La STPI
En collaboration avec
La STI et l'ATP
Organise une journée scientifique sur

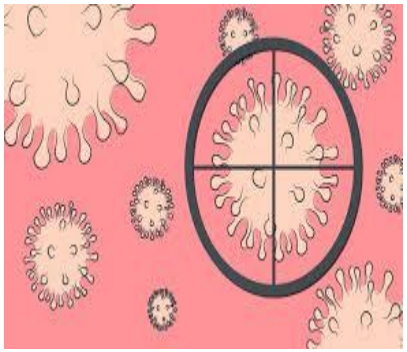
La Gestion du risque infectieux sous immunosuppresseurs

8 Janvier 2025

Complexe scientifique et social

Faculté de médecine de Sousse

Epidémiologie des risques infectieux sous immunosupresseurs



Pr hajer ben brahim

CHU Fattouma-bourguiba-Monastir

Immunosuppresseurs/Infection

Molécules

Agents pathogènes

Fréquences /Incidence

Is /Infection

Facteurs de risque

Morbidité mortalité

Immunosuppresseurs/Infection

Corticothérapie

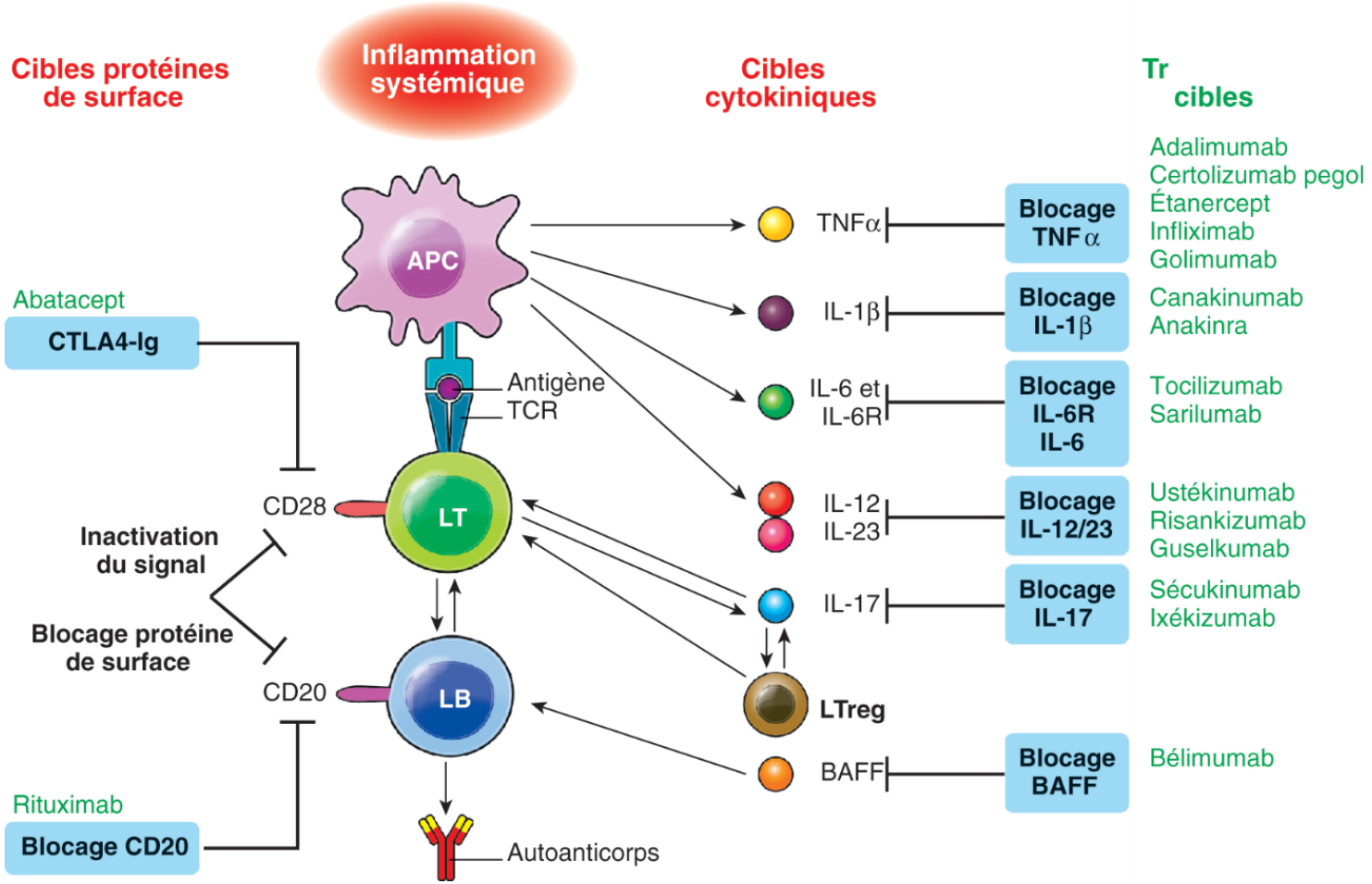
Méthotrexate

Thérapie ciblée:

- Récepteurs cellulaires
- Cytokines
- Cellules immunitaires

Ac monoclonaux, protéines de fusion, targeted small molecules

Biothérapie: voies



Rhumatisme inflammatoire/Infection

EXTENDED REPORT

Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis

- 2108 patient avec rhumatisme inflammatoire
- Observation 9,2 ans
- Comparaison avec pop générale

Table 2 Incidence of serious infections by site

	Incidence/1000 person-years, mean (95% CI)		
	Men	Women	Total
Respiratory tract	8 (5.7 to 10.8)	5 (3.8 to 6.5)	5.9 (4.8 to 7.2)
Urinary tract	2.1 (1to 3.7)	3.1 (2.2 to 4.3)	2.8 (2 to 3.7)
Skin	2.8 (1.6 to 4.7)	1.5 (0.9 to 2.4)	1.9 (1.3 to 2.7)
Septicaemia	1.5 (0.7 to 3)	0.6 (0.3 to 1.3)	0.9 (0.5 to 1.5)
Infectious arthritis	0.8 (0.2 to 1.9)	0.4 (0.1 to 1)	0.5 (0.2 to 1)
All combined	15.2 (12 to 18.9)	10.7 (8.9 to 12.8)	12.1 (10.5 to 13.9)

