

Impact des biothérapies sur l'immunité anti-infectieuse

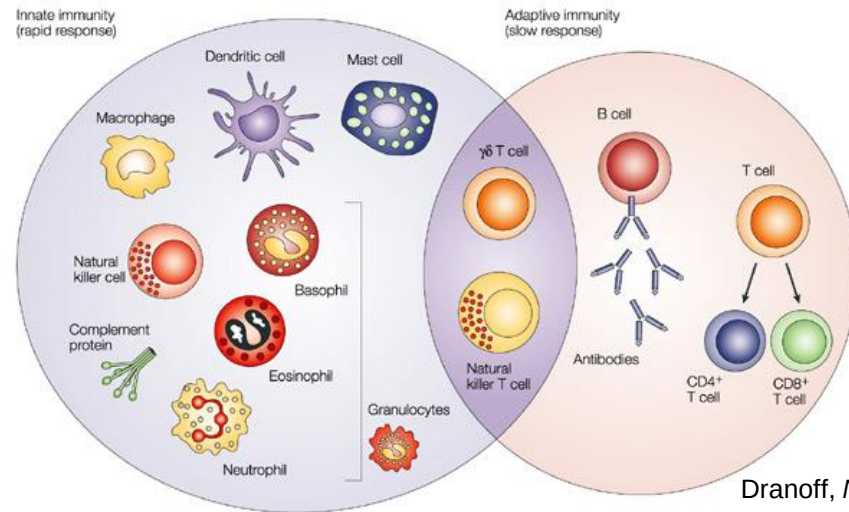
Biothérapies

Déficit immunitaire secondaire

Susceptibilité aux infections (1^{er} effet secondaire des biothérapies)

Immunité anti-infectieuse

- multiples acteurs
- déficit de l'un d'entre eux :
- criticité variable
- redondance



Dranoff, Nat Rev Cancer 2004

Nature, fréquence des infections, variables selon :

- **Cible de la biothérapie et mécanisme d'action**
 - action conjointe des acteurs de l'immunité dans une réponse anti-infectieuse
 - redondance partielle de certains acteurs
 - système d'échappement développé par certains pathogènes
- **Durée du traitement**
- **Traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou associés**
- **Maladie sous-jacente**
- **Passé infectieux du patient → mémoire immunologique**

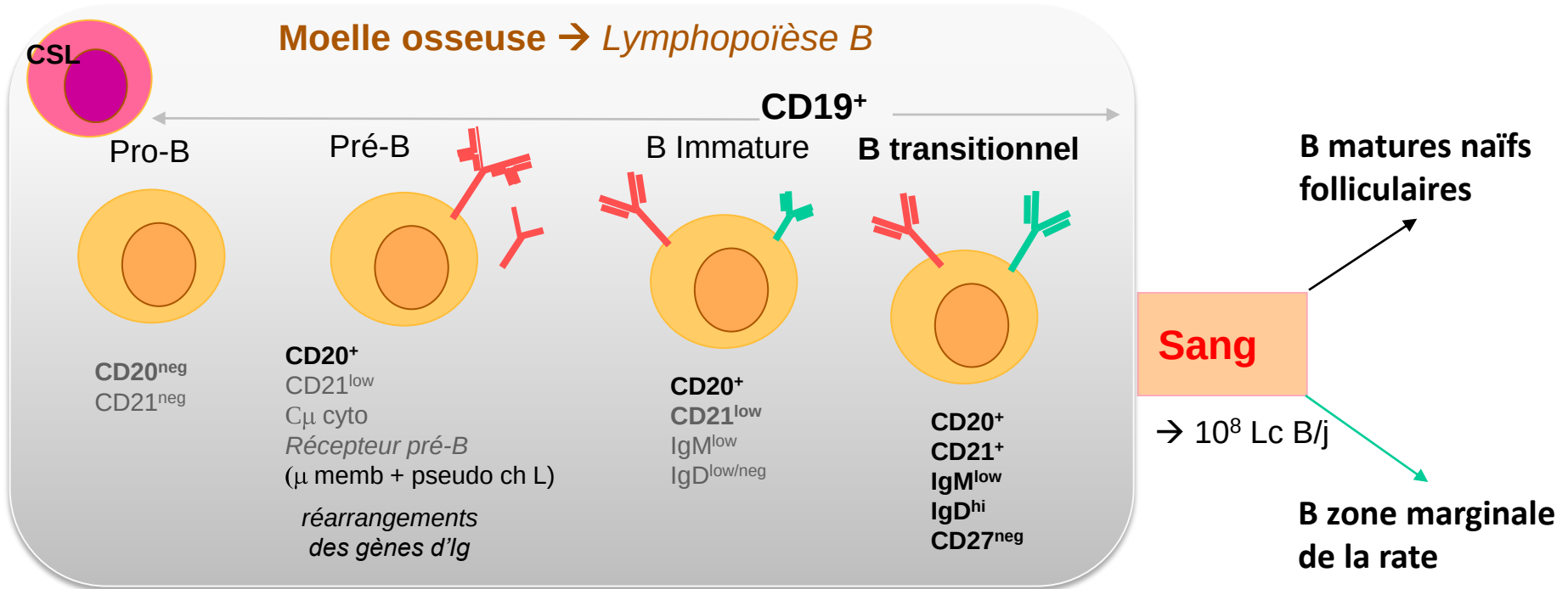
Rituximab : Ac anti-CD20

→ **Lignée B : CD20, spécifique du B Lc**

- cellules cibles ?
- cellules respectées ?

