

# Nouvelles thérapeutiques en hématologie et risque infectieux

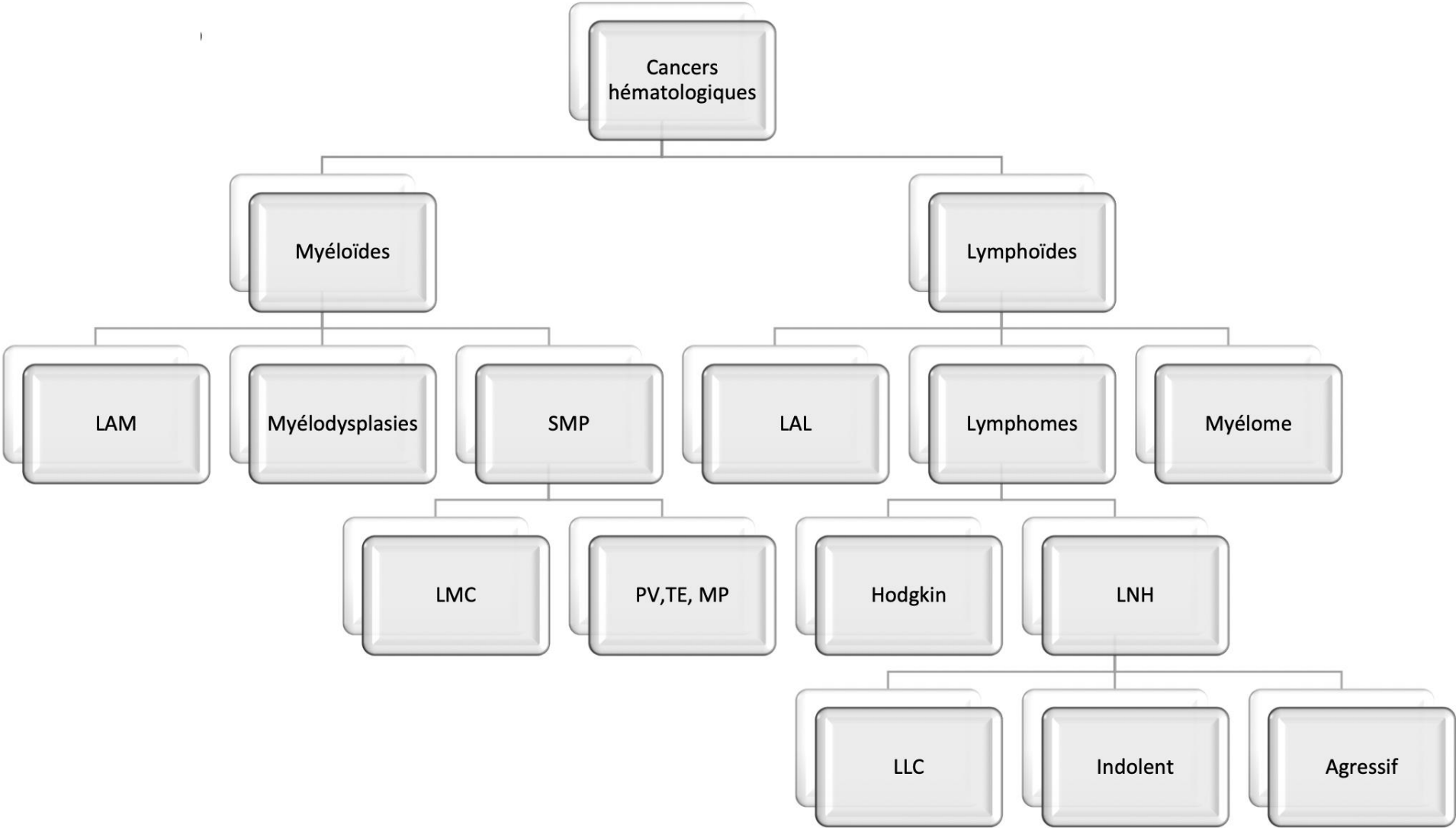
Claire Aguilar

*Centre Hospitalier de Périgueux*

# Nouvelles thérapeutiques en hématologie et risque infectieux

- **Risque infectieux en hématologie: généralités**
- Risque infectieux et thérapeutiques ciblées
- Risque infectieux et immunothérapie
- Conclusion et perspectives

# Hémopathies malignes



# Traitements des hémopathies malignes

## Chimiothérapie

Type et Intensité adaptés à la pathologie et au terrain  
Toxicité hématologique et non hématologique

