

Infections fongiques invasives pulmonaires chez un patient traité par BTK inhibiteurs: prise en charge et interactions

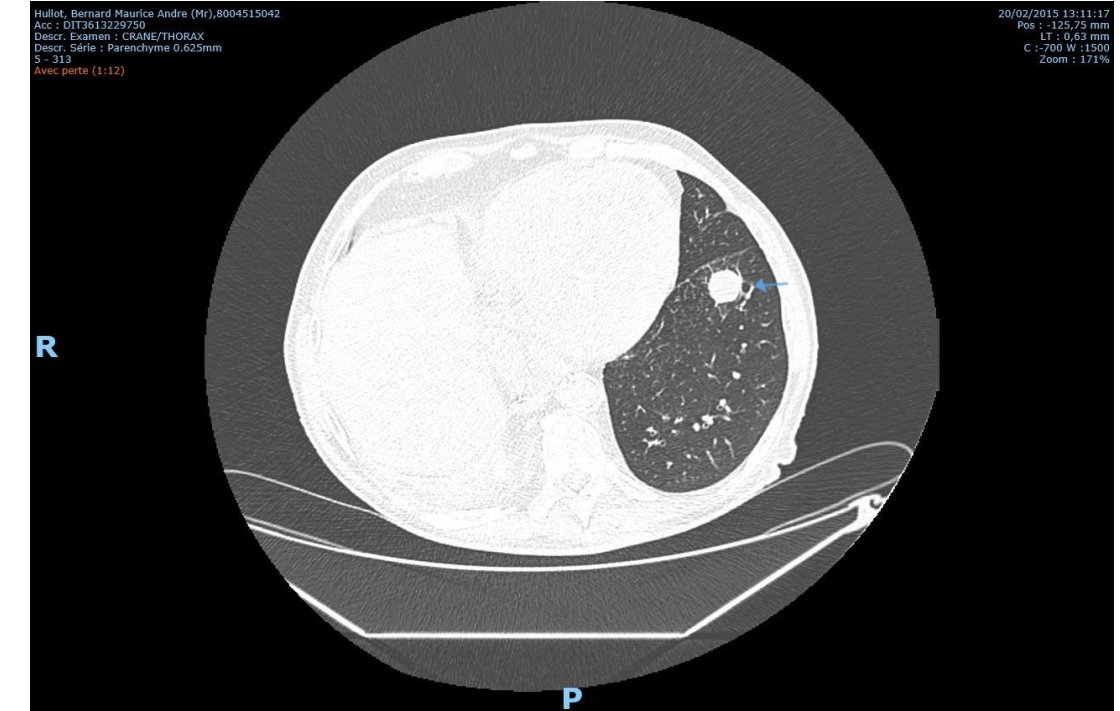
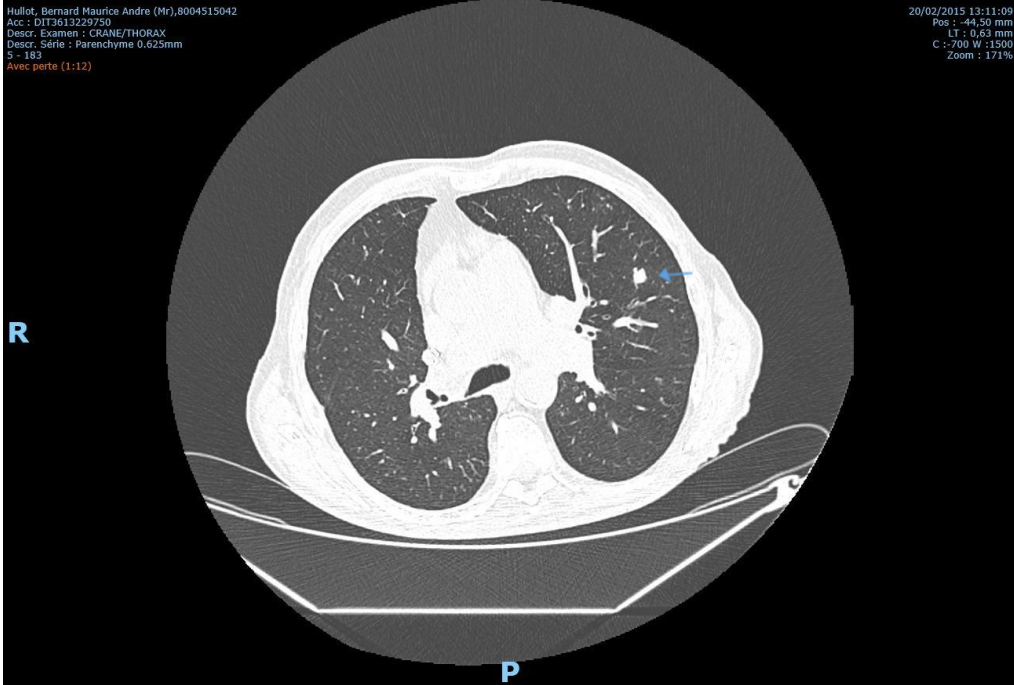
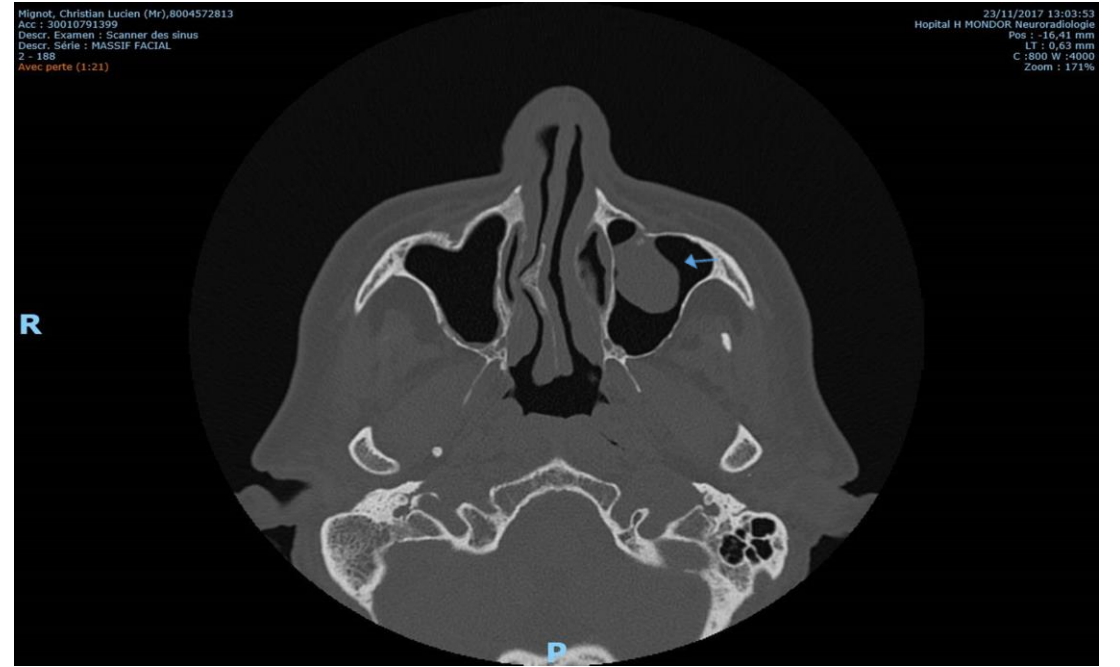
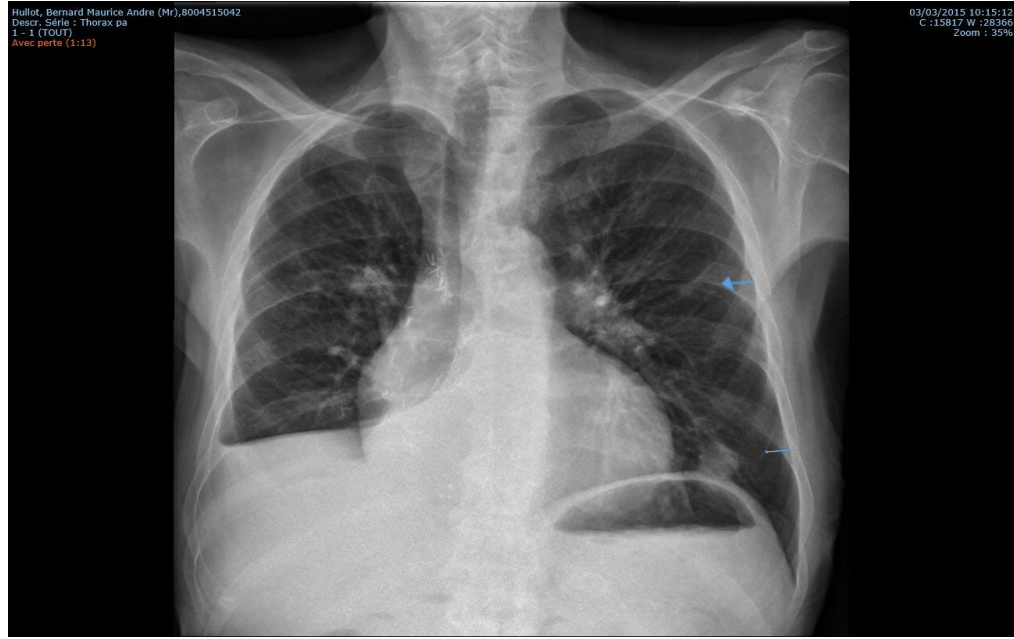
Dr Giovanna Melica

Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses

Hopital Henri Mondor

- H, 69 ans
- LLC stade C suivie depuis 2017, caryotype complexe
- K bronchique traité par lobectomie inferieure droite en 2007
- TB ganglionnaire en 1991
- Chimiothérapie 1ere ligne RFC (Rituximab, Fludarabine, et Cyclophosphamide)
- 2ème ligne: Ibrutinib (Imbruvica) 420mg/j depuis Octobre 2019
- Complications: hypo-gammaglobulinémie avec plusieurs épisodes d'infections respiratoires, non substituée

- Hospitalisé le 31 octobre 2020 SAU H. Mondor pour toux fébrile persistante en échec d'un traitement antibiotique d'épreuve (Amoxicilline-Clavulanate 7 jours)
- Toux trainante depuis 1 mois (septembre 2020)
- Altération de l'état général : amaigrissement de 5 kg, anorexie, asthénie depuis deux mois
- Biologie: GB 5400, neutrophiles 4200, lymphocytes 600
- CRP 157mg/L



Suspicion d'une infection fongique invasive: diagnostic

- Cytologie LBA 260.000 cells, trouble: 96% macrophages, 3% lymphocytes
discretement hypercellulaire sans agent infectieux
- Aspiration sur LBA
 - examen direct: quelques filaments aspergillaires
 - culture : *aspergillus fumigatus* 3 tubes/3
 - PCR *aspergillus fumigatus* positive
- BDG >500pg/ml
- Antigène Aspergillaire sang et LBA: négatif
- Antifongigramme: sensibilité aux azolés

