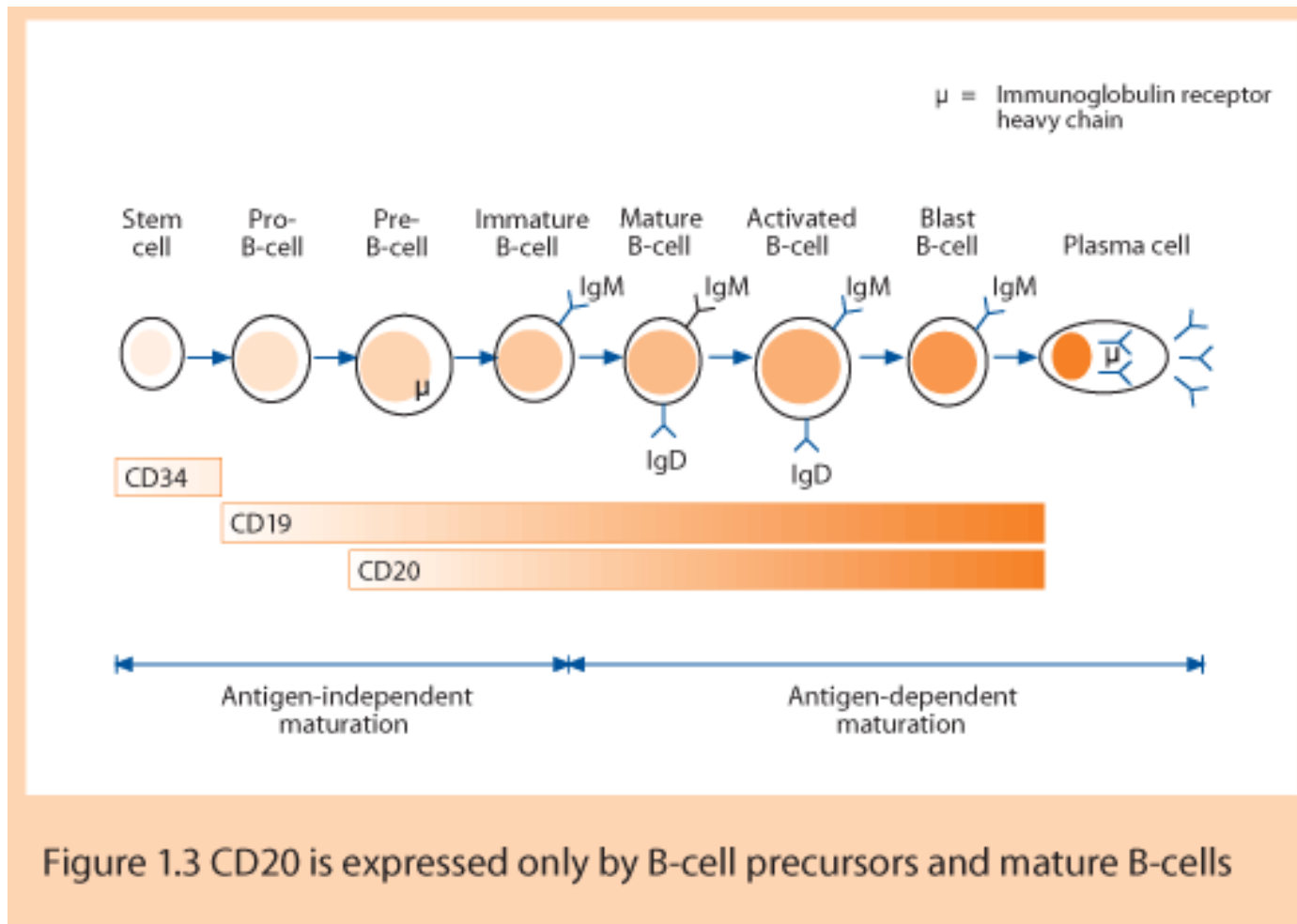
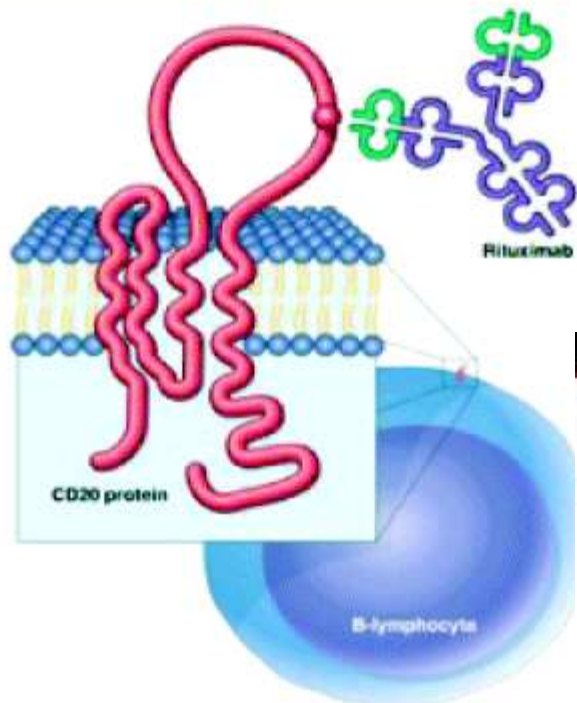


Figure 1.3 CD20 is expressed only by B-cell precursors and mature B-cells

# Le CD20 : une cible atteignable

Medscape®

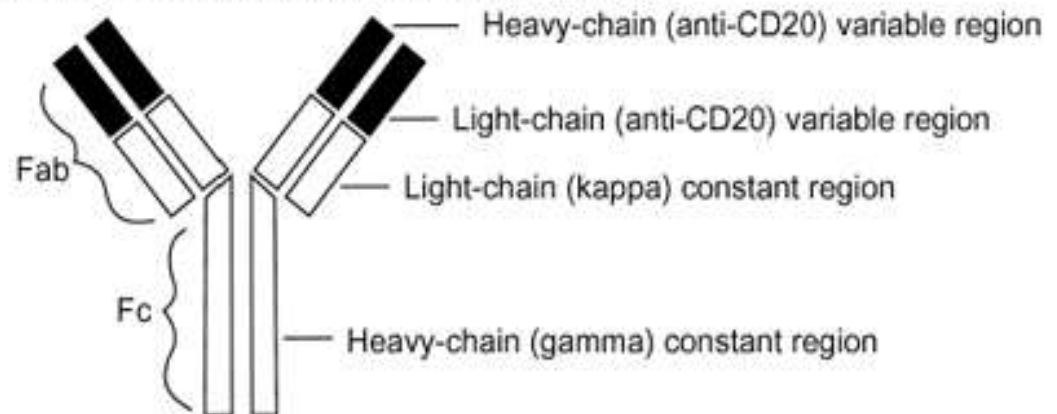
www.medscape.com



Rituximab : anticorps chimérique  
Ocrelizumab : anticorps humanisé

Medscape® www.medscape.com

**Figure 2.** Diagram of structure of rituximab. Rituximab is a chimeric antibody of the immunoglobulin G1 kappa type with murine anti-CD20 variable-sequence regions (filled areas) and human constant-sequence regions (open areas).