Au niveau central

- respect des progéniteurs et des cellules pro-B ; blocage au stade pro-B de la lymphopoïèse B



Moelle osseuse : OL primaire et secondaire

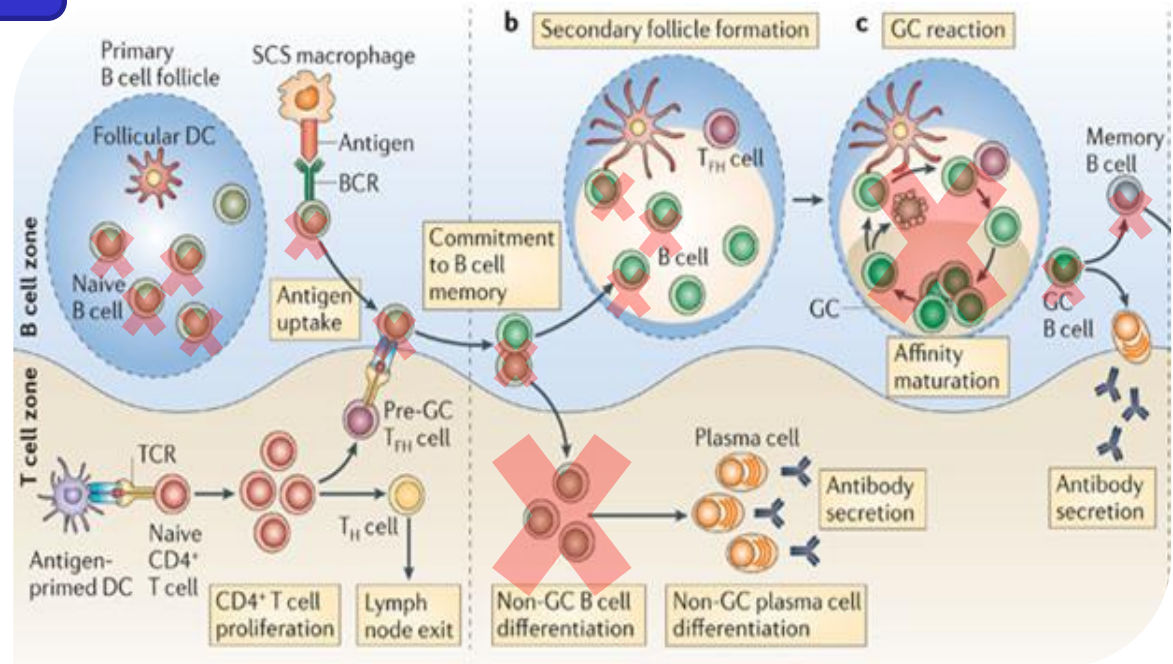
→ **lieu de domiciliation de Lc B mémoire et des plasmocytes :**

- Plasmocytes : durée de vie < 7j-30j (domiciliation MO, lamina propria)
- plasmocytes : $CD20^{neg}$: Pas de déplétion → persistance de la production d'Ac
- Déplétion *incomplète* en Lc B mémoire $CD19^{+}CD27^{+}$: réémergence de Lc B mémoire après traitement

Rituximab : Ac anti-CD20

En périphérie

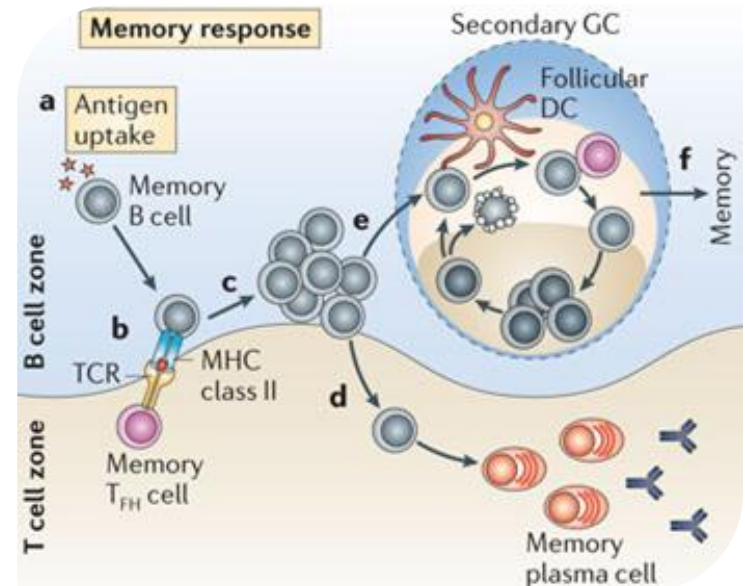
- ❑ Disparition Lc B naïfs circulants
- **Réponse primaire humorale** ➤