Table 3 Relative risk of serious infections by site

	Age- and sex-adjusted RR (95% CI)
Respiratory tract	3.5 (2.3 to 5.4)
Urinary tract	2 (1.2 to 3.4)
Skin	1.9 (1.1 to 3)
Septicaemia	4 (2 to 7.8)
Infectious arthritis	2.2 (0.4 to 12.5)
All combined	2.7 (2 to 3.4)

Trois facteurs ↗ le risque d'infections:

- Facteurs rhumatoïdes positifs
- Tabagisme
- corticothérapie

Jarrod Franklin.Ann Rheum Dis 2007;66:308–312

Corticothérapie / Infection

Infections bactériennes Infections à pyogènes

(staphylocoque, bacilles Gram négatif)
Salmonellose
Listériose
Nocardiose
Tuberculose

Infections virales

Varicelle–zona
Herpès
Cytomégalovirus
Hépatites virales B et C

Infections fungiques /Parasitaires

pneumocystose
Aspergillose
Cryptococcose
Candidose
Anguillulose
Toxoplasmose

- Dose quotidienne ≥ 10mg (RR 2,1)
- Dose cumulée ≥ 700 mg
- Durée

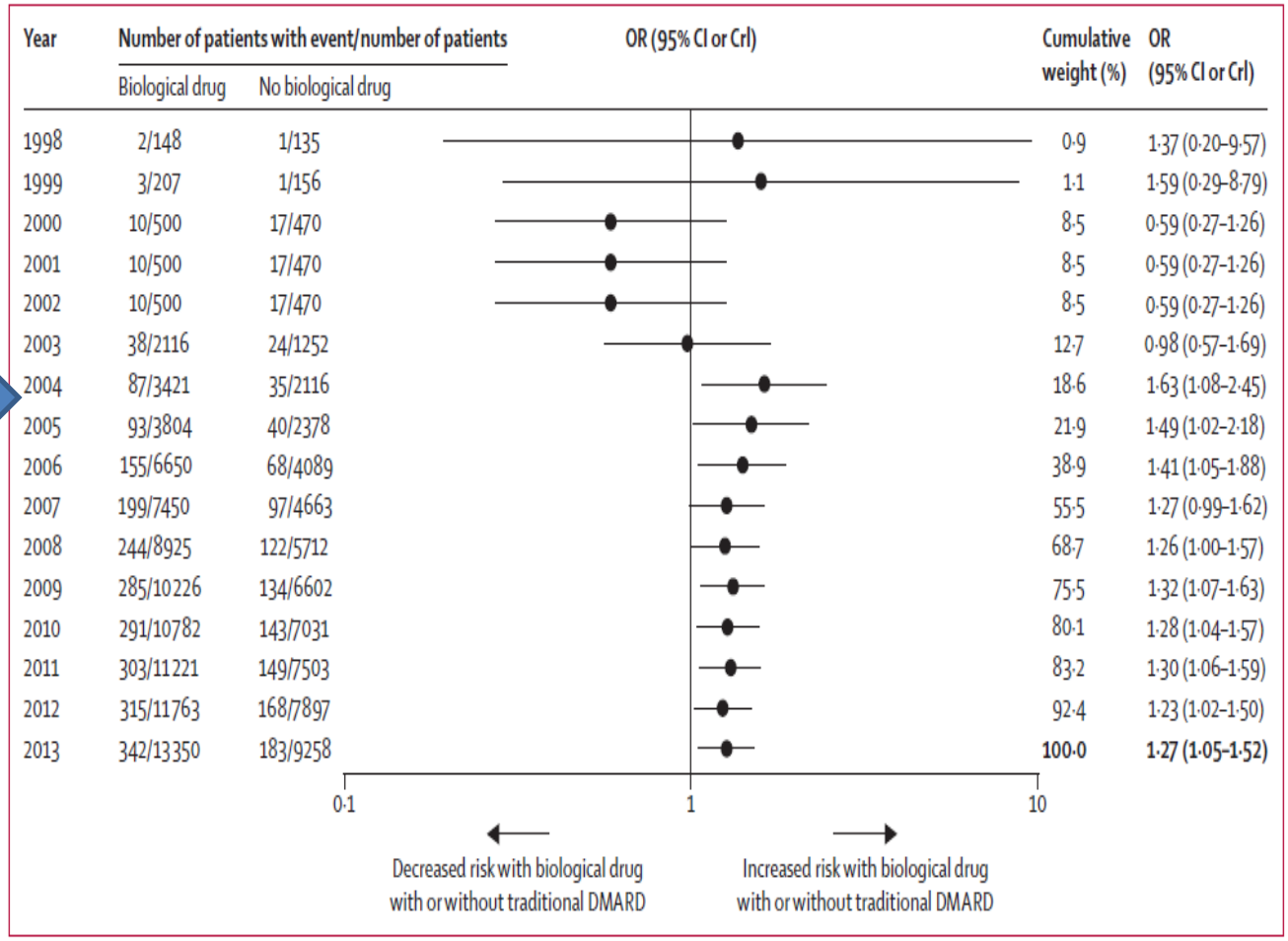
La Revue de médecine interne 28 (2007) 841–851

Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

- 106 études
- 42 330 patients
- Biothérapie

  Vs
- Traditional disease modifying antirheumatic drug (DMARDs)