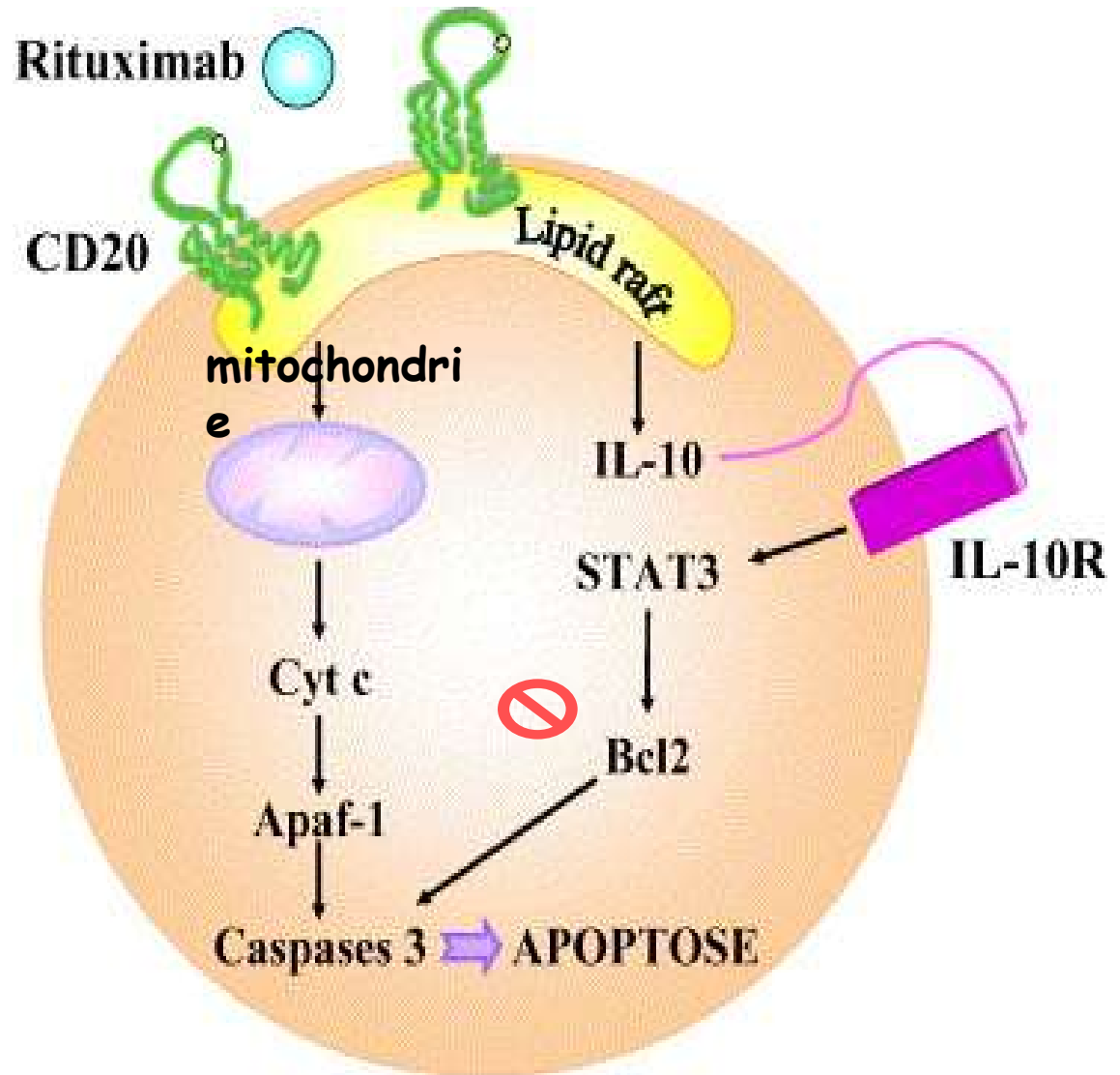


Source: Am J Transplant © 2006 Blackwe

Lymphomes  
Maladies auto-immunes

# Rituximab : mécanisme d'action I

Apoptose par activation mitochondriale et réduction de la production de Bcl2

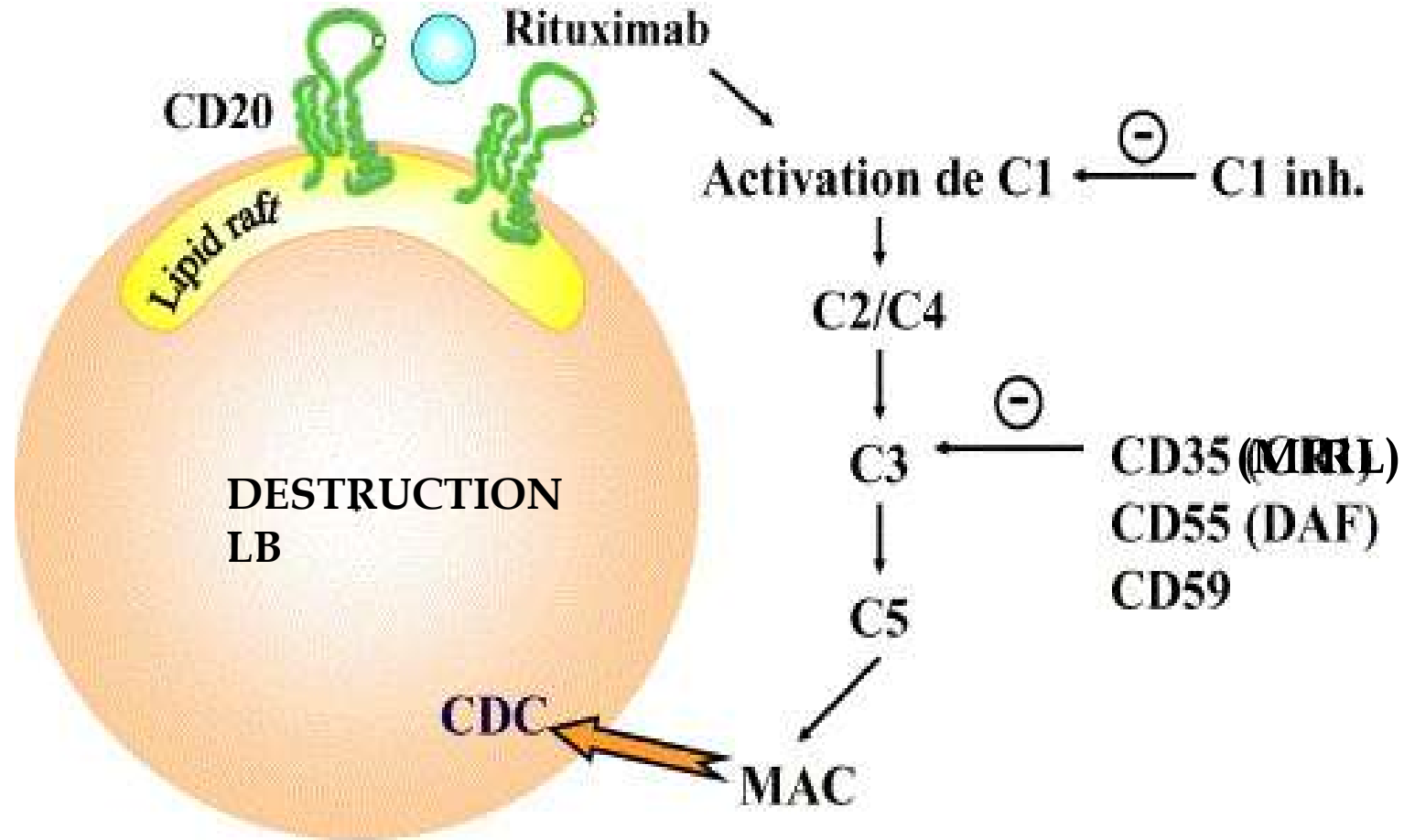


*Induction de l'apoptose de LB par le Rituximab*



# Rituximab : mécanisme d'action II

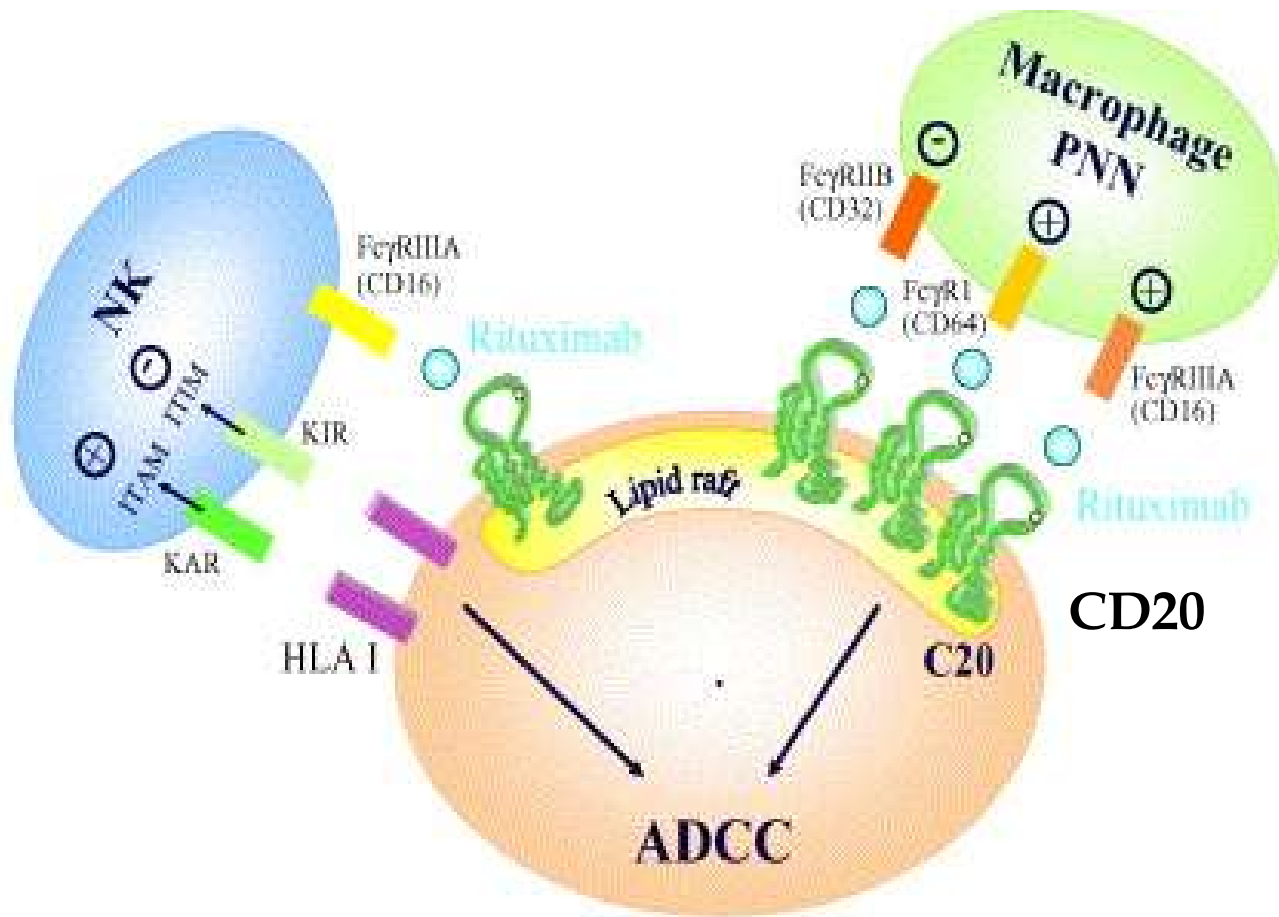
CDC  
Rôle de la  
portion Fc  
de l'anti-  
CD20



*Induction d'une complément dependente cytotoxicité (CDC)*

# Rituximab : mécanisme d'action III

l'ADCC implique des cellules capables de fixer le Fc du RTX, rôle aussi du complément