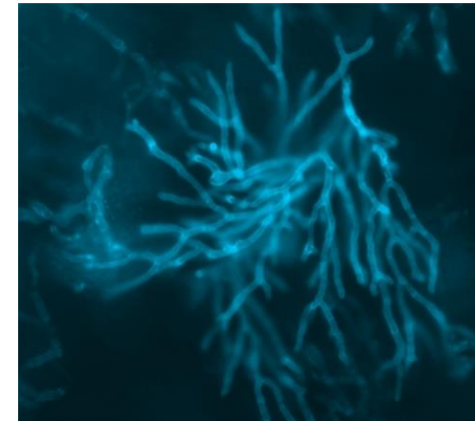
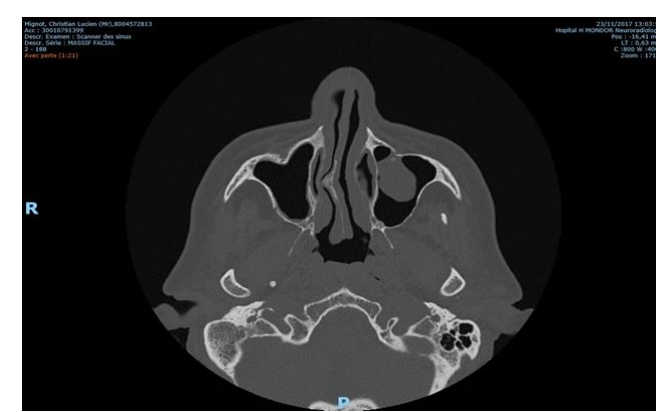
<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Amphotéricine B (Fungizone)	V(0.09 mg/l)
Itraconazole (Sporanox)	V(0.5 mg/l)
Voriconazole (VFend)	V(0.125 mg/l)
Caspofongine (Cancidas)	V(0.016 mg/l)
Posaconazole (Noxafil)	V(0.047 mg/l)
Micafungin	

Traitement

1- Voriconazole IV 520mg toutes les 12h puis 350mg toutes les 12h, projet de relai per os a partir de J14

2- Posologie Ibrutinib réduite a 140mg/j

- 3- Sinus maxillaire gauche: image suspecte de fungus ball → meatotomie et resection chir.



Examen direct au Calcofluor (objectif X 40) du fungus ball : filaments septés et ramifiés

Evolution

- A J6 de voriconazole, apparition d'une bi cytopénie avec neutropénie profonde < 500PNN, anémie normocytaire 8g/L
- Cliniquement, persistance d'un trait fébrile 38°, moins gêné par la toux
- A J10 de voriconazole le patient est toujours en aplasie persistante, il se plaint de dorsalgies transfixiantes nocturnes.
- Examen neurologique: hyperreflexie au niveau des membres inférieurs en faveur d'une irritation médullaire débutante. Présence d'une contracture para vertébrale gauche dorsale.

Evolution



Spondylodiscite T8-T9 avec
epidurite et abcès des parties
molles

Chirurgie urgente: laminectomie
T6-T8 avec biopsies

Post opératoire compliqué d'une
paralysie complète des MI

Spondylodiscite à *Aspergillus fumigatus*

- Examen direct positif avec nombreux filaments aspergillaires, culture positive à *aspergillus fumigatus*, souche toujours sensible aux azolés
- BDG >500 pg/ml
- Antigène aspergillaire sang : positif
- PCR *aspergillus fumigatus*: positive

- Dosage voriconazole dans le range (4,5mg/L)
- Persistance de la neutropénie profonde malgré
 - Arrêt Ibrutinib dès le J1 de neutropénie
 - G-CSF

Evolution

- Sur le plan neurologique
 - 1ere chirurgie pour décompression postérieure thoracique et biopsie, compliquée de paraplégie post opératoire
 - 2eme chirurgie pour complément de laminectomie + Fixation T4-T9
 - Pas d'amélioration sur le plan sensitivomoteur des membres inférieurs avec déficit remontant jusqu'en T5
- Ascension du niveau sensitif à M1 de voriconazole, de T6 à T3 en sus mammelonnaire avec probable déficit moteur associé devant une majoration des difficultés à l'inspiration profonde: a l'IRM aspect de myelite (hypersignal T2 de C5 a T5)

Evolution

- Sur le plan hématologique

- Leucémie Lymphoïde Chronique stable depuis l'arrêt de l'ibrutinib
- A 15 jours de l'arrêt de l'ibrutinib, persistance de la neutropénie, apparition d'une thrombopénie
- Myélogramme: syndrome myélodysplasique de pronostic intermédiaire

 Prise en charge palliative et décès du patient

Quid du traitement antifongique et des interactions: comment gérer

Les interactions Ibrutinib-Voriconazole...

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib (x 25 avec le kétoconazole, x 14 avec la clarithromycine) pouvant majorer les effets indésirables

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil

Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, **voriconazole**, etc.

Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine)

Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc.

Autre: Cimétidine

Association déconseillée

Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association

Adaptation posologique à 280 mg x1/jour en cas d'association avec un inhibiteur modéré et à 140 mg x1/jour avec un inhibiteur puissant (ou fenêtre thérapeutique de 7 jours)

IMBRUVICA

Substrat du cytochrome Cyp3A4



Et les alternatives au voriconazole..



LEUKEMIA & LYMPHOMA

ISSN: 1042-8194 (Print) 1029-2403 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ilal20>

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Leukemia & Lymphoma

Isavuconazole for the treatment of invasive fungal disease in patients receiving ibrutinib