## Radiothérapie

## Anticorps monoclonaux

Ciblent un type cellulaire  
Ex: anti CD20, anti CD52, Anti CD30

## Greffe CSH

Autogreffe  
Allogreffe: GVL/GVJ

## Cellule tumorale

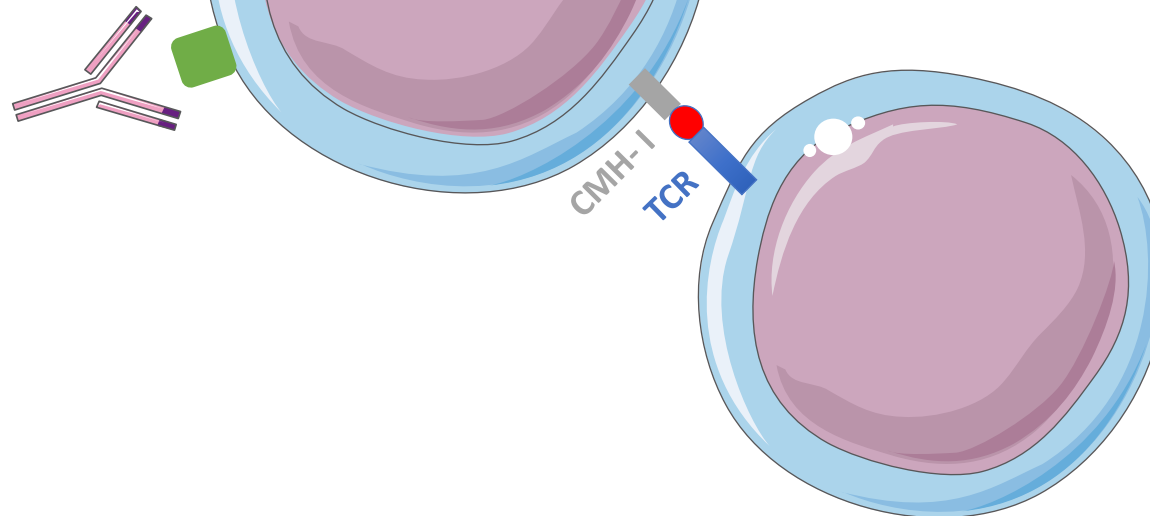
Voies de signalisation

## Thérapeutiques ciblées

Ex: inhibiteurs tyrosine kinase  
+/- sélectifs

## Immunothérapie

Inhibiteurs check point  
CAR-T cells  