*Induction d'une antibody-dependent cellular cytotoxicité (ADCC)*

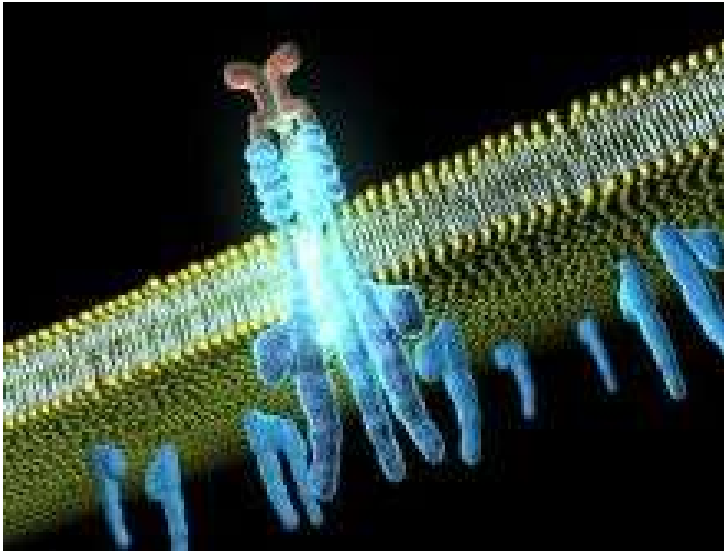
# Le Tumor Necrosis Factor alpha TNF-alpha

Cytokine pro-inflammatoire

Sécrétée par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes et les mastocytes

Effets anti-tumoral et anti-infectieux

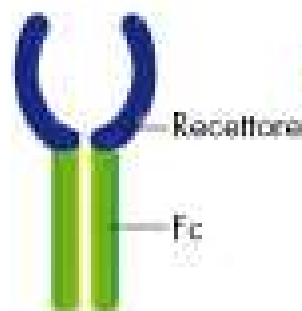
Impliquée dans la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes



# 3 grandi classes d'inibiteurs

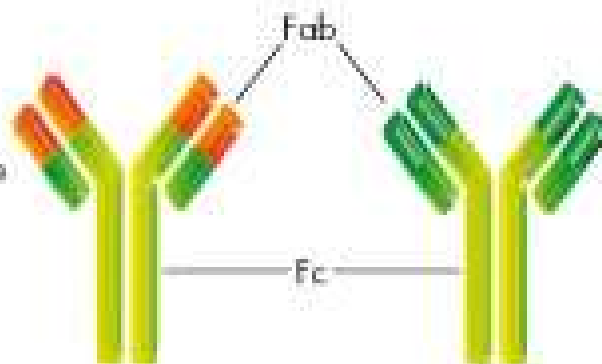
## Tre classi di inibitori del TNF- $\alpha$