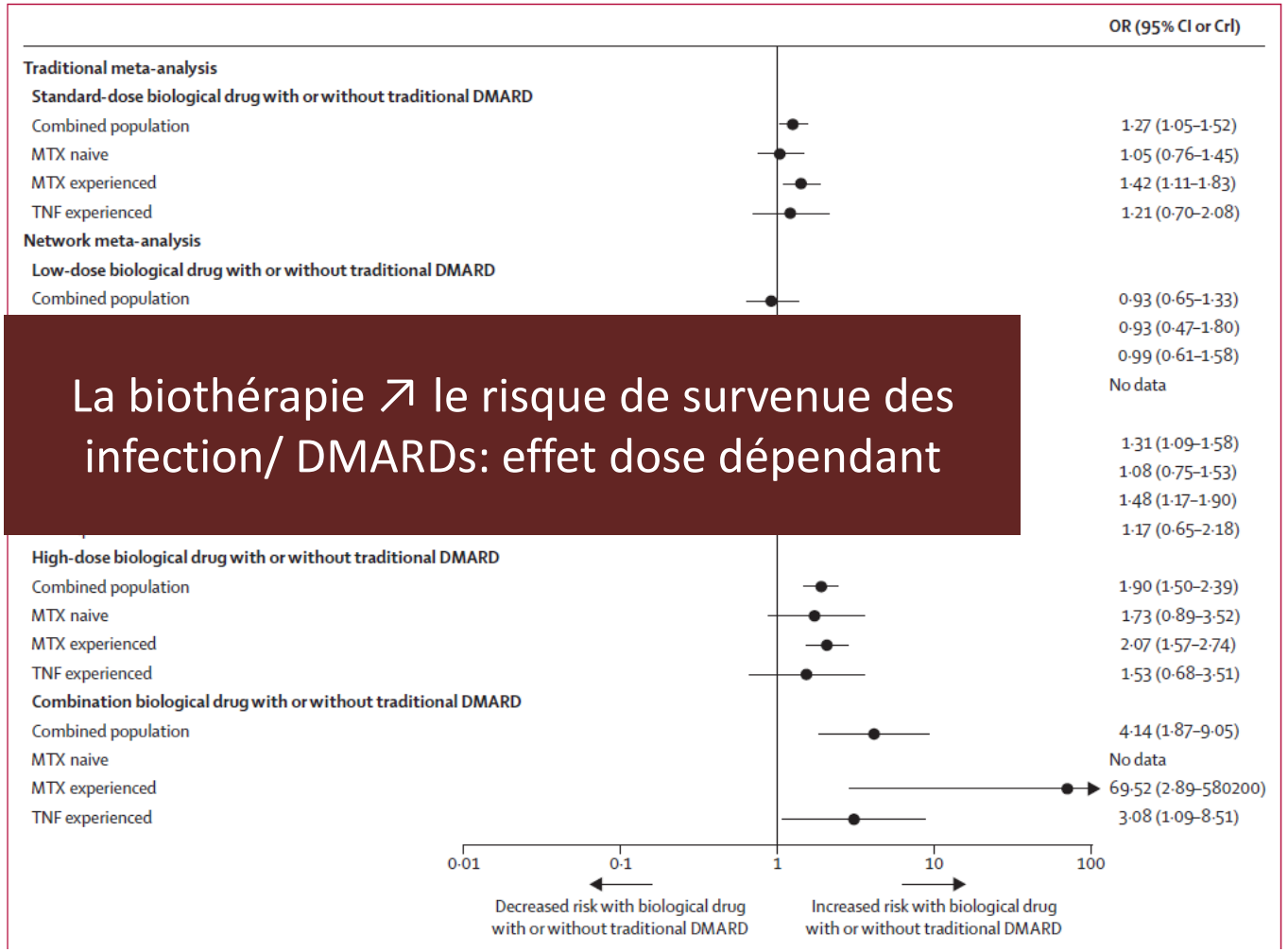
Evènement/patient-année



Lancet. 2015 jul 18, 386 (9990): 258-65

Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

-DMARD: 20 ev/1000 py
-Bioth(DS) : +6
-Bioth (FD): + 17
-Ttt combiné : +55

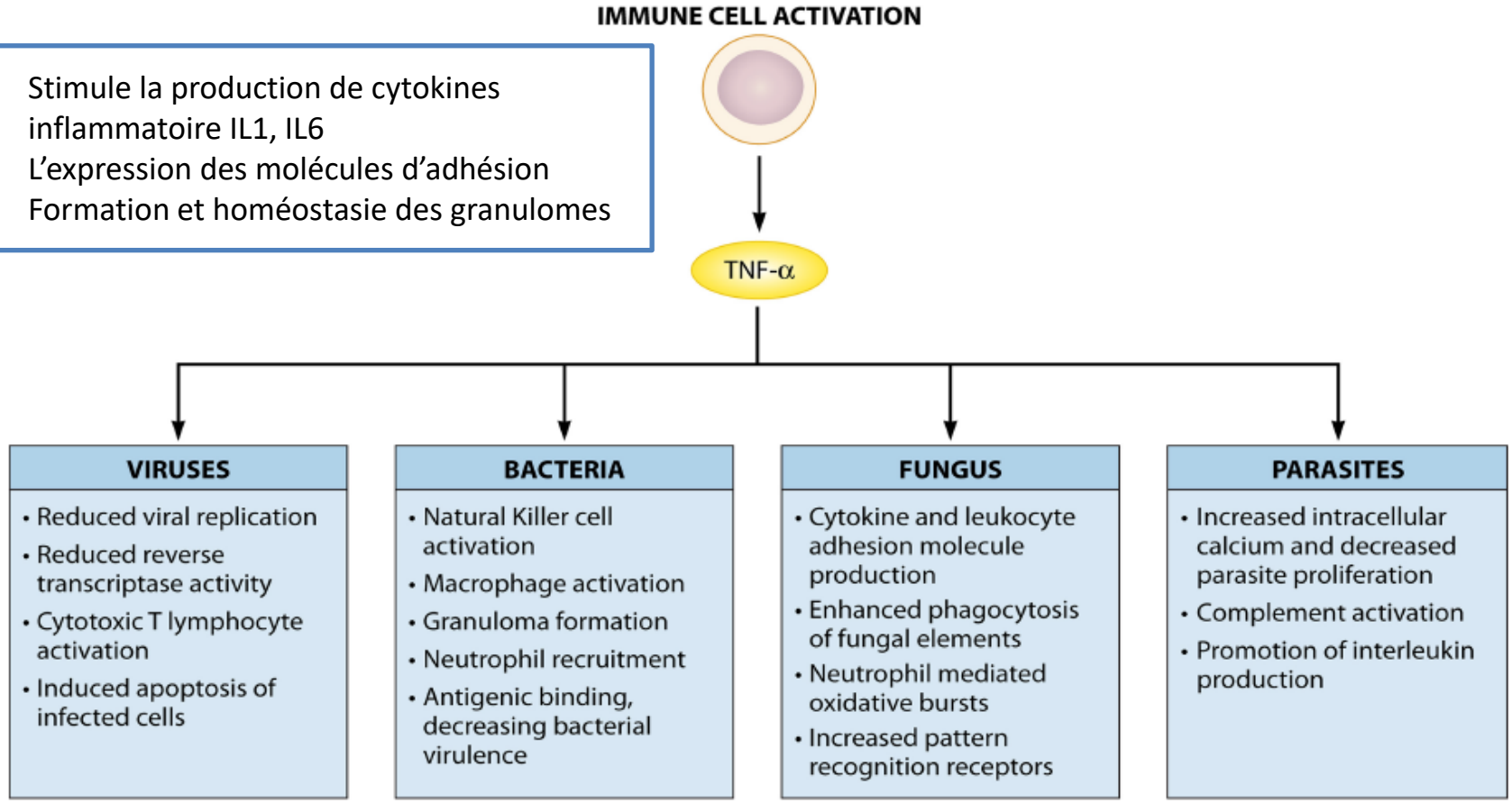


La biothérapie ↗ le risque de survenue des infection/ DMARDs: effet dose dépendant