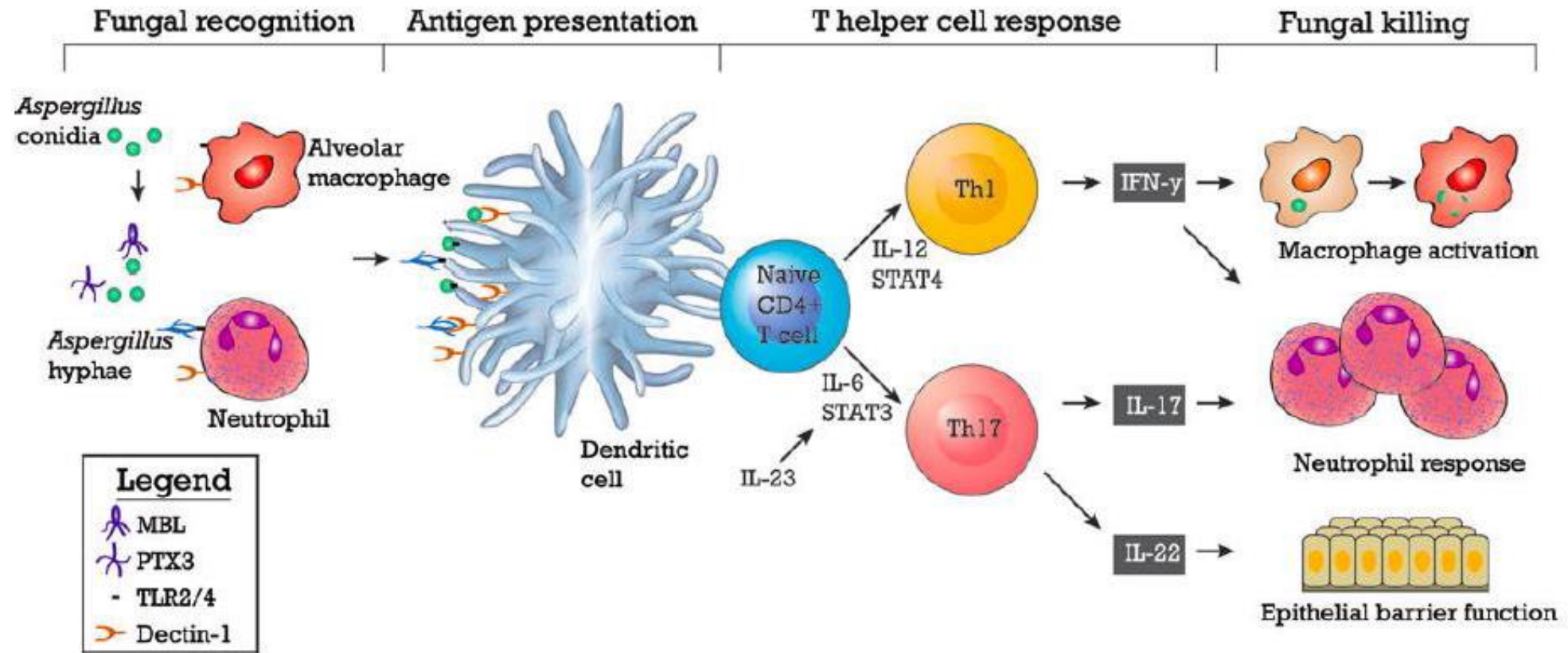
Kaelyn C. Cummins, Matthew P. Cheng, David W. Kubiak, Matthew S. Davids, Francisco M. Marty & Nicolas C. Issa

Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial

*Johan A Maertens, Galia Rahav, Dong-Gun Lee, Alfredo Ponce-de-León, Isabel Cristina Ramírez Sánchez, Nikolay Klimko, Anne Sonet, Shariq Haider, Juan Diego Vélez, Issam Raad, Liang-Piu Koh, Meinolf Karthaus, Jianying Zhou, Ronen Ben-Ami, Mary R Motyl, Seongah Han, Anjana Grandhi, Hetty Waskin, on behalf of the study investigators**

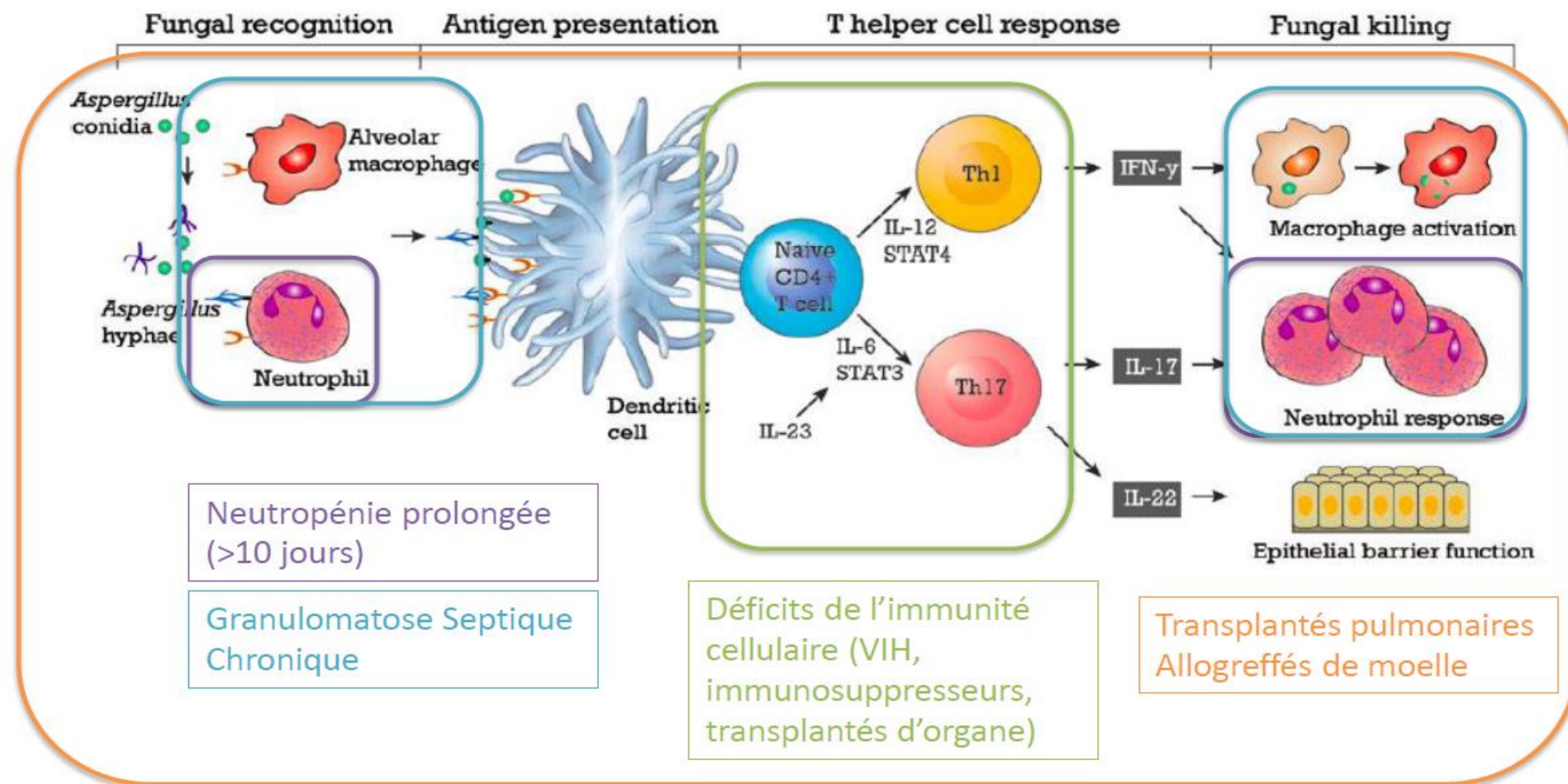
Ibrutinib et infections fongiques invasives