Etanercept



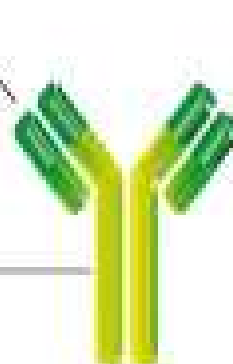
Proteine di fusione  
umana, ricombinante  
recettore/  
frammento Fc

Infliximab

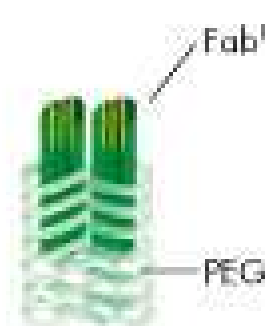


anticorpo monoclonale

Adalimumab



Certolizumab pegol



Frammento Fab<sup>1</sup>  
pegilato umanizzato

# 3 exemples d'anticorps monoclonaux anti-TNF alpha

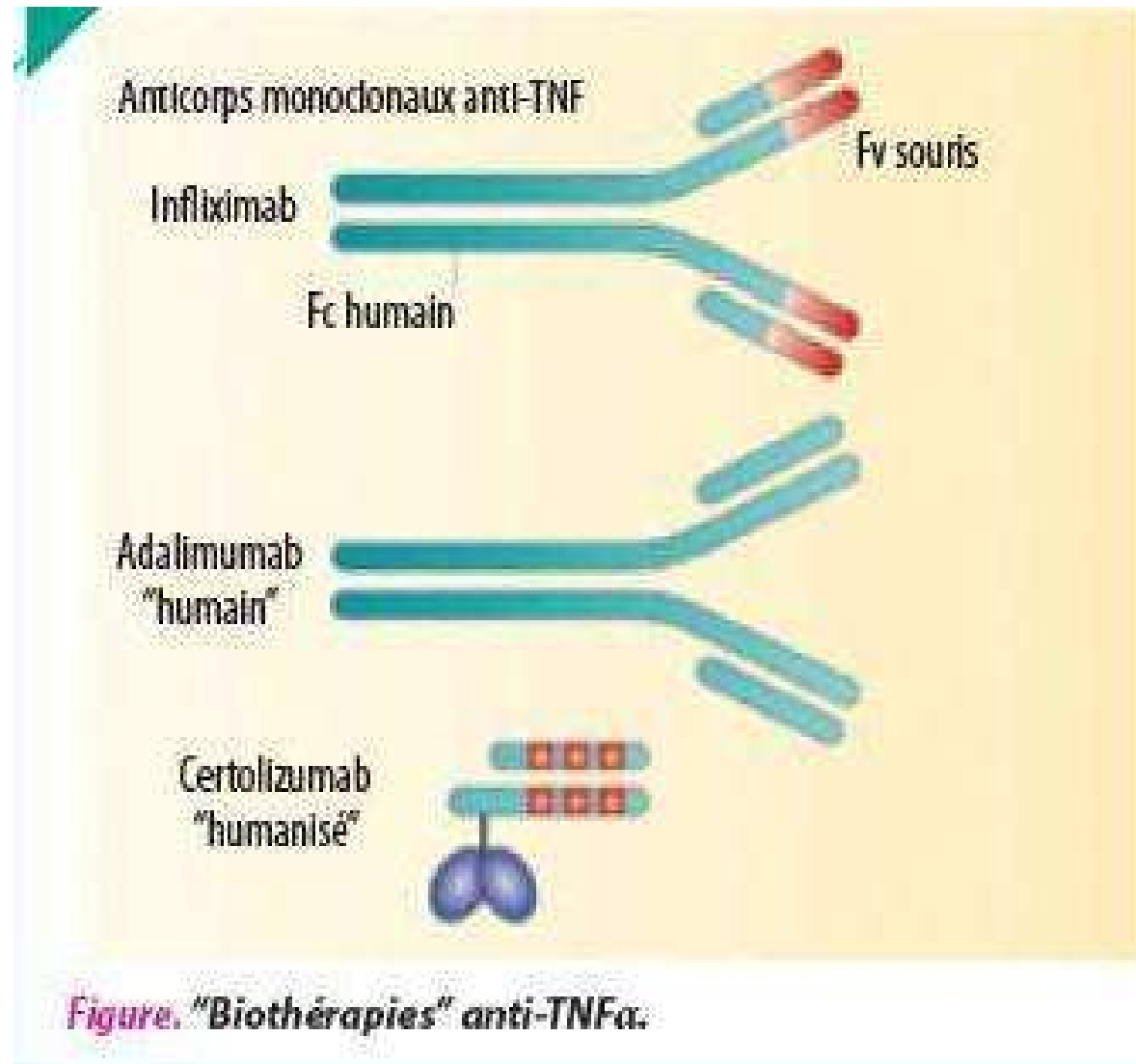


Figure. "Biothérapies" anti-TNF $\alpha$ .

## 2 exemples de récepteurs solubles

Etanercept (Enbrel)