Lancet. 2015 jul 18, 386 (9990): 258-65

Anti TNF - α

- Stimule la production de cytokines inflammatoire IL1, IL6
- L'expression des molécules d'adhésion
- Formation et homéostasie des granulomes



-**TNF – α inhibitors**: **Infliximab**, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab

Inhibitor, type of pathogen or infectious complication	Disease or pathogen	Differential factor	Frequency (% or no. of events/no. of PY)[a]
All inhibitors			
Viruses	Hepatitis B virus reactivation	$HBsAg^+$	12–39 (84, 86)
		Anti-$HBcAb^+$, $HBsAg^-$	5 (86)
	Herpes zoster reactivation		1.01/100 (97)
Bacteria	Tuberculosis		116.7/100,000 (1227)
	Nocardiosis		8.66/100,000 (82)
	Listeriosis		6.93/100,000 (82)
Fungi	Invasive candidiasis		
	Pneumocystosis		0.5 (1228)
Serious infections			4.5–14.0/100 (1229, 1230)
Adalimumab			
Viruses	Cytomegalovirus		<0.1/100 (1231)
Bacteria			
Fungi			
Serious infections			
Infliximab			
Viruses	Herpes zoster		1.1–1.8/100 (97, 185)
Bacteria	Tuberculosis		144–188/100,000 (156, 1227, 1232)
	L. monocytogenes		15.5/100,000 (156)
Fungi	*Candida*		10.2/100,000 (1234)
	Aspergillosis		8.6/100,000 (1234)
Serious infections		Age <65 yrs	5.4/100 (1235)
		Age >65 yrs	16.0/100 (1235)
Etanercept			
Viruses	Herpes zoster		0.9–2.2/100 (97, 185)
Bacteria	Tuberculosis		9.3–35/100,000 (156, 1227)
	L. monocytogenes		1.8/100,000 (156)
Fungi	*Candida*		5.3/100,000 (1234)
	Aspergillosis		6.2/100,000 (1234)
Serious infections			1.7–6.4/100 (1233)

- **Essentiellement** : infections granulomateuse, bactéries intracellulaires
- Réactivation virale ± (VZV, HBV)
- Risque variable selon les molécules

Davis J. Clinical Microbiology Reviews.July 2020 Volume 33 Issue 3 e00035-19

RHEUMATOLOGY

Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly

Registre britannique des biothérapies
Etude prospective observationelle
11798 anti TNF Vs 3598 DMARDs
Risque d'infections sévères (IS)

TABLE 2 Overall and time-dependent risk of SI

Results	nbDMARD	All TNF	ETN	INF	ADA
Follow-up, pyrs	9259	36 230	15 874	9622	10 733
Number of SIs	296	1512	609	441	462
Rate/1000 pyrs (95% CI)	32 (28, 36)	42 (40, 44)	38 (35, 42)	46 (42, 50)	43 (39, 47)
Unadjusted HR	Ref.	1.5 (1.3, 1.7)	1.4 (1.2, 1.6)	1.6 (1.4, 1.9)	1.4 (1.2, 1.7)
				1.6)	1.3 (1.1, 1.5)
				2.6)	1.8 (1.2, 2.7)
				2.2)	1.4 (0.9, 2.1)
				1.5)	1.3 (0.9, 1.8)
				1.8)	0.8 (0.6, 1.3)

- Risque IS plus important groupe antiTNF: OR 1,2
- Pas de différence significative entre les trois molécules
- Le risque est max les 6 premiers mois
- Le risque ↗ significativement avec l'âge dans les deux groupes

Age band, years	Follow-up, pyrs	Infections (*n*)	Events/1000 pyrs (95% CI)	Follow-up, pyrs	Infections (*n*)	Events/1000 pyrs (95% CI)	AdjHR[a,b] (95% CI)
<55	2951	52	18 (13, 23)	17 100	477	28 (25, 31)	1.2 (0.8, 1.6)
55–64	2964	76	26 (20, 32)	11 608	533	46 (42, 50)	1.4 (1.1, 1.9)
65–74	2414	125	52 (43, 62)	6325	395	62 (56, 69)	0.9 (0.7, 1.2)
>75	931	43	46 (33, 62)	1198	99	83 (67, 101)	1.5 (0.9, 2.6)

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)

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION
ESCMID

Table 2
Summary of estimated risks of infection in patients with rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory diseases treated with anti-tumour necrosis factor-α therapy across randomized controlled trials and observational studies

Reference, year	Study design, no. of patients, type of anti-TNF-α agent, time period	Risk estimate for serious infection	Risk estimate for opportunistic infection[a]	Risk estimate for TB
RCTs		OR; 95% CI	OR; 95% CI	OR; 95% CI
Singh et al., 2011 [25]	Meta-analysis of 163 RCTs and 46 OLEs (61,964 patients); biological vs. non-biological DMARDs until 2010	1.37; 1.04–1.82 (SS) overall 3.51; 1.59–7.79 (SS) for certolizumab	NR	4.68; 1.18–18.60 (SS)
Michaud et al., 2014 [9]	Meta-analysis of 44 RCTs; only RA (11,700 patients); anti-TNFs vs. non-biological DMARDs until 2013	1.42; 1.13–1.78 (SS) overall 1.69; 1.12–2.54 (SS) for adalimumab 1.98; 0.99–3.96 (NS) for certolizumab 1.63; 1.07–2.47 (SS) for infliximab	NR	NR
Singh et al., 2015 [26]	Meta-analysis of 106 RCTs; only RA (42,330 patients); biological vs. non-biological DMARDs until 2014	1.31; 1.09–1.58 (SS) for standard dose 1.90; 1.50–2.39 (SS) for high dose 0.93; 0.65–1.33 (NS) for low dose	NR	NR
Ai et al., 2015 [8]	Meta-analysis of 50 RCTs and 13 registries and cohort studies; only RA (82,590 pts); infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab and certolizumab vs. no anti-TNFs or general population	NR	NR	17.1; 13.9–21.0 (SS) vs. general population 4.03; 2.36–6.88 (SS) vs. RA patients not exposed to anti-TNFs
Minozzi et al., 2016 [7]	Meta-analysis of 71 RCTs plus 7 OLEs; RA, PsA and AS (22,760 plus 2236 patients); infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab vs. no anti-TNFs until 2014	1.41; 1.16–1.73 (SS)	0.94: 0.33–2.64 (NS)	3.53; 1.58–7.85 (SS) (32 TB cases)