- ❑ Disparition Lc B mémoire circulants
- **Réponse secondaire humorale** ➤
- possibilité de réponse secondaire à l'issue du traitement

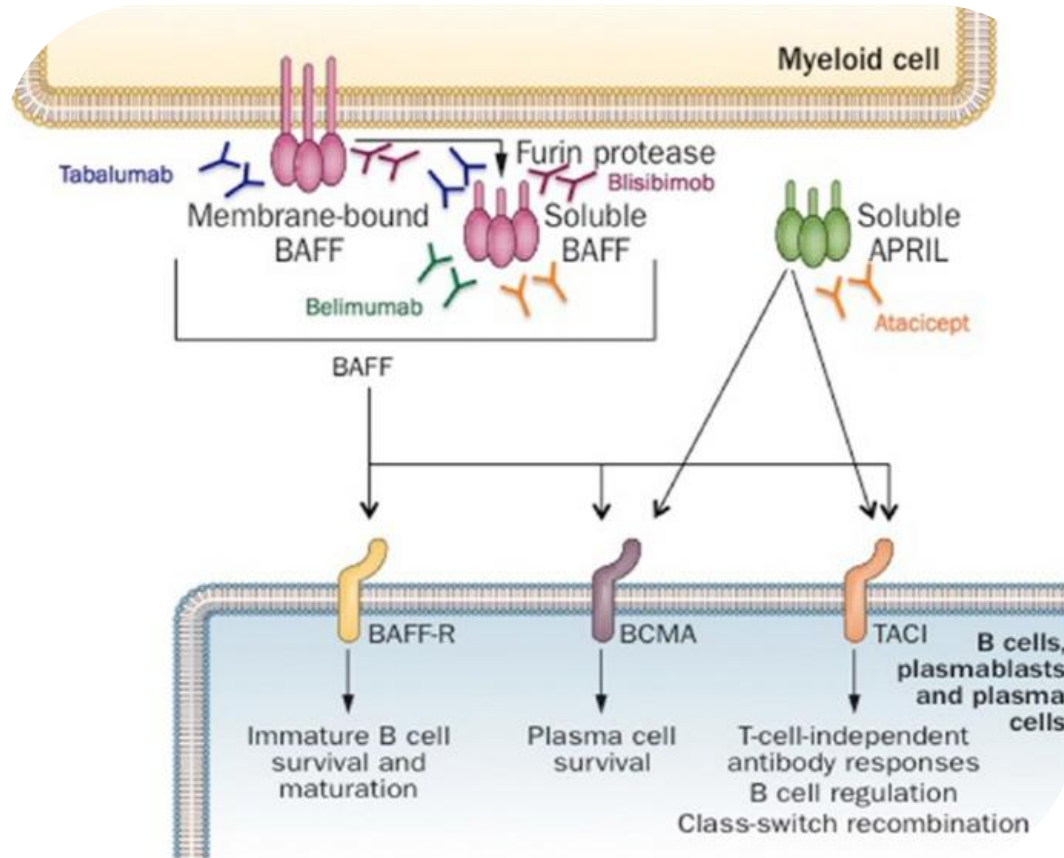
Taux d'Ig : ~ normes, variable selon les études
(sécrétion principale / plasmocytes matures)

- IgM ➤
- Ig G variables
- IgA stables / ➤
- Ac vaccinaux



Bélimumab : Ac anti-BAFF (BLyS)

Atacicept : TACI-Ig (blocage APRIL – A proliferating Inducing Ligand)



Bélimumab, Atacicept : **action à tous les stades de développement des cellules B**

➤ prolifération/survie des Lc B

➤ différenciation en cellules productrices d'Ac, en plasmocytes à longue durée de vie

Pas de déplétion totale mais baisse des Lc B circulants

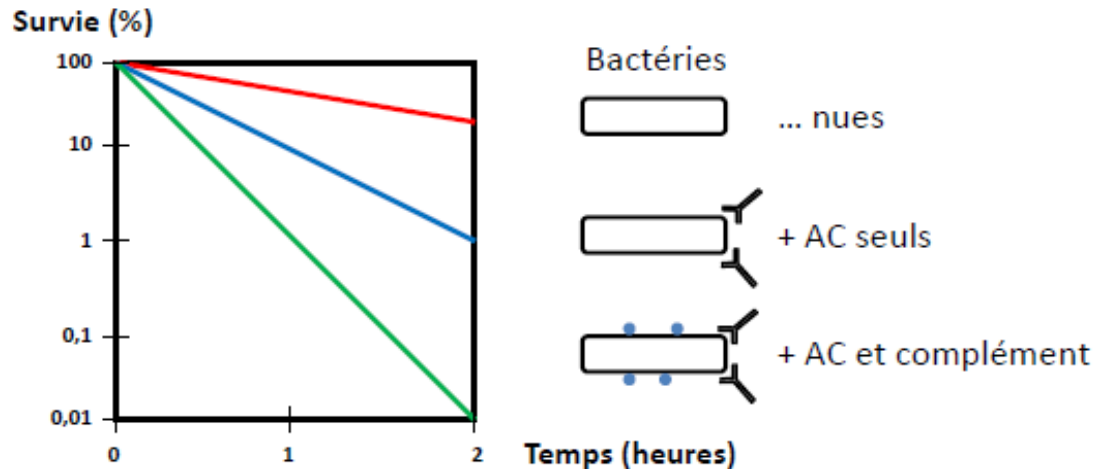
Rituximab : déplétion en cellules B CD20⁺