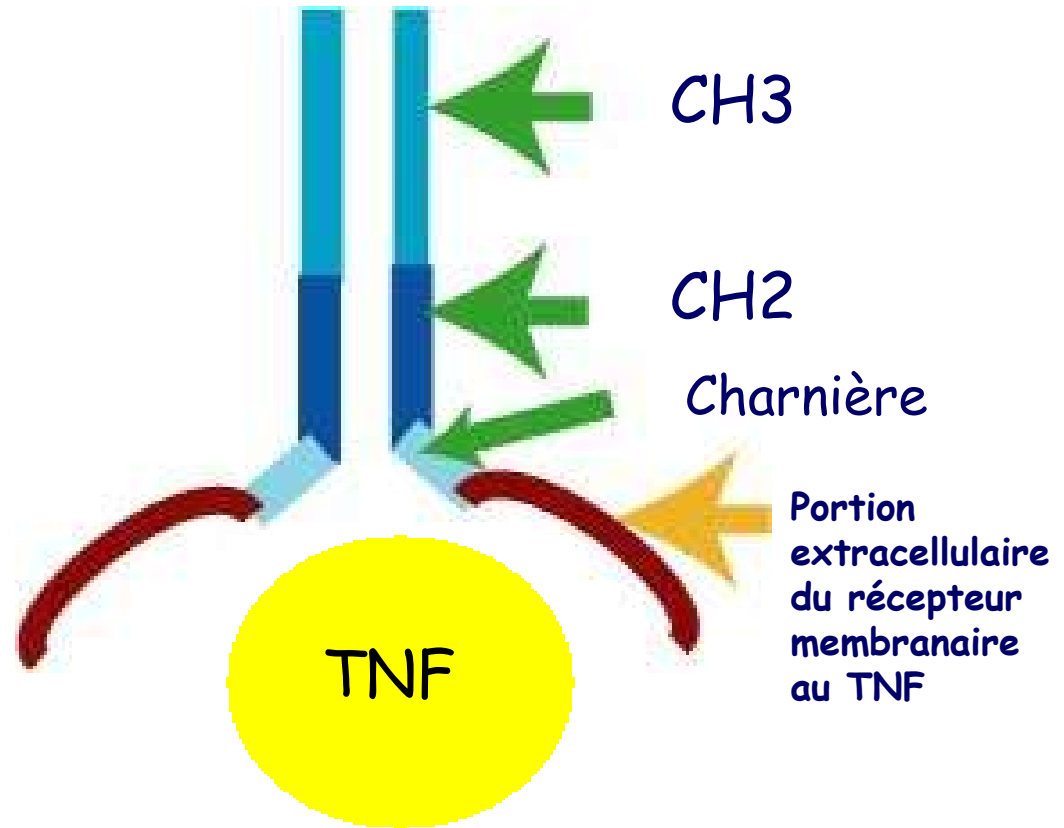
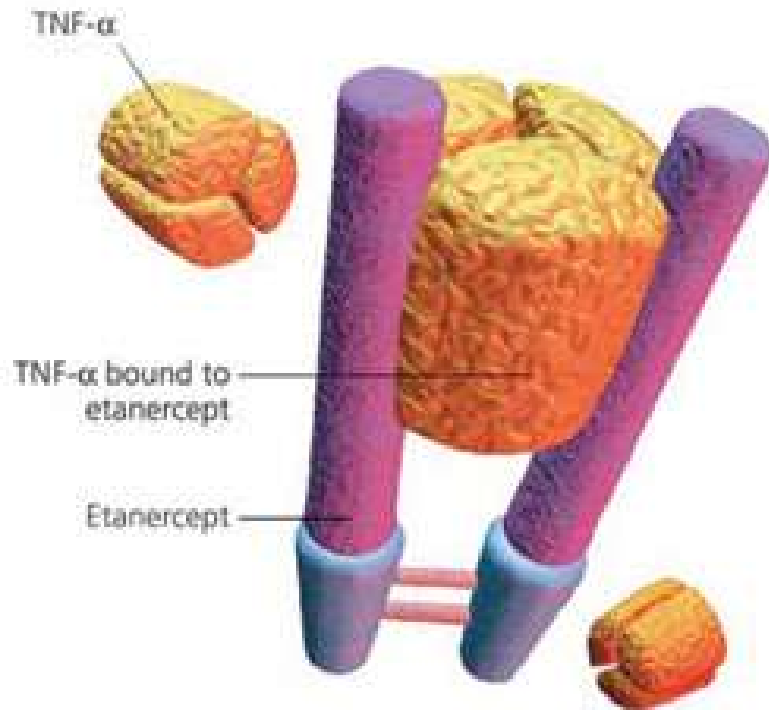
TNF-alpha mimétique

Abatacept (Orencia)

CTLA-4 mimétique

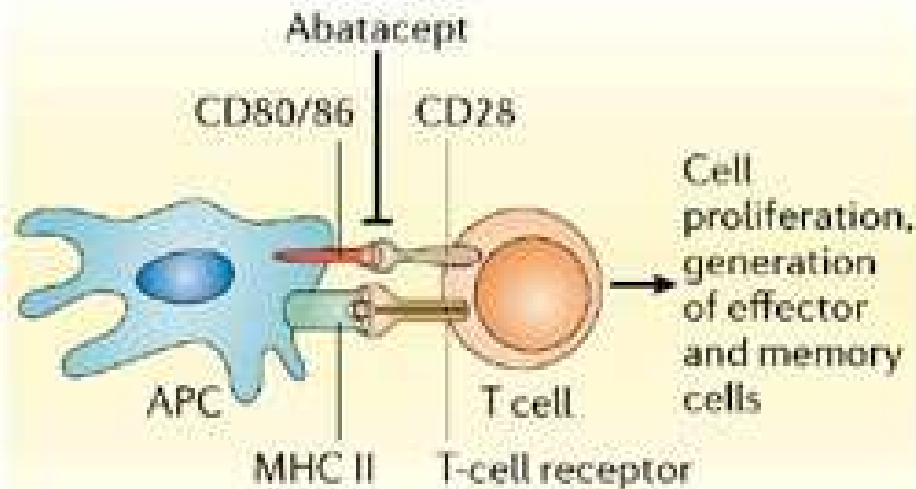
Polyarthrite rhumatoïde

# Etanercept Neutralisation du TNFalpha

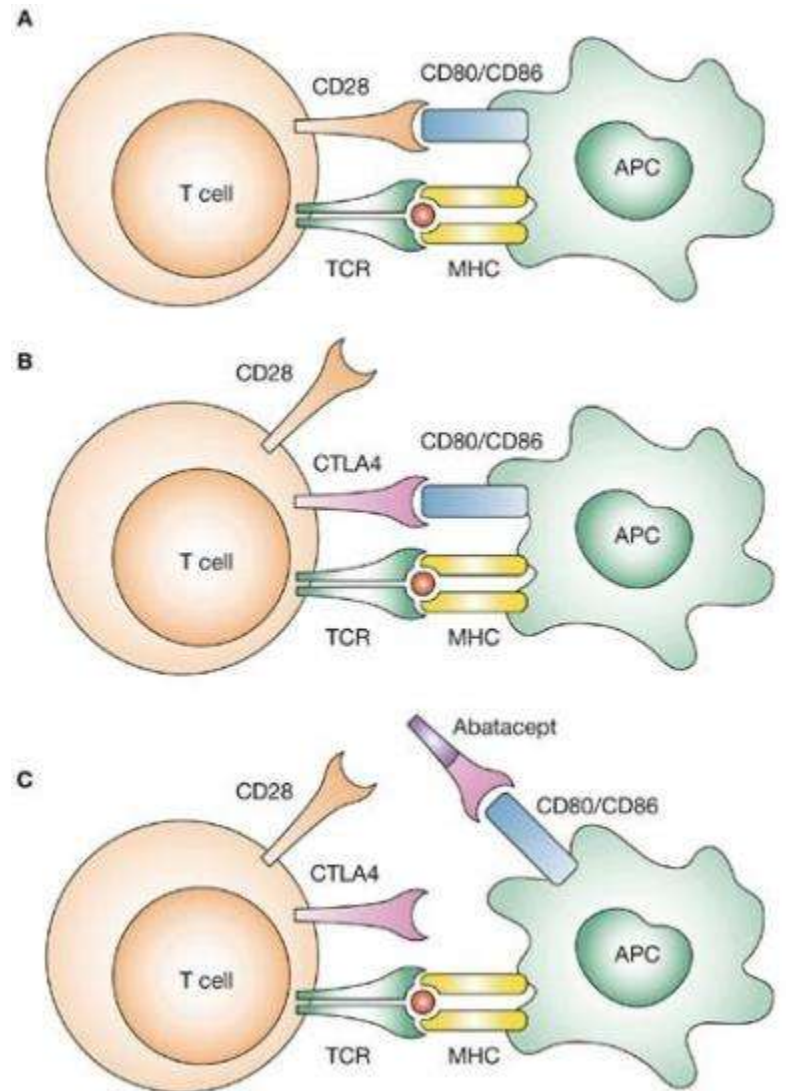


Etanercept : Piège à TNF  
Protéine de fusion obtenue en fusionnant les domaines CH3, CH2, et charnière (fragment Fc) d'une Ig avec une partie du récepteur au TNF