Anti TNF - α

Infliximab

Adalimumab

Etanercept

Tuberculose active

Infections non tuberculeuse:
- Virale : 40%
- Bactérienne: 33%
- Fongique : 22%
- Parasitaire: 4%

Facteurs ↗ le risque:
- Dose
- Malnutrition
- Le diabète
- Association à d'autre Is
- Age

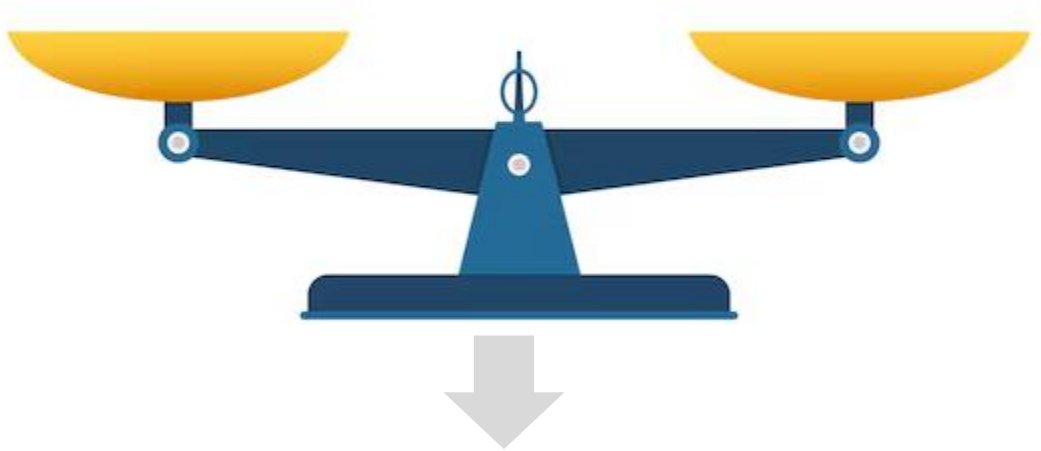
Davis J. Clinical Microbiology Reviews.July 2020 Volume 33 Issue 3 e00035-19

Anti TNF - α

Risque infectieux des anti- TNF α

- ↙ Le degré d'activité de la maladie
- ↙ Le syndrome inflammatoire
- ↙ Corticothérapie associée

Risque intrinsèque de la biothérapie



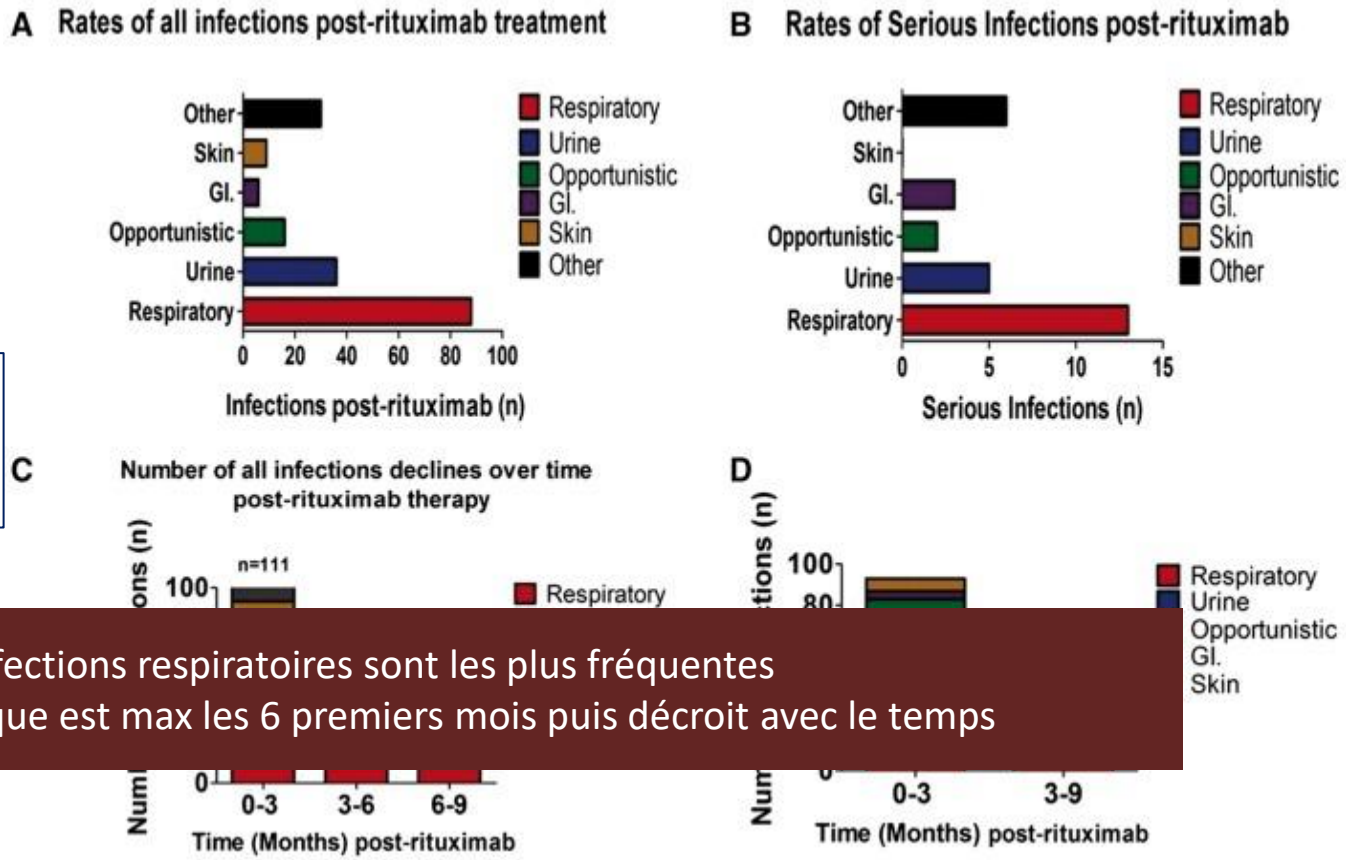
- Résultats divergentes dans la littérature: études observationnelles, biais
- Association de molécules Is
- Risque ↗ pour certaines infections : tuberculose +++
- Surrisque incertain pour d'autres: IO , virus sauf VHB
- Balance bénéfice/risque: pour les anti-TNF moyennant des précautions
- Pas de traitement préventif sauf pour la tuberculose et HBV