Immunité anti Aspergillaire



Autres acteurs: cellules NK, plaquettes, lymphocytes CD8

Pathologies qui prédisposent à l'Aspergillose



Epidémiologie de l'Aspergillose Invasive

Risks factors/underlying diseases	n (%)
Acute leukaemia	136/393 (34.6)
Acute myeloid leukaemia	90/136 (66.2)
Acute lymphoid leukaemia	21/136 (15.4)
Myelodysplasia	9 (6.6)
Acute transformation	16 (11.8)
Allogeneic HSCT	84/393 (21.4)
Acute myeloid leukaemia	28 (33.3)
Acute lymphoid leukaemia	18 (21.4)
Myelodysplasia	4 (4.8)
Acute transformation	7 (8.3)
Lymphoma	13 (15.5)
Chronic lymphoid leukaemia	3 (3.6)
Multiple myeloma	5 (6.0)
Aplasia	3 (3.6)
Others	3 (3.6)
Chronic lymphoproliferative disorders	85/393 (21.6)
Lymphoma	42 (49.4)
Chronic lymphoid leukaemia	26 (30.6)
Multiple myeloma	13 (15.3)
Others	4 (4.7)
Solid organ transplantation	34/393 (8.7)
Heart	7 (20.1)
Lung	7 (20.1)
Liver	9 (26.5)
Kidney	11 (32.4)
Solid tumours	17/393 (4.3)
Broncho-pulmonary and others	6 (35.3)
Others	11 (64.7)
Systemic inflammatory diseases	18/393 (4.6)
Vasculitis	5 (27.8)
Inflammatory rheumatism	3 (16.7)
Glomerulonephritis	2 (11.1)
Others	8 (44.4)
Chronic respiratory diseases	9/393 (2.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (22.2)
Pulmonary fibrosis	4 (44.4)
Asthma	2 (22.2)
Others	1 (11.1)
None of the above risk factors	10/393 (2.5)



424 d'AI chez 393 patients
Etude prospective 2005-2007

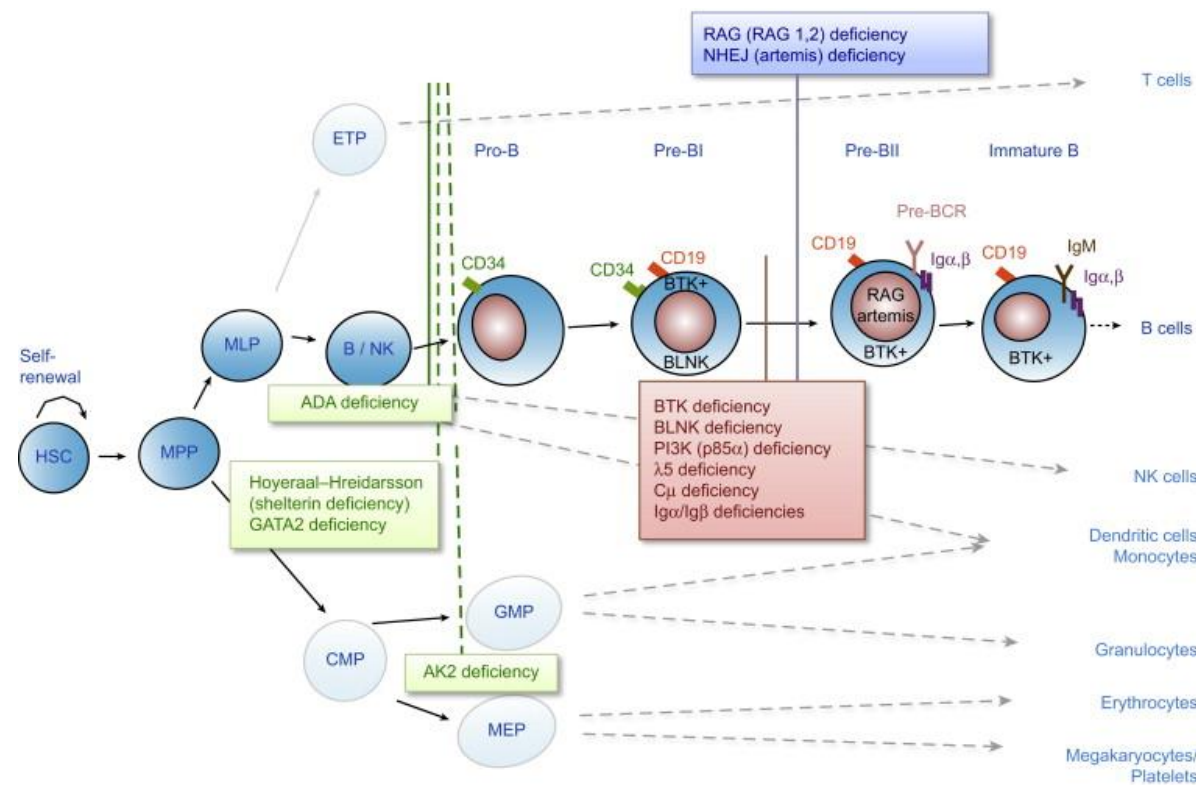
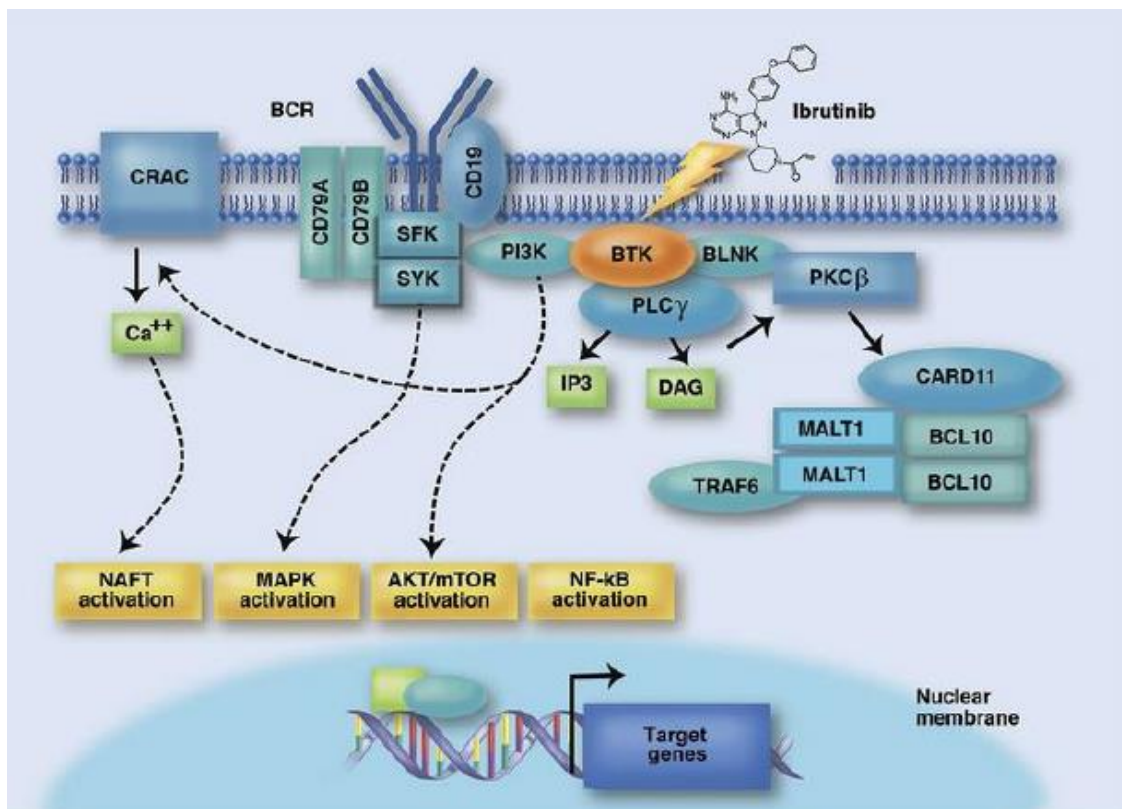
Augmentation des cas d'AI chez les patients avec hémopathie lymphoïde (21,6%), dont 67% en deuxième ligne