# Abatacept Neutralisation du CTLA-4



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Drug Discovery



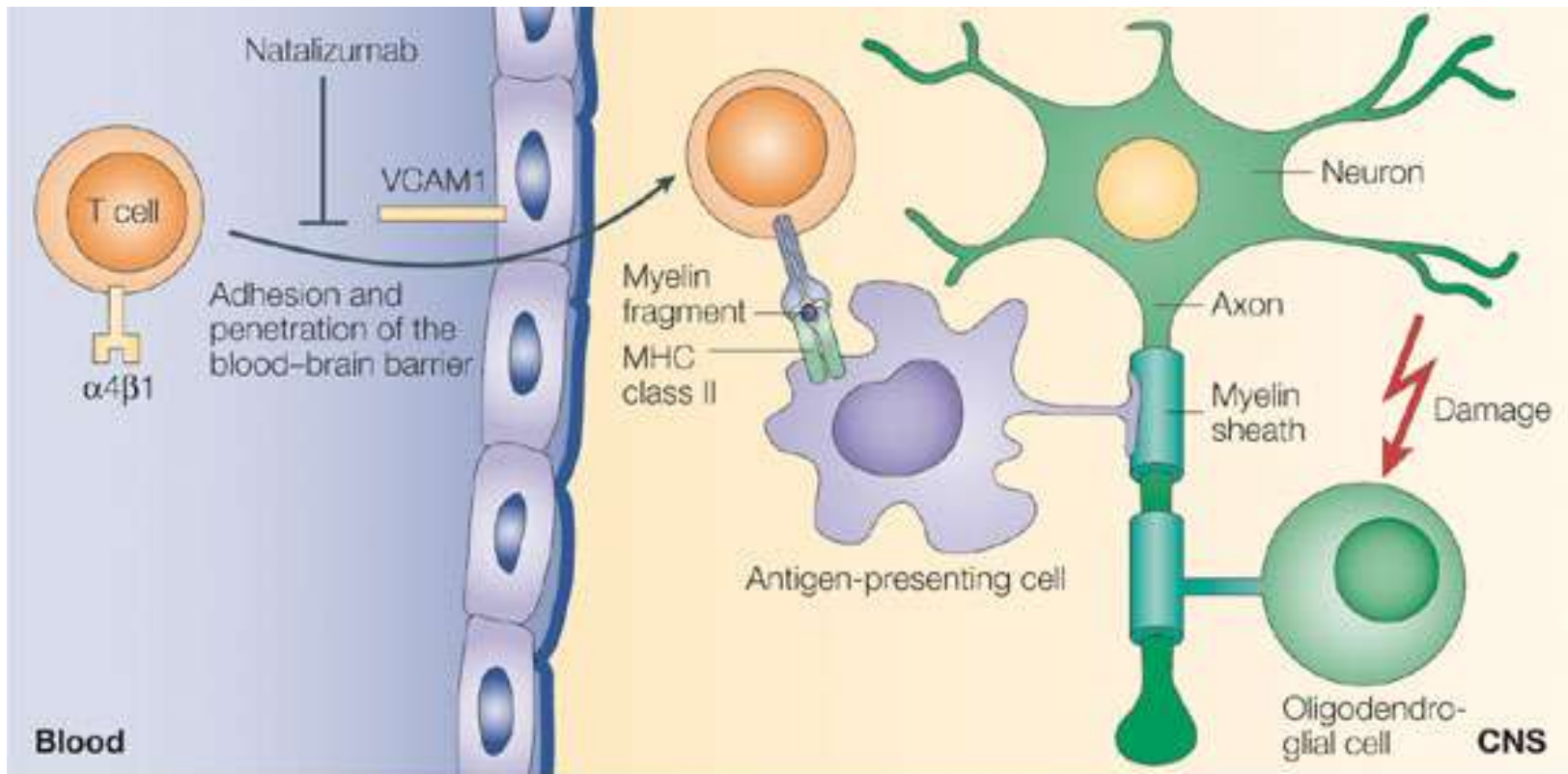
Inhibition de la costimulation nécessaire à l'activation du lymphocyte T et diminution de la production de TNF-alpha, d'IFN-gamma et d'IL-2



# Les intégrines

- Sont des récepteurs d'adhésion
- Jouent un rôle dans l'adhésion cellule-cellule notamment l'adhésion des cellules du système immunitaire aux cellules endothéliales avant leur sortie des vaisseaux sanguins sur le site d'une inflammation
- La sous unité alpha-4 de l'intégrine alpha-4 bêta-1 est la cible d'un anticorps monoclonal : le natalizumab (Tysabri)
- La sous-unité CD11a de l'intégrine LFA-1 est la cible d'un anticorps monoclonal : l'éfalizumab (Raptiva)