**Bélimumab, Atacicept : blocage prolifération/survie des Lc B
blocage différenciation en cellules productrices d'Ac**

→ Degré du déficit de l'immunité humorale ?

Rôle des Ac dans l'immunité anti-infectieuse (bactéries extra-cellulaires, virus)

Efficacité de la phagocytose variable selon la virulence

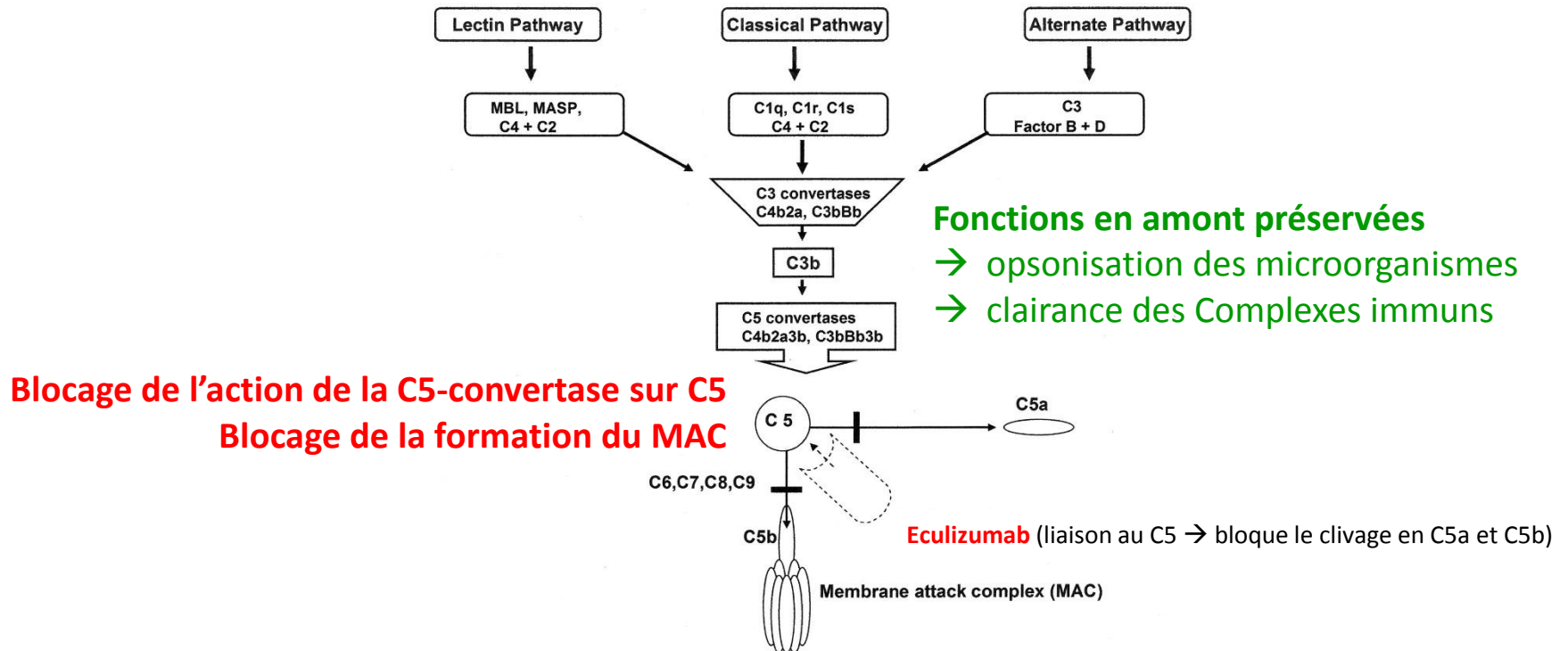


Susceptibilité aux infections de novo / latentes

→ bilan des ATCD infectieux avant traitement

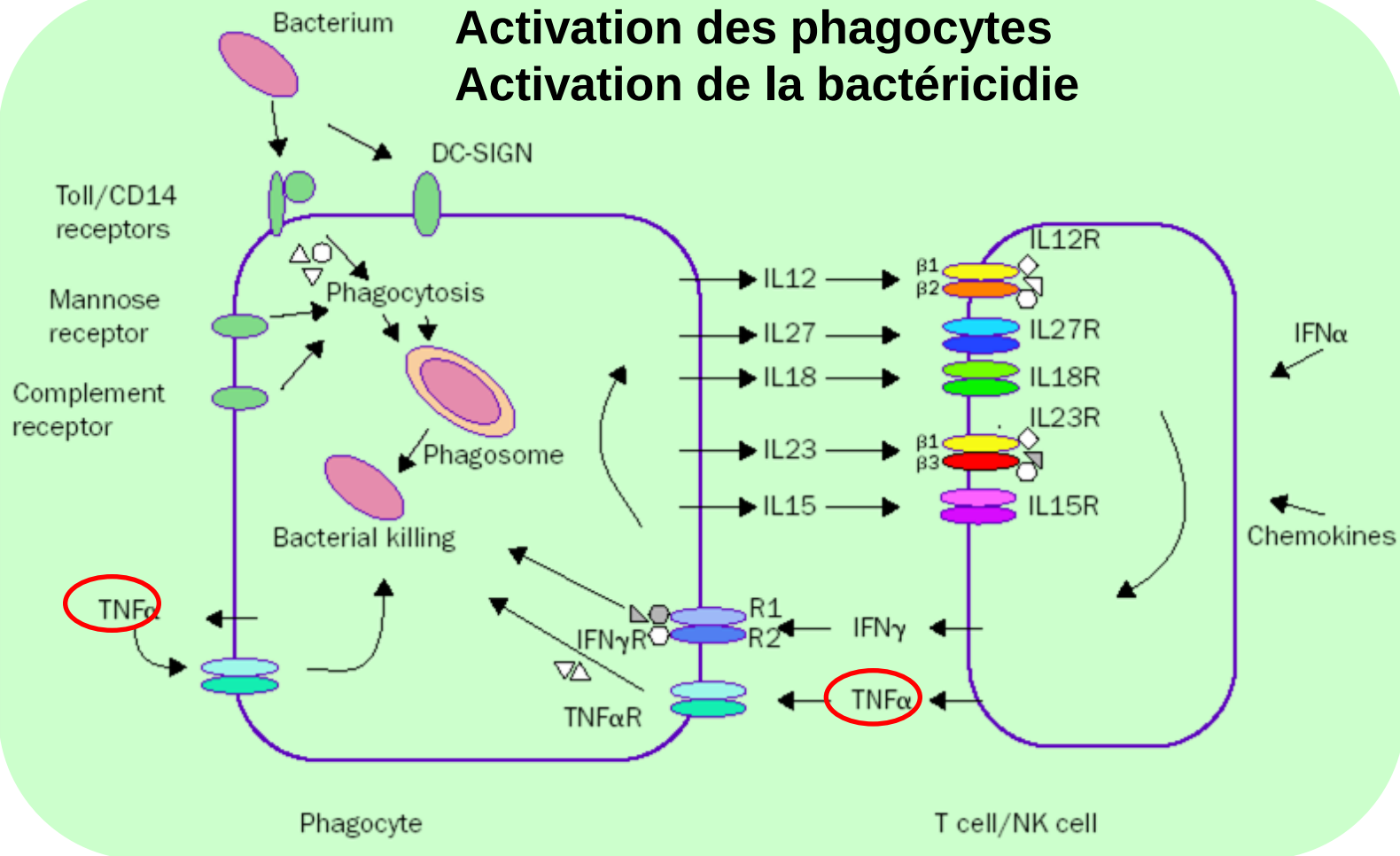
→ recommandations vaccinales avant traitement

anti-C5, eculizumab



- ❑ Méningocoques et autres germes **encapsulés** (capacité de résistance à la phagocytose passive)
- importance du complément dans la défense contre les *Neisseria*
- susceptibilité aux infections à méningocoques (→ vaccination systématique)

Activation des phagocytes Activation de la bactéricidie



Lancet Infect Dis 2004; 4: 739–49

- sécrétion induites d'IL-12, d'IL-15, d'IFN- α/β (infections virales), TNF
- activation NK
- axe IL-12 requis pour différenciation Th1 par T CD4⁺ (Dépendance moindre T CD8⁺)
- IFN- γ , TNF → renforcement des fonctions microbicides

→ Réaction inflammatoire = 1^{ère} ligne de défense contre les infections

- Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires incluant IL-1, IL-6

- Favorise l'expression des molécules d'adhésion

- Stimule le relargage d'enzymes protéolytiques

→ Rôle dans la lyse d'organismes intracellulaires

→ Rôle **essentiel** dans la formation de granulomes (→ apoptose des cellules infectées)

TNF- α

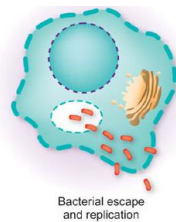
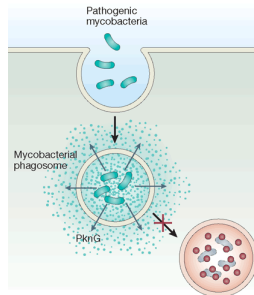
Les anti-TNF