Est il l'effet d'une immunodépression cumulée?

Ibrutinib: inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase

- Efficace dans le traitement de certaines hémopathies B :
 - LLC (*Byrd, NEJM 2013*)
 - Lymphome du manteau (*Wang, NEJM 2013*)
 - LNH système nerveux central (*Grommes, Blood 2019*)
 - Mais aussi Macroglobulinémie de Waldenström, GVHD
- Souvent chez des patients âgés, avec comorbidités et ayant reçu d'autres lignes thérapeutiques (rituximab, fludarabine..)
- Inhibition covalente= irréversible avec la Bruton tyrosine kinase
- Traitement oral, seul ou en association
- EI connus
 - Troubles de l' hémostasie
 - ACFA, TV
 - Pneumopathie interstitielle

Ibrutinib: molecular targeted drug



Indispensable au développement et à la prolifération lymphocytaire B
 A priori déficit attendu **humoral** compte tenu du mode d'action
 Agammaglobulinémie de Bruton: infections bactériennes respiratoires et
 ORL

Ibrutinib et IFI

- Commercialisé depuis 2013, aucun signal sur les IFI dans les RCT
- Signal sur les IFI depuis 2015
- D'abord 5 cas de Pneumocystose (*Ahn, Blood 2016*)
- Puis..
 - **Aspergillose** (*Eichenberger, Med Mycol Case Rep 2020, Frei, Leuk Lymphoma 2020, Lionakis, Cancer Cell 2017, Grammes, Cancer Cell 2017, Gaye, MMI 2018*)
 - **Cryptococcose** (*Baron, Leuk Lymphoma 2017, Abid, Cancer Biol Ther 2018, Swan, BMJ Case Report 2018*)
 - **Mucormycose** (*Grossi, CMI 2019, Fehr Med Mycol Case Rep 2020*)
 - **Coinfections++** (*Fehr Med Mycol Case Rep 2020, Pouvaret CMI 2019*)
 - **Aspergillose cérébrale** (*Ruchlemer, Mycoses 2019, Varughese Clin Infect Dis 2018*)

LLC et infections opportunistes

- Infections opportunistes et en particulier IFI: rares chez les patients atteints de LLC
- Prévalence des infections opportunistes avant Ibrutinib: 0,4%
- Depuis l'utilisation large de l'Ibrutinib : prévalence infections opportunistes tout confondu de 2,5-4% dont IFI 2%
- Mortalité à J30 +++ : 43% (dont 77% directement en lien avec l'IFI)

Particularité IFI et LLC sous ibrutinib

- Etude rétrospective multicentrique
- Israel
- LLC ou NHL
- Ibrutinib
- IFI probable ou prouvée