# Natalizumab

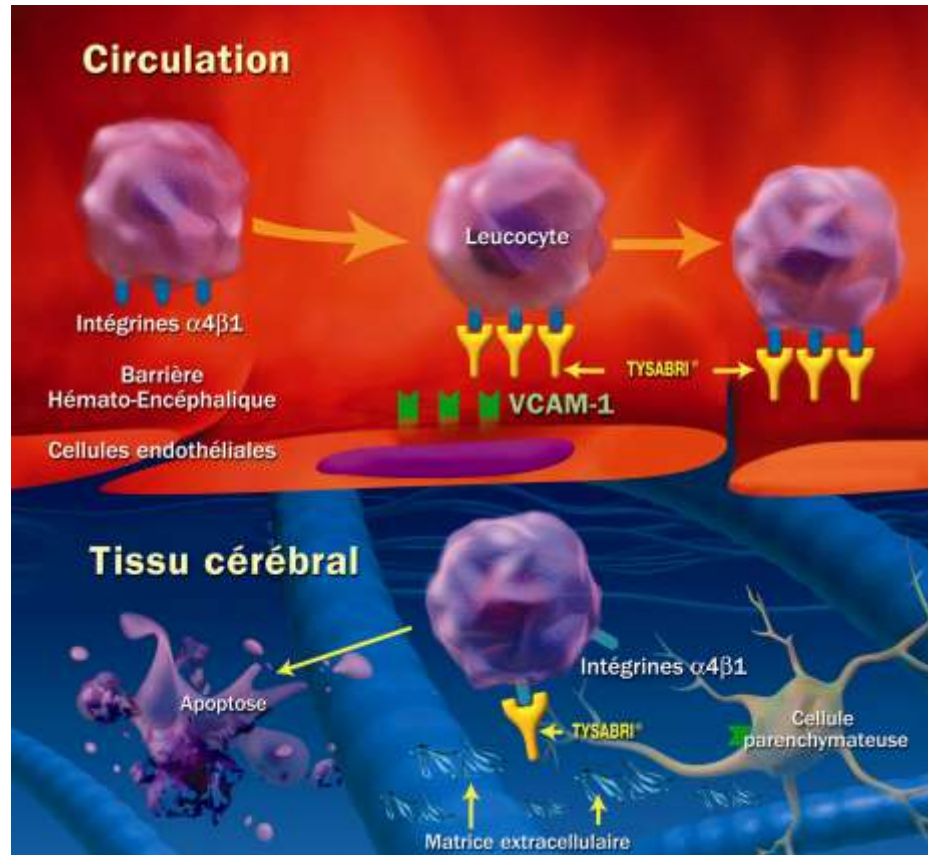


Nature Reviews | Drug Discovery

Sclérose en plaques

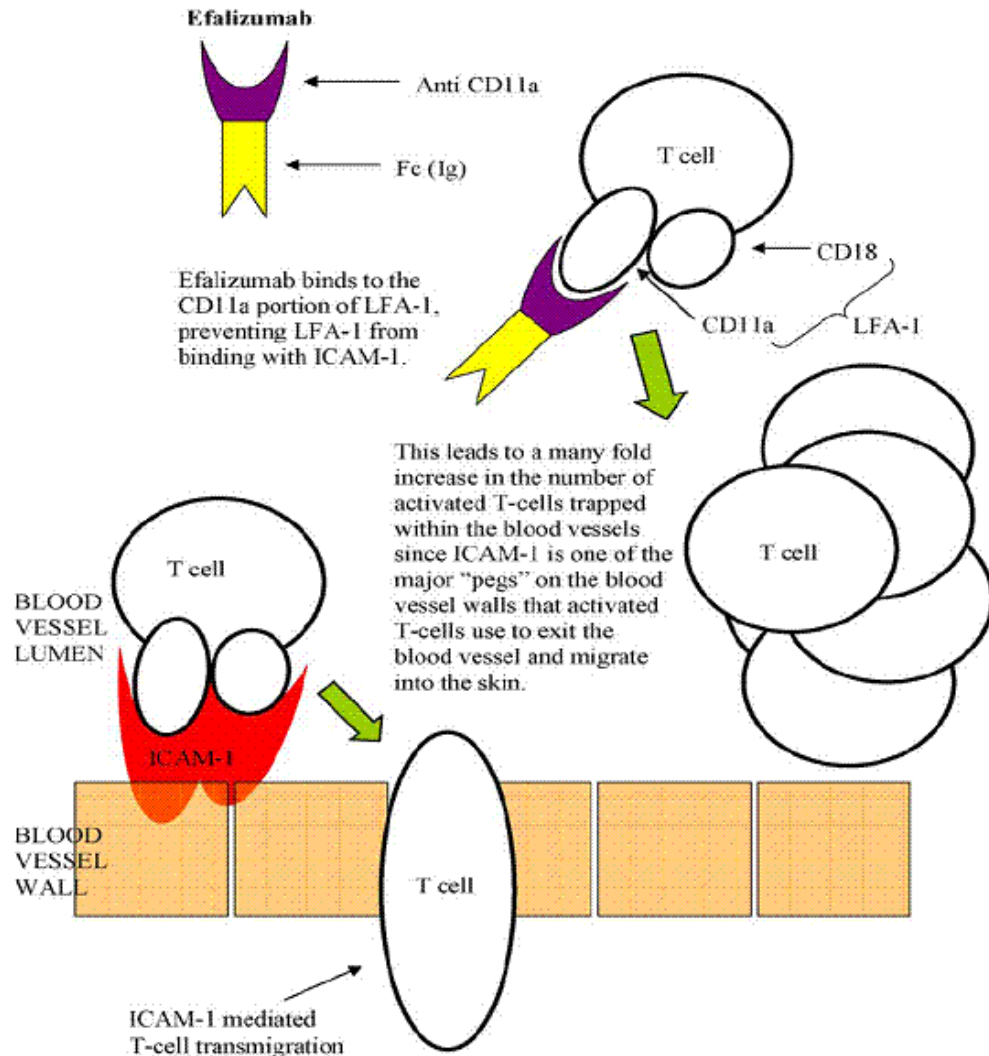
# TYSABRI®

## Mécanisme d'action



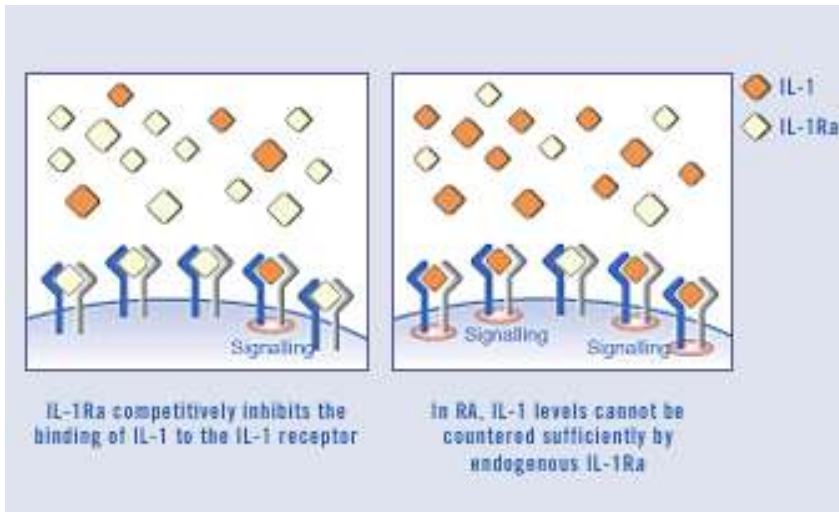
*Cannella B, et al. Ann Neurol. 1995;37:424-435 ;  
Yednock TA, et al. Nature. 1992;356:63-66.*