→ inhibiteurs fonction macrophagique

Anti-TNF

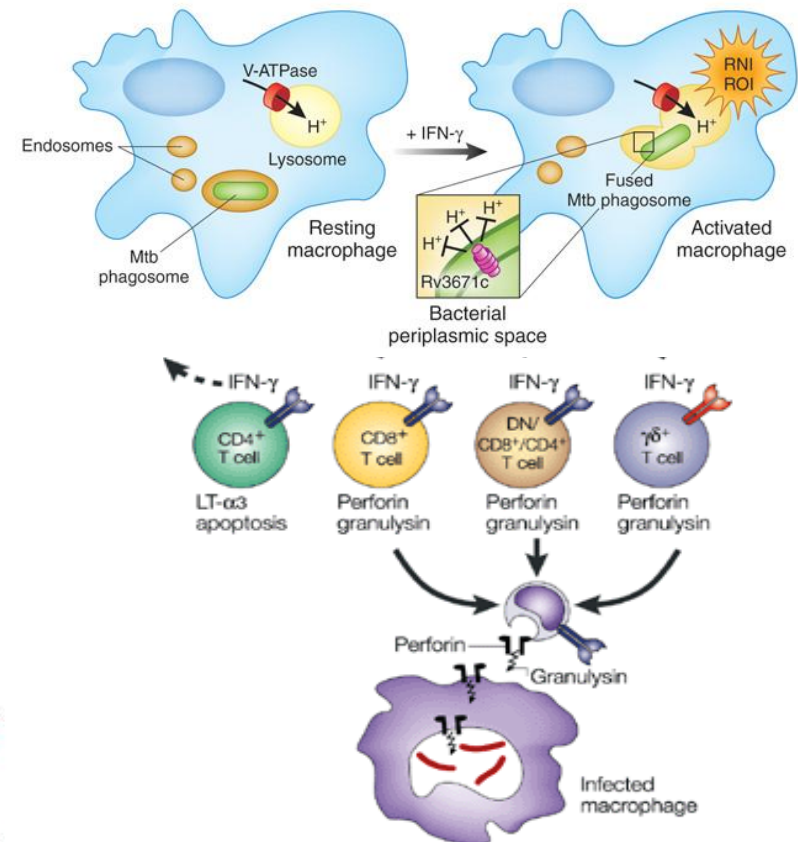
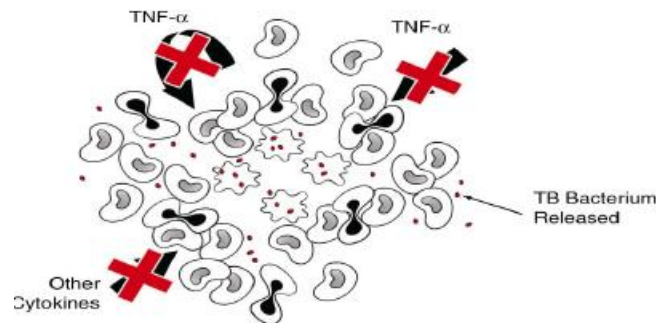
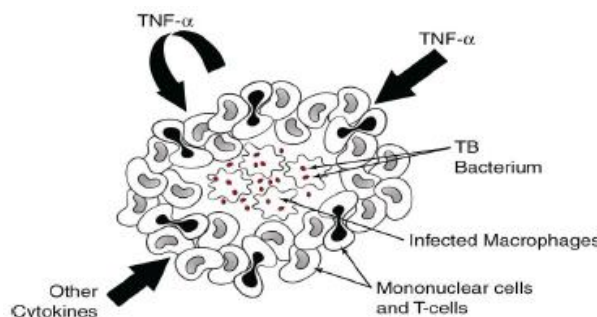
→ risque de réactivation tuberculose latente