Received: 12 June 2019 | Revised: 4 September 2019 | Accepted: 8 September 2019

DOI: 10.1111/myc.13001

ORIGINAL ARTICLE

 WILEY

Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study

Patient Characteristics	Number (%) ^a
Patients	35
Age at diagnosis of CLL or NHL: median years (range)	63 (34-91)
Age at the start of ibrutinib: median years (range)	68 (38-94)
Male gender	25 (71)
Histology:	
CLL	26 (74)
NHL (3 MCL, 1 MZL, 3 WM/LPL, 2 PCNSL)	9 (26)
ECOG PS at start of Ibrutinib (n = 34)	
0	12 (35)
1	14 (41)
2	7 (21)
3	1 (3)
Binet Stage C for CLL patients (n = 19)	15 (79)
Rai 3 or 4 for CLL patients (n = 21)	17 (81)
FISH for CLL patients (n = 21)	
13q del	8 (38)
11q deletion ^b	4 (19)
Trisomy 12	5 (24)
17p deletion/TP53 mutations	11 (52)
IgHV unmutated gene (n = 9) ^c	8 (89)
Predisposing factors	
Diabetes Mellitus (n = 33)	5 (15)
Autoimmune disease (n = 32)	4 (13)
Brain trauma (n = 35)	4 (11)
Chronic sinusitis (n = 32)	3 (9)
Corticosteroid therapy (n = 35)	14 (40)
Chronic lung disease	5 (15)
Number of prior therapies: median (range)	
Treatment naïve	1 (3)
Fludarabine-based regimens (n = 32)	18 (56)
Alemtuzumab (n = 32)	4 (12)
Other inhibitors of BCR signalling ^d	5 (16)
Stem cell transplant	
Autologous	3 (9)
Allogeneic	1 (3)
Duration from CLL diagnosis to starting ibrutinib (months): median (range) (n = 32)	64 (7-205)
Duration from last therapy till start of Ibrutinib, (months): median (range) (n = 30)	6 (0-180)
Lowest PMN count in month prior to starting ibrutinib: Median (range) (n = 24)	1.16 x 10 ⁹ /μl (0.0-7.2)
PMN < 500 (n = 24)	5 (21)



35 patients

Moyenne 68 ans

34/35: prétraités pour la LLC

En moyenne: 3 lignes chimiothérapie

71% avait déjà' un FR pour IFI

5/35 neutropeniques

IFI prouvée: 21/35 (66%)

IFI probable: 11/35(34%)

Médiane apparition IFI: 45 jours (1-540)

Documentation:

- Aspergillose 22 cas
- Cryptococcose 9 cas
- Mucor 3 cas
- PJP 1

Localisation

- Pulmonaire 24/35 (69%)
- CNS 17/35 (49%)
- Disséminée 21(60%)

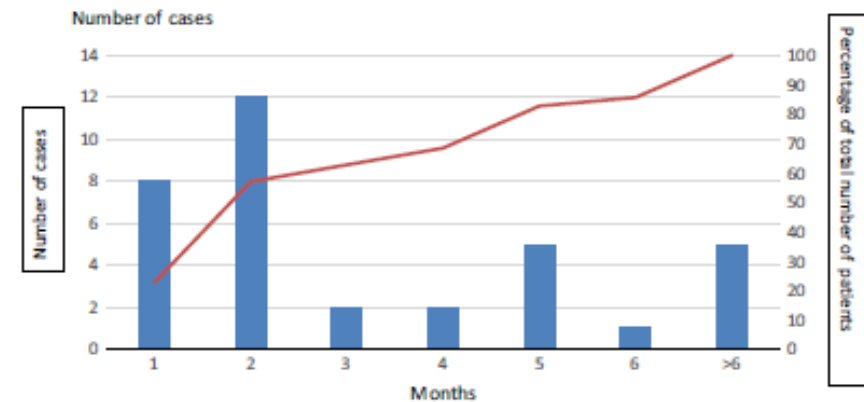
3 mucor: pas de sinusite ni maladie rhyno-orbitaire!

Patient Characteristics	Present number (%)	Ghez et al ^a number (%)
Number of Patients	35	33
Age at the start of ibrutinib: median (range)	68 (38-94)	70 (31-82)
Male gender	25 (71)	22 (67)
Histology		
CLL	26 (74)	30 (91)
FISH for CLL patients		
17p del/TP53 mutations	11/21 (52)	15/30 (50)
Predisposing factors		
Diabetes Mellitus (n = 33)	5 (15)	2 (6)
Steroid therapy (n = 35)	14 (40)	4 (11)
Stem cell transplantation	4	0
Number of prior therapies median (range)	3 (1-5)	2 (0-4)
Treatment naïve	1	1
Duration from last therapy till start of ibrutinib, (months): median (range) (n = 30)	6 (0-180)	10.5 (1-96)
Days on ibrutinib before fungal infection symptoms: median (range)	45.5 (1–540)	90 days (30-900)
IFD diagnosed ≤ 3 months of starting ibrutinib	24 (71)	20 (61)
Type of fungal infection—number of cases (%)		
<i>Aspergillus</i>	22 (62)	17 (52)
<i>Zygomycetes</i>	3 (6)	1 (3)
<i>Cryptococcus</i>	9 (28)	3 (9)
<i>Pneumocystis Jirovecii</i>	1 (3)	1 (3)
Proven IFD		
CNS aspergillosis	9 (41)	11 (41)
Sinus aspergillosis	4 (18)	1 (4)
Pulmonary aspergillosis	15 (68)	15/27 (56)
Mortality (%)	69	52