# Efalizumab



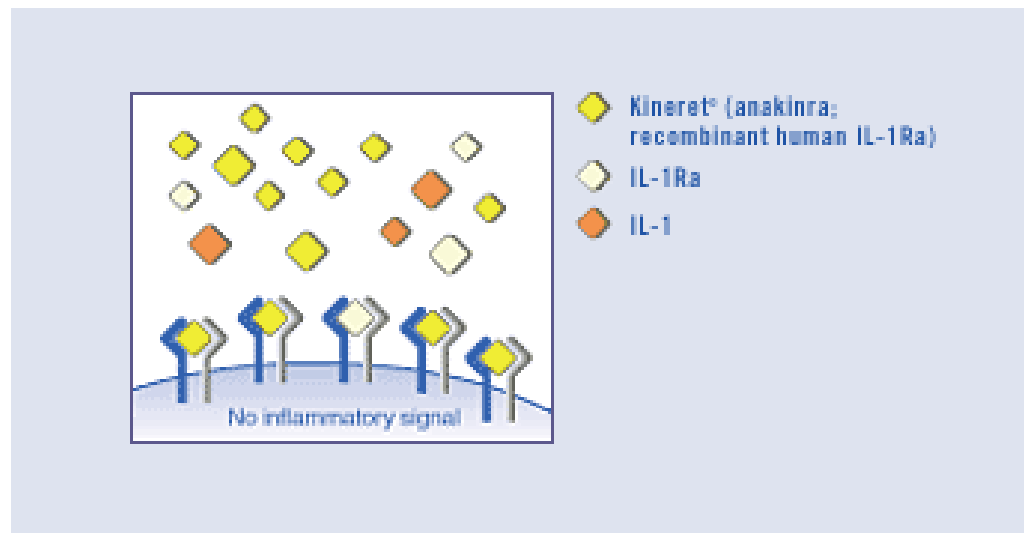
Psoriasis

# Les antagonistes du récepteur de l'IL-1



Polyarthrite  
rhumatoïde

Anakinra



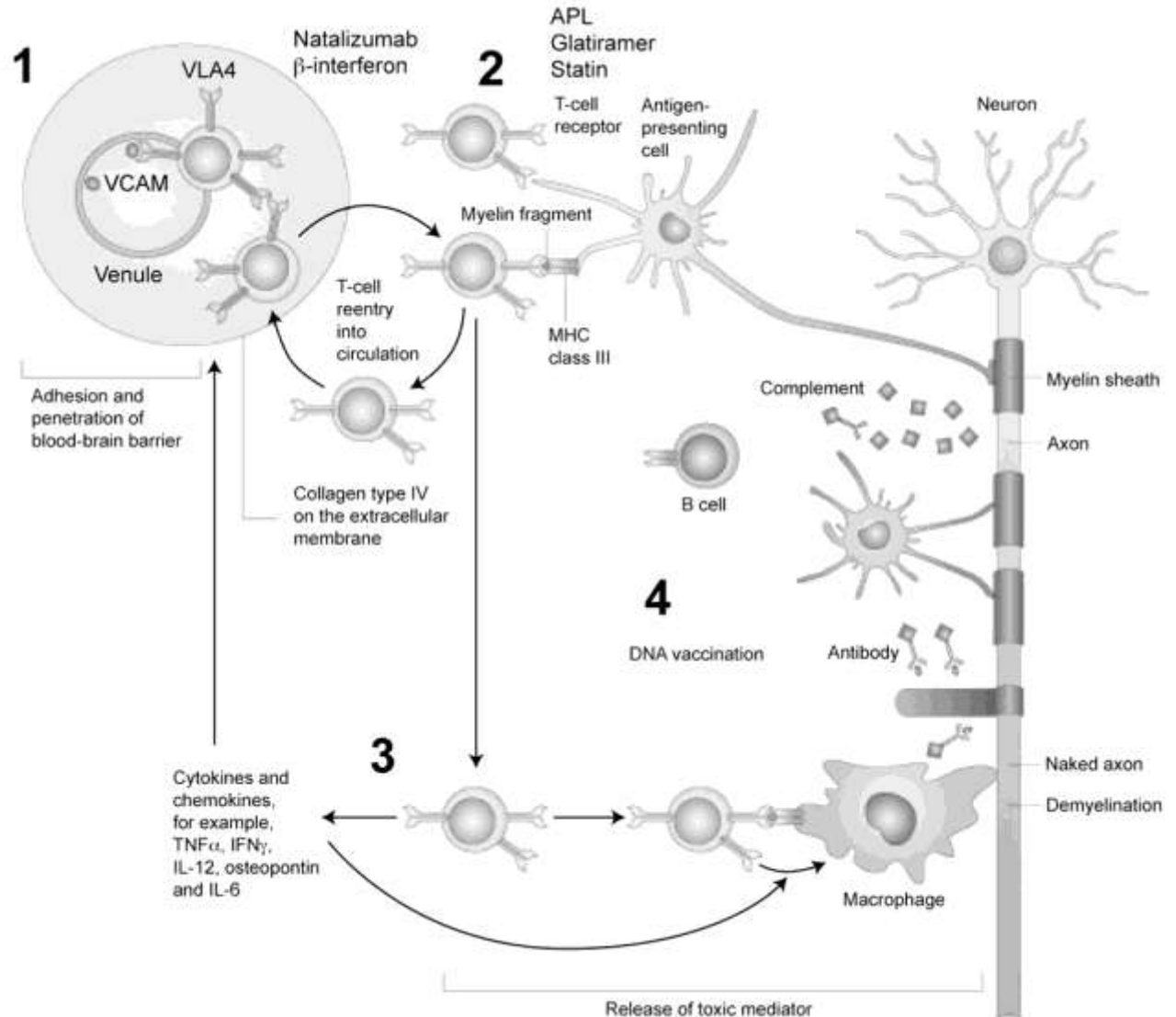
# Vers des stratégies intégrées

1 - Prévention de la pénétration lymphocytaire dans le SNC

2 - Inhibition de la reconnaissance des antigènes myéliniques par les lymphocytes T

3 - Inhibition des cytokines pro-inflammatoires des lymphocytes T

4 - Induction d'une tolérance lymphocytaire B





# Modalités d'administration

- Parentérale IV ou SC
  - Rituximab (Mabthera) : perfusions IV J1-J15
  - Adalimumab (Humira) : injections SC / 15j
  - Certolizumab (Cimzia) : injections SC S0,S2,S4, puis toutes les 4 semaines
  - Efalizumab (Raptiva) : injections SC / 7j
  - Natalizumab (Tysabri) : perfusions IV / 4 semaines
  - Infliximab (Remicade) : perfusions IV S0, S2, S6 puis toutes 6 à 8 semaines
  - Eanercept (Enbrel) : injections SC 1 ou 2 x / semaines
- Périodique (périodicité variable +++)
- Elimination
  - Rituximab (Mabthera) : 4 à 6 mois
  - Adalimumab (Humira) : 5 mois
  - Efalizumab (Raptiva) : 15 jours
  - Natalizumab (Tysabri) : 3 à 4 mois
  - Infliximab (Remicade) : 3 à 6 mois
  - Etanercept (Enbrel) : 115 heures

# Surveillance stricte

- Réactions d'hypersensibilité
  - aux points d'injection
  - Accidents anaphylactiques
- Déplétion lymphocytaire
  - B : rituximab
  - T : efalizumab, natalizumab
- Infections graves
  - Tuberculose
  - Infections opportunistes
  - Anti-TNF : 1 à 4/100 patient-années
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
  - Efalizumab, natalizumab
- Lymphomes non hodgkiniens
  - Anti-TNF : 6,1/10000 patient-années
- Résistance secondaire : anticorps anti-médicament
  - Exemple : natalizumab 6% des patients



# La reprise du travail

- Rémission totale ou partielle de la maladie ayant conduit à l'indication du traitement
  - Amélioration de l'incapacité temporaire compatible avec la pénibilité du poste de travail
- Patient surveillé périodiquement en fonction du contexte
  - Examen clinique tous les 2 à 6 mois
  - Bilan biologique toutes les 8 à 12 semaines
- Bonne tolérance du traitement
  - Infections : attention à la corticothérapie au long cours, aux drogues cytotoxiques, se méfier d'une AEG, fièvre inconstante, troubles neurologiques
  - Tumeurs : se méfier de l'adénopathie, de la dyspnée...
- Patient correctement vacciné
  - Attention : CI aux vaccins vivants chez les sujets traités par IS classiques, biothérapies et/ou corticothérapie per os à dose IS

# La reprise du travail et l'évaluation du risque infectieux

- Risque faible
  - Corticothérapie continue à faible dose (< 10 mg/j)
  - Méthotrexate hebdomadaire
  - **RT : facile, en général**
- Risque moyen
  - Corticothérapie continue > 0,1 mg/kg/j
  - Corticothérapie périodique en bolus
  - Stratégies anti-TNF alfa
  - Stratégies anti-CD20
  - Stratégies anti-intégrines
  - **RT : possible, raisonner au cas par cas**
- Risque élevé
  - Corticothérapie continue > 0,5 mg/kg/j
  - Cytotoxiques au long cours
  - Transplantation d'organes ou de moelle osseuse à la phase d'immunodépression intense
  - **RT : différée, le plus souvent**