Anti-lymphocytes B / Anti-CD20

Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register

- 270 SLE
- Rituximab
- 93% corticothérapie

- 10% infection sévère: Antibio IV, hospitalisation , décès



- Les infections respiratoires sont les plus fréquentes
- Le risque est max les 6 premiers mois puis décroit avec le temps

MC carthy EM.Rheumatology 2018;57:470479

Anti-lymphocytes B / Anti-CD20

TABLE 8 Infectious complications of rituximab therapy based on treatment indication

Disease, infectious complication	Disease, pathogen, or differential factor	Frequency (% or no. of events/no. of person yrs, unless otherwise stated) (reference[s])
Non-Hodgkin lymphoma		
Serious infections		31.8/100 (1237)
Viral reactivation	Herpes zoster	6.9/100 (453)
	Hepatitis B virus	52–67 (406, 410–412)
	$HBsAg^+$ patients without prophylaxis	4–42 (402, 413, 414)
	Anti-$HBcAb^+$ without prophylaxis	2.9/1,000 (1238)
	PML[a]	0.72/100 (1237)
Bacteria	*M. tuberculosis*	2–10.6 with R-CHOP (1239–1241)
Rheumatoid arthritis		
Serious infections		3.8–5.0/100 (396, 473)
Opportunistic infections		0.05/100 (396)
Respiratory tract infections		6.1/100 (1242)
Urinary tract infections		2.6/100 (1242)
Viruses	Herpes zoster	0.8–2.3/100 (185, 476, 1243)
	PML	1/25,000 patients (1244)
Systemic lupus erythematosus		
Serious infections		6.6–16.6/100 (454, 1245, 1246)[b]
Glomerular disease		
Serious infections		16.6–43/100 (466, 1247)

Davis J. Clinical Microbiology Reviews.July 2020 Volume 33 Issue 3 e00035-19

Facteurs prédictifs de survenue d'infections sous biothérapies chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique : données du registre tunisien Binar Biological National Registry:

- observationnel, longitudinal et multicentrique.
- Durée d'observation : 36 mois
- 298 patients (175 PR et 123 SpA)
- âgés en moyenne de 49,18 ans ± 14,1
- Les anti-TNF étaient prescrits chez 87,9 % des patients : 24,5 % étanercept ; 21,6 % infliximab, 26,2 % adalimumab, 27,7 % certolizumab), le tocilizumab chez 10,4 % des patients et le rituximab chez 5 % des patients.
- Une infection sous biothérapie a été enregistrée chez 9 patients (3,1 %) avec 13 épisodes infectieux :
  - une infection pulmonaire dans 38 % des cas,
  - urinaire dans 15 % des cas,
  - cutanée dans 23 % des cas,
  - ORL dans 8 % des cas et
  - cardiaque dans 8 % des cas.

Volume 41, Supplement, December 2020, Pages A205-A206

Facteurs prédictifs de survenue d'infections sous biothérapies chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique : données du registre tunisien Binar Biological National Registry:

- Le délai moyen d'apparition de l'infection par rapport au début de la biothérapie: 4 mois.
- L'infection : bactérienne (92,3 %)et virale (7,7 %)
- Aucune infection fongique
- Germe isolé: 3 cas.

- Les infections étaient significativement plus fréquentes sous tocilizumab (p = 0,05) que sous anti-TNF (p = 0,08) et rituximab (p = 0,4).

Utilisation inégale des molécules

- La survenue d'infections n'était pas associée aux caractéristiques des patients:

type du RIC (p = 0,7), sa durée d'évolution (p = 0,6), la durée de prise de la biothérapie (p = 0,5), la forte activité de la maladie (p = 0,9), la présence du facteur rhumatoïde (p = 0,9), des anticorps anti-peptides citrullinés (p = 0,8), du taux de l'albumine (p = 0,1) le taux de gammaglobulines (p = 0,1), ni aux comorbidités (p = 0,5).

Volume 41, Supplement, December 2020, Pages A205-A206

Biothérapie et infections virales

Baisse de l'immunité naturelle ou post vaccinale

Réactivation d'une infection « latente »

Grippe,

VRS

SARS-CoV2,

VZV

HVB

JC

Le risque dépend:

-du type de biothérapie

-la pathologiesous-jacente,

- des comorbidités

- des traitements associés,

- de l'environnement épidémiologique

- de l'immunité individuelle et collective.

Gravité accrue par rapport à la population générale.

La Revue de médecine interne 46 (2025) 146–154

Biothérapie et infections virales

Complications virales des biothérapies/thérapies ciblées anti-inflammatoires

Viral complications of biotherapies/targeted anti-inflammatory therapies

Lionel Piroth[a,b,*], Florian Moretto[a], Thibaut Sixt[a], Mathieu Blot[a,b]

Tableau 1
Synthèse des principaux risques viraux et réponses vaccinales selon les principales biothérapies.

Classe	Anti-TNF		Anti-CD19-20-52	Anti-JAK	CTLA-4	Anti-a4B1 integrine	Anti-a4B7 integrine	Anti-p40	Anti-IL23	Anti-IL17	Anti-IL6 (R)	Anti-IL1	Anti-IFN type 1 (R)
Molécules	Étanercept	Infliximab Adalimumab Certolizumab Golimumab	Rituximab Ofatumumab, Ocrelizumab Alemtuzumab	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib Ruxolitinib	Abatacept	Natalizumab	Védolizumab	Ustekinumab	Gulsekumab	Secukinumab	Tocilizumab Sarilumab	Anakinra	Anifrolumab
Virus													
VZV	++	++	++	+++	+/–	–	+/–	+/–	+/–	+/–	+	–	++
CMV	–	–	–/++ (CD52)	++	–	–	–	–	–	–	–	–	–
VHB	+	++	+++	++	+	–	+	+	+/–	+/–	+	–	–
Virus JC	–	–	++	+/–	–	++	–	–	–	–	–	–	–
COVID	–	–	++	+/–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Grippe	–	+/–	+/–	++	–	–	–	–	–	–	–	–	+/–
Vaccins	-	-/↓	↓↓↓	-/↓	↓↓	-	-	-	-	-	-	-	-

Risque d'infection virale : – Pas de surrisque ou pas de données en faveur d'un surrisque ; +/– possible surrisque ; + surrisque limité ; ++ surrisque ; +++ surrisque important. Réponse vaccinale : - non modifiée ou pas de données en faveur d'une modification ; -/↓ possiblement diminuée ; ↓↓ diminuée ; ↓↓↓ très diminuée.