Macrophage :
cible de *M. tb*

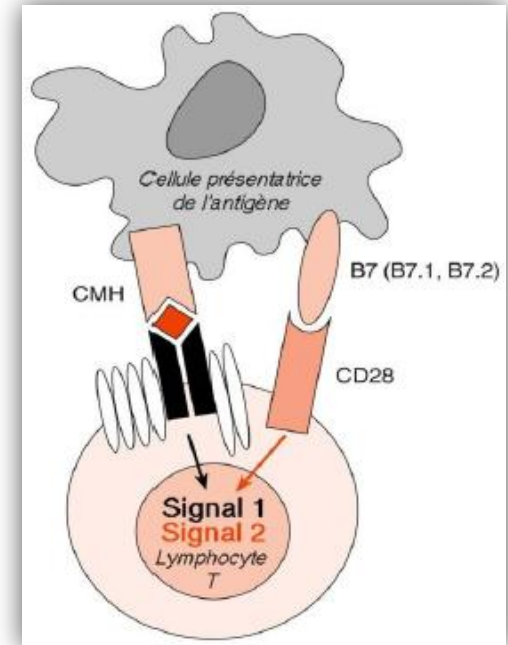
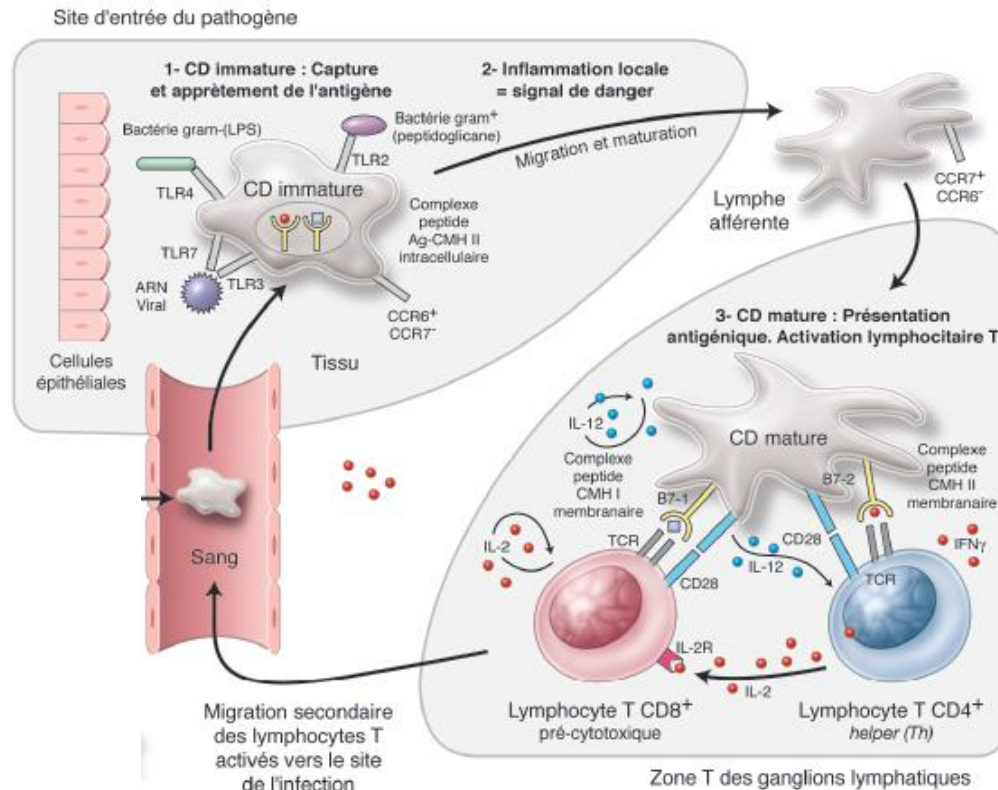


TNF : homéostasie du granulome

Barrière à la dissémination du BK



Protéine fusion CTLA-4-Ig (abatacept)



CTLA-4 → domaine extracellulaire homologue à CD28 ; affinité >> pour CD80/CD86

CTLA-4-Ig : liaison aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des CPAg