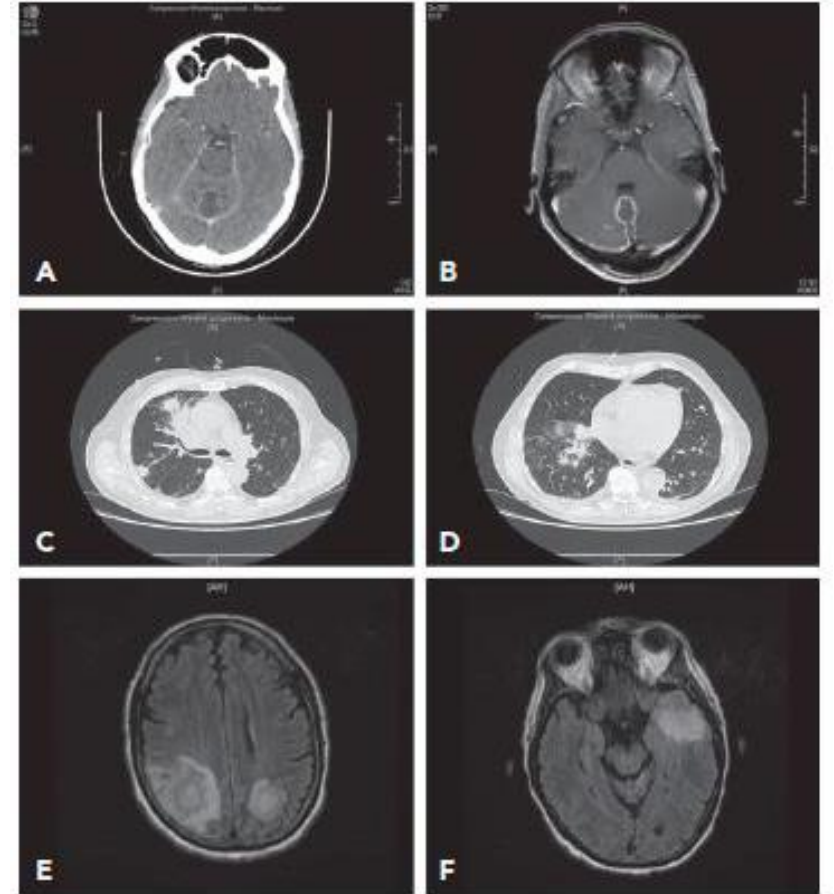
Comparaison des cohorte rétrospectives française (33 pts) et israélienne (35 pts)

- patients prétraités
- âgés
- apparition précoce des IFI après introduction Ibrutinib
- localisation cérébrale+++
- peu de localisation par contiguïté (sinus)



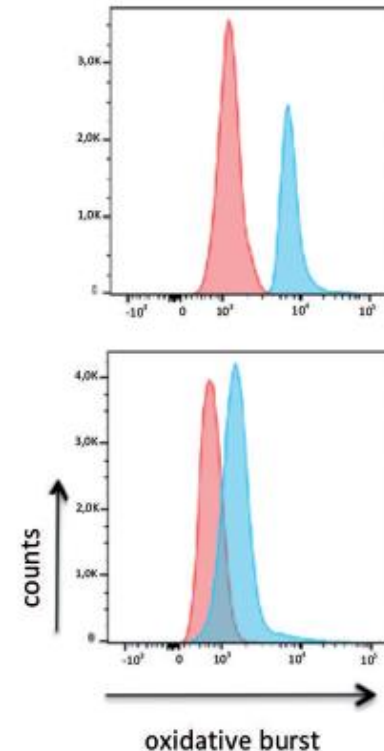
Particularité IFI et LLC sous ibrutinib

- Infections précoces (médiane 3-5 mois)
- Neutropénie associée rare
- Aspergillus++ 60% avec localisation SNC (40%)
- Infections disséminées (25-60%)
- Cryptocoque n°2 et Mucor N°3
- Rare la sinusite associée
- Terrain: comorbidités et âge
- Sévérité++: mortalité
- Pneumocystose : indépendamment des CD4



Un déficit immunitaire complexe: on et off target

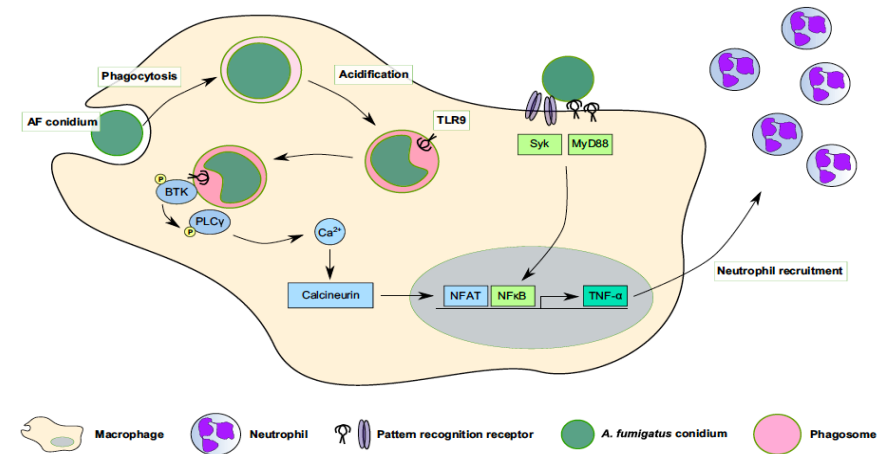
- BTK: signal de survie et de multiplication des cellules B, mais retrouvé aussi dans neutrophiles, macrophages et monocytes
- Blocage du burst oxydatif des PNN et de la phagocytose des conidia
- Blocage de la phagocytose des macrophages (y compris cellules microgliales)
- Ibrutinib: très bonne diffusion barrière HE



Un deficit immunitaire complexe: on et off target

- Interférence avec système immunitaire inné et TLRs
- C'est un inhibiteur non sélectif: inhibe aussi l'IL2-dépendant TK (ITK) présente dans les cellules T, rôle sur la maturation et la réponse des lymphocytes T
- Intérêt de sélectionner des inhibiteurs sélectifs de la TK (in progress)

Rôle de la BTK dans l'activation de la calcineurine via TLR9 et dans le recrutement des macrophages et PNN au cours de la phagocytose d'*Aspergillus*



En pratique

- Infections sévères mais qui restent relativement rares
- Précoces: vigilance accrue après démarrage Ibrutinib
- Pas d'indication a une prophylaxie antifongique systématique
- Attention aux interactions
- Contexte: considérer comme en transplantation l' état net d' immunodépression (*Fishman Nejm 2007*)