TTT de la SEP en

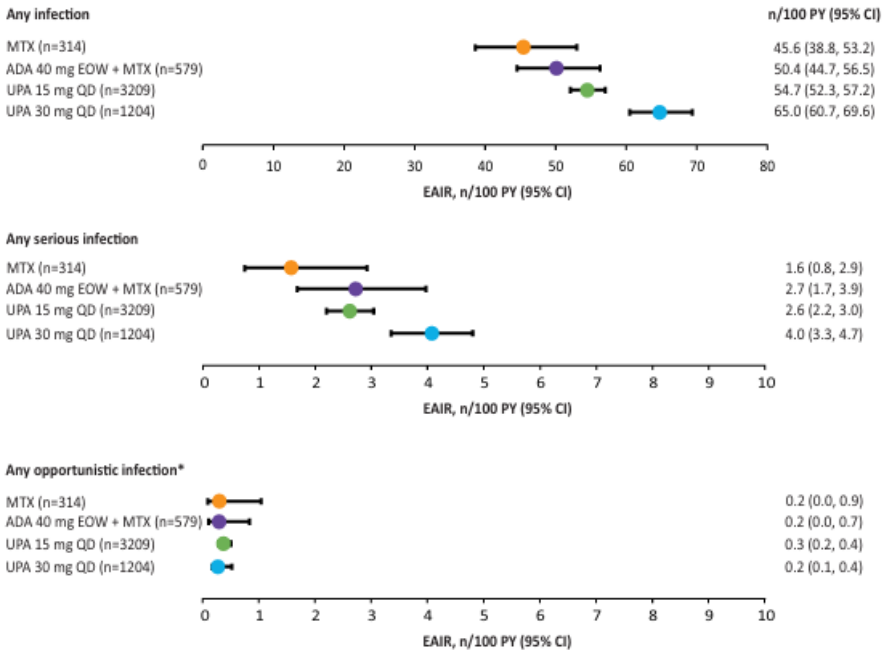
La Revue de médecine interne 46 (2025) 146–154

OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: a pooled analysis of six phase III clinical trials

Results A total of 5306 patients were included in this analysis. The incidence rate of HZ/100 patient-years (95% CI) was 0.8 (0.3 to 1.9), 1.1 (0.5 to 1.9), 3.0 (2.6 to 3.5) and 5.3 (4.5 to 6.2), in the MTX monotherapy, ADA + MTX, UPA 15 mg and UPA 30 mg groups, respectively. The majority of HZ cases with UPA (71%) involved a single dermatome. Prior history of HZ and Asian region were HZ risk factors in UPA-treated patients.

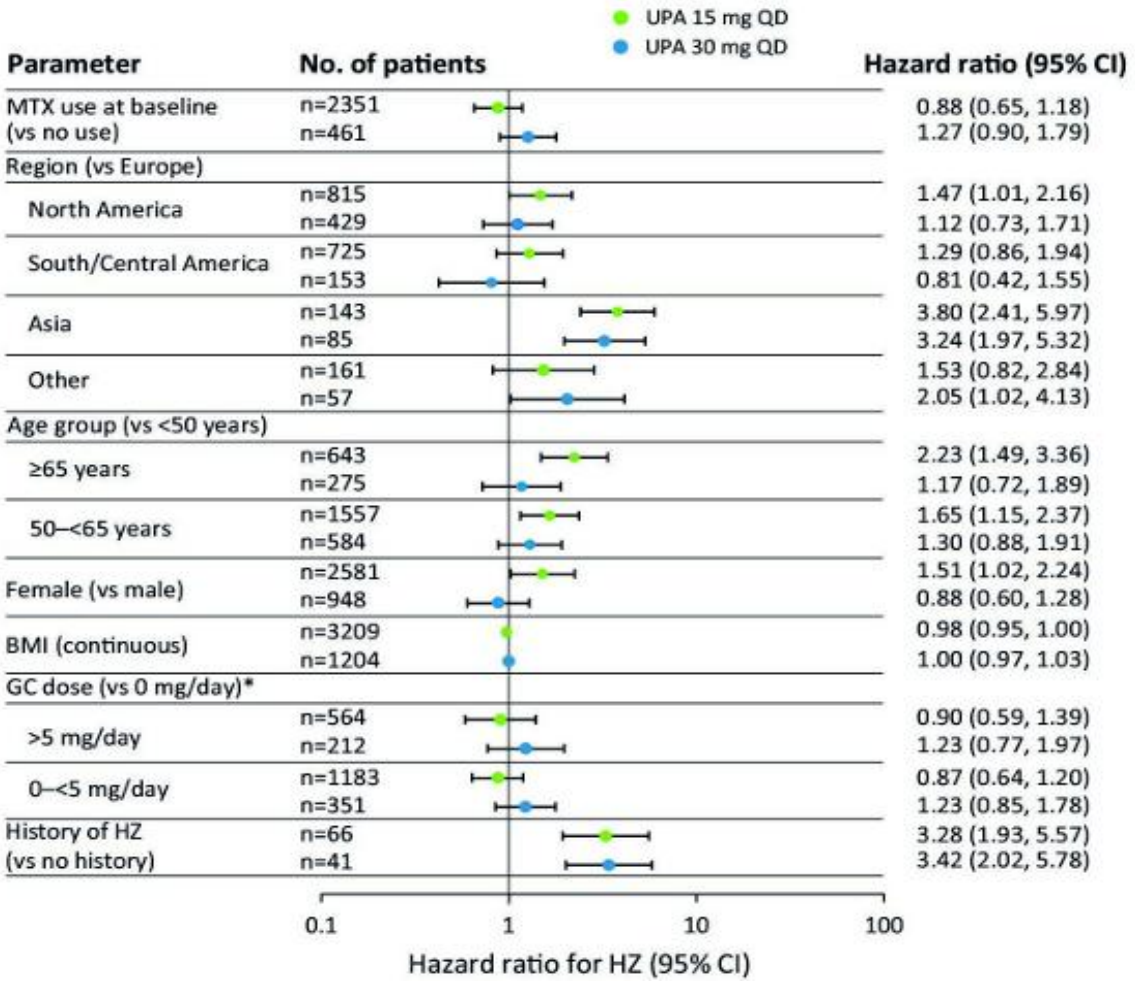


Winthrop KL, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:206–213. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220822

OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

Incidence and risk factors for herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: a pooled analysis of six phase III clinical trials



\+ Origine asiatique
ATCD VZV

\- Pas d'influence de la prise concomittante de methotrexate ou corticoides

Winthrop KL, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:206–213. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220822

Biothérapie et infections virales

VZV

- **Anti JAK** , anti TNF, anti CD20

CMV

- **Anti JAK ,** anti CD-52

HBV

- **Anti CD20 (**Rutiximab), anti TNF

EASL.journal hepatol, 2017,67:370-98,

JC

- **Anti integrine**, anti CD20

Bloomgren G, NEJM,2012;366 (20): 1870-80

Autres classes…

Classe d'Is dont le sur-risque infectieux n'est pas prouvé:

- Molécules anti-lymphocytes T (basiliximab)
- IL-4 inhibiteurs (dupilumab)
- IL-5 et IgE : particulièrement pas d'infection parasitaires
- IL -6 inhibiteurs (tocilizumab): ± (surtout infections respiratoires)
- IL-12/IL-23 inhibiteurs

Immunosupresseurs/Infection

Risk category, drug(s)	Key details[a]
High risk	
Anti-CD52 MAb (alemtuzumab)	Herpes zoster in ~3% CMV reactivation at 20–50% in lymphoma patients and <1% in MS patients PML in 0.5% Serious infections in 4.2% *Pneumocystis* pneumonia and tuberculosis reactivation also described, but risk estimates vary widely Also applies to blinatumomab, daratumumab and elotuzumab, but fewer data are available for these agents
Moderate risk—high consequences	
Natalizumab	PML due to JC virus reactivation in 4.2/1,000 patients after 5 years of treatment; individual risk depends on JC virus serology, previous or concomitant immunosuppression, and duration of therapy
Bruton's tyrosine kinase inhibitors (ibrutinib, acalabrutinib)	Invasive fungal infections; reported incidence varies widely, from 0–44% Serious respiratory tract infections in 20–68%
Moderate risk—low to moderate consequences	
TNF inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab)	HBV reactivation in 12–39% Tuberculosis reactivation at 117/100,000 PY Serious infections at 4.5–14.0/100 PY
Anti-CD20 MAbs (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab)	Serious infections at 31.8/100 PY with underlying lymphoma and 5/100 PY with underlying RA HBV reactivation in up to 42%
IL-6 pathway inhibitors (tocilizumab, sarilumab, siltuximab)	Serious infections in 2.7% or at 4.0–4.5/100 PY
IL-17 pathway inhibitors (secukinumab, ixekizumab, brodalumab)	Mucocutaneous candidiasis in 3–4%
JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib)	Serious infections at 2.6–3.1/100 PY for tofacitinib Herpes zoster at 2.5–5.3/100 PY
BCR-ABL inhibitors (most data relate to imatinib)	HBV in 1–10% if $HBsAg^+$ Herpes zoster and CMV present low risk, not clearly quantified, but higher than for placebo

Is et Co-facteurs

- Degré d'activité de la maladie
- Corticothérapie associée
- Association d'Is
- Dose élevée
- Age du patient
- Diabète; malnutrition

EXTENDED REPORT

Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections

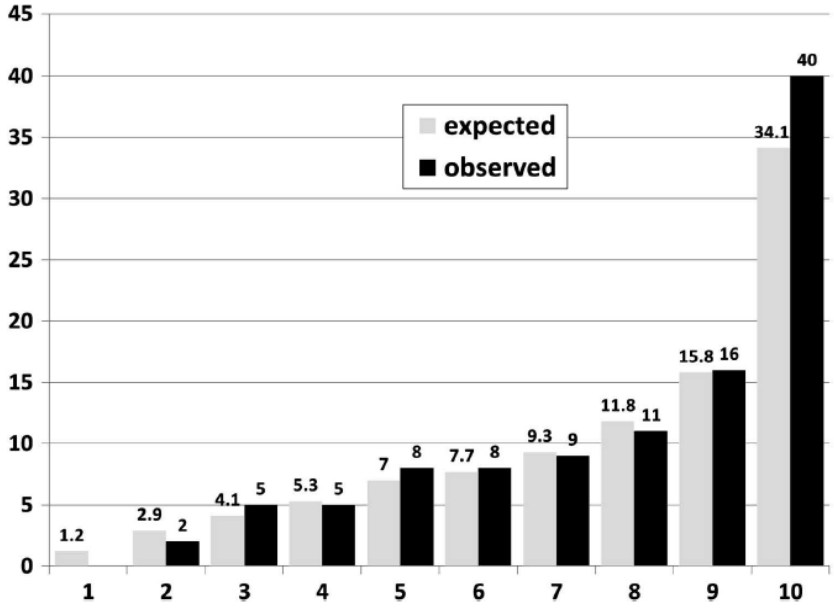
- Prédire le risque d'infections sévères
- Élaboré en 2011, registre des malades PR en Germany
- Valeur en %

To calculate the risk score

60 years of age or older?	○ Yes ● No
HAQ-Score (0-3)	1.25
Severe infection (last 12 months)	○ Yes ● No
COPD or other chronic lung disease	○ Yes ● No
Chronic kidney disease	○ Yes ● No
Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs	● < 5 ○ >= 5
Treatment: Glucocorticoids (average dose of prednisone equivalent /d):	● < 7.5mg ○ 7.5 - 14mg ○ >=15mg
	○ TNF-inhibitor ○ Abatacept ○ Rituximab ○ Tocilizumab ● Non-biologic DMARDs

Submit

Expected and observed rates of serious infections per 100 patient-years by deciles of expected rates.



Score utile pour évaluation initiale du risque avant de décider de mettre les malade sous biothérapie

Conclusion

Risque infectieux sous IS

- Risque augmenté p/p aux DMARD
- Maximale les 6 premiers mois
- Dose dépendant
- Dépend de la molécule utilisée
- Autres cofacteurs peuvent augmenter le risque
- Scores de prédiction valides
- Toujours évaluer le bénéfice/risque


Merci!