→ Absence de 2^{ème} signal de co-stimulation

→ Processus d'activation incomplet → anergie

→ **blocage de l'activation des lymphocytes T naïfs**

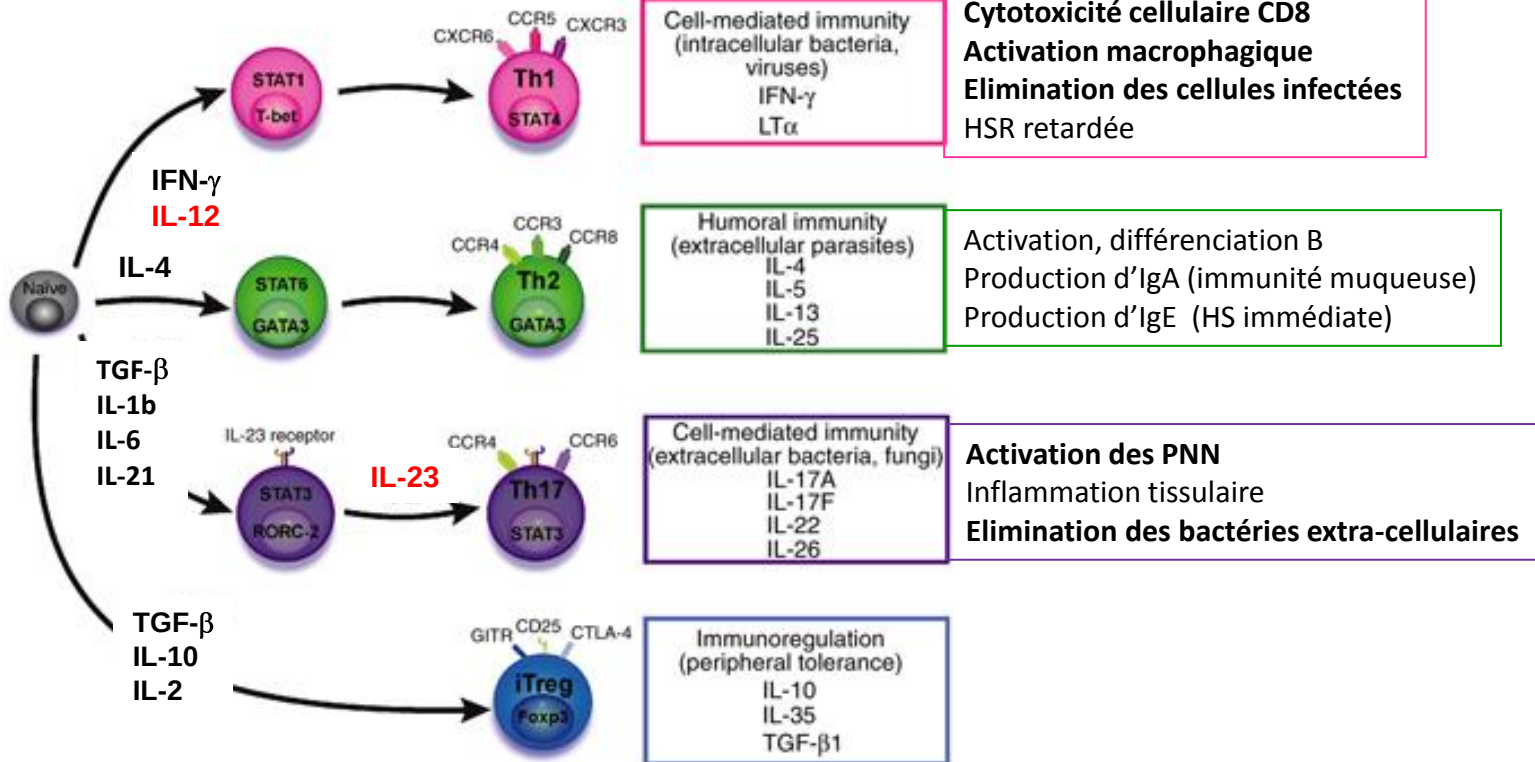
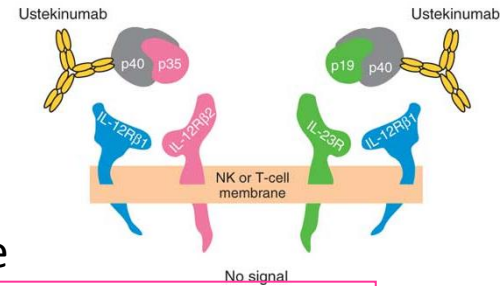
Exigence moindre en co-sinaux des lymphocytes T mémoire effecteurs

anti-IL-12 (p40)/23 (ustekinumab)

Interaction CPAg $\Leftrightarrow$ lymphocytes T naïfs

→ Activation/prolifération/ différenciation

→ polarisation fonctionnelle selon milieu cytokinique



Anti-IL2/23 :

- polarisation Th1 et amplification des cellules Th17 ↘
- Pas de traitement pendant une infection active
- Cellules Th1 mémoire ~ respectées
- Recommandations classiques / infections latentes

anti-VLA-4 (intégrine $\alpha 4$) natalizumab

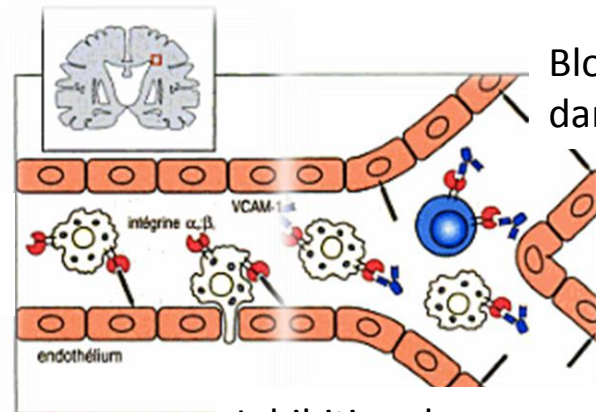
Interaction CPAg $\Leftrightarrow$ lymphocytes T naïfs

→ Activation/prolifération/ différenciation/polarisation fonctionnelle

→ acquisition de molécules d'adressage spécifiques

Lc T effecteurs VLA-4⁺ $\leftrightarrow$ ~~X~~ Cell. endothéliales VCAM⁺
Cell. endothéliales MadCAM⁺

Intégrine- $\alpha 4$: adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales



Blocage de la migration cellulaire dans les foyers inflammatoires

Inhibition du passage intracérébral des leucocytes
Réduction de l'inflammation

Blocage de la migration des Lymphocytes T effecteurs (indépendamment spécificité)

↳ immunité anti-infectieuse intra-cérébrale

→ risque élevé de LEMP, encéphalites herpétiques, cryptosporidiose...

Conclusion

- le mode d'action des biothérapies et les données des observatoires
- les grands principes de la réponse immunitaire à un pathogène
- Le passé infectieux du patient
- L'immunité anti-infectieuse avant traitement
- Son degré d'immunocompétence
 - risques infectieux généraux et spécifiques du patient
 - stratégie de prévention à instaurer