Ac bispécifiques



## Lymphocytes T cytotoxiques

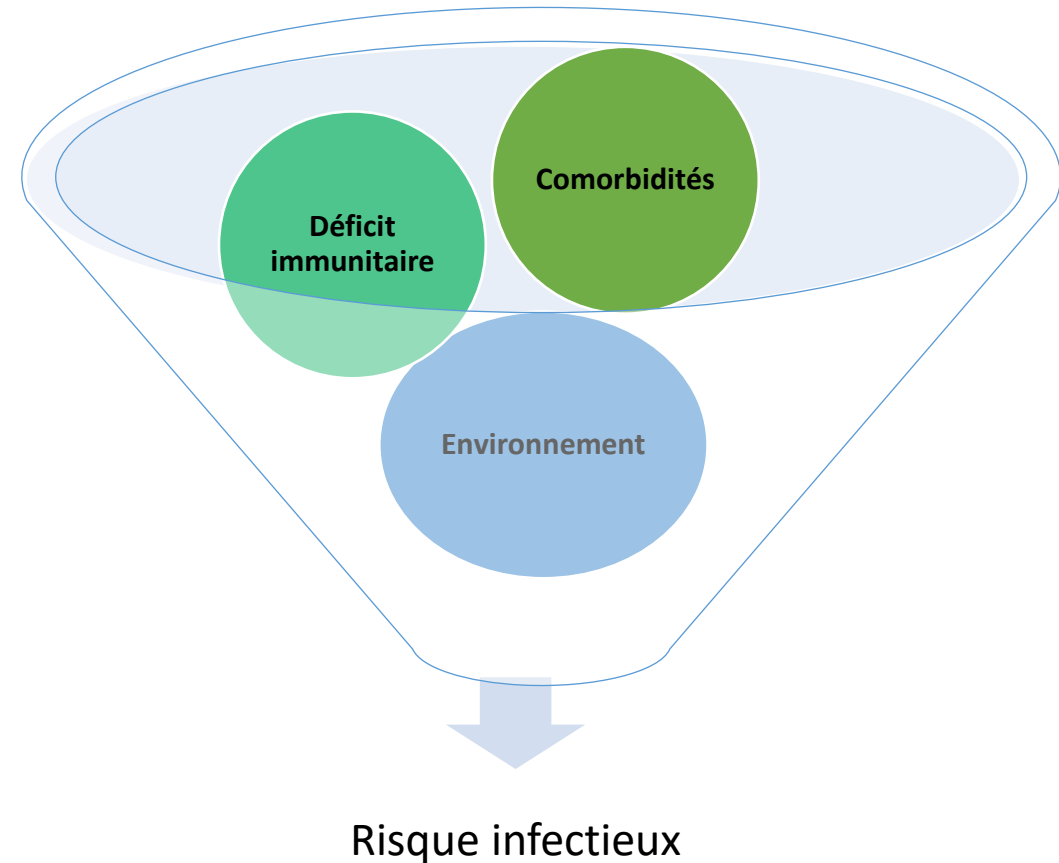
# Risque infectieux en hématologie

Infections : cause majeure de morbidité et de mortalité au cours des hémopathies malignes

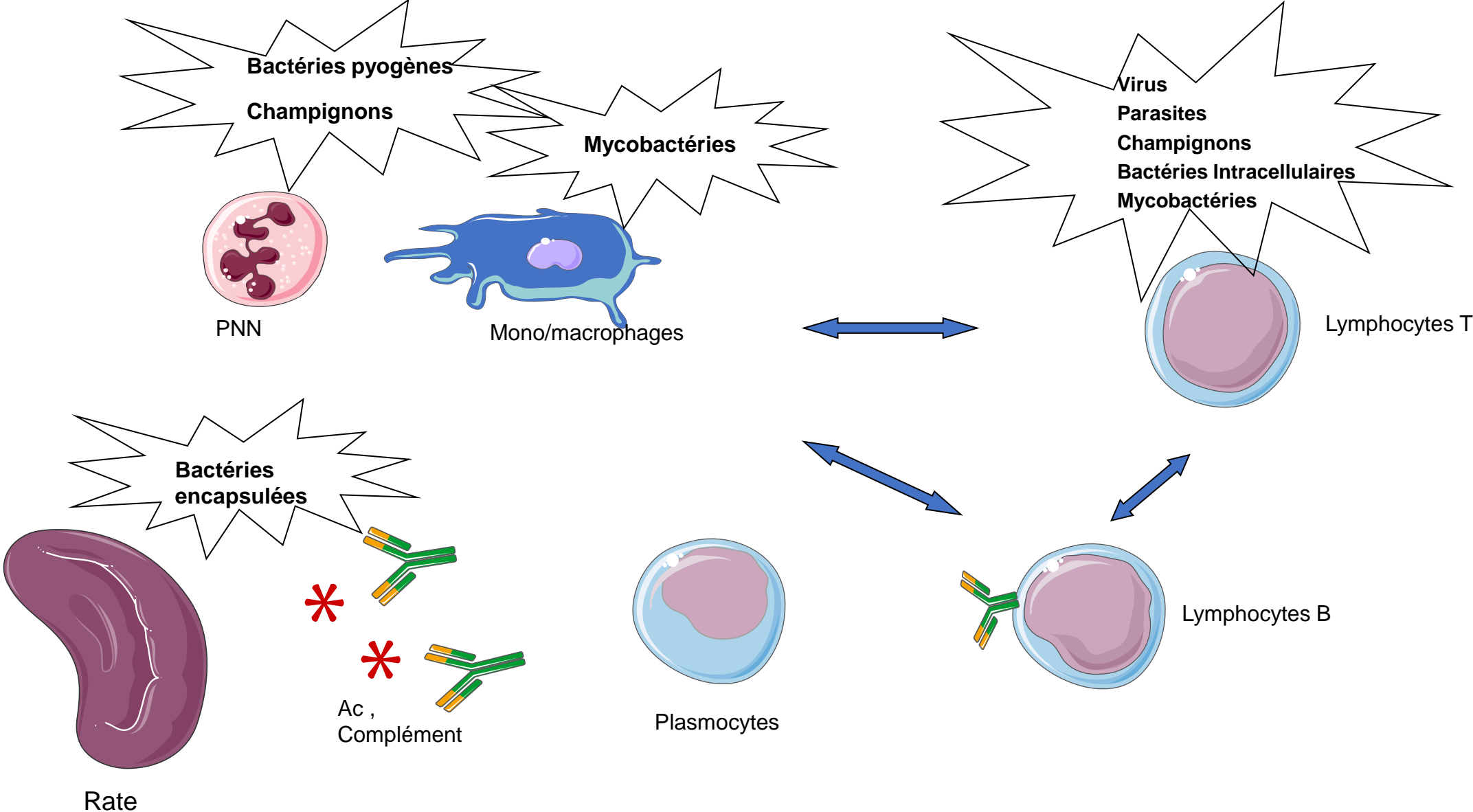
Les complications infectieuses peuvent avoir un impact sur le traitement de l'hémopathie

Intérêt de connaître les risques infectieux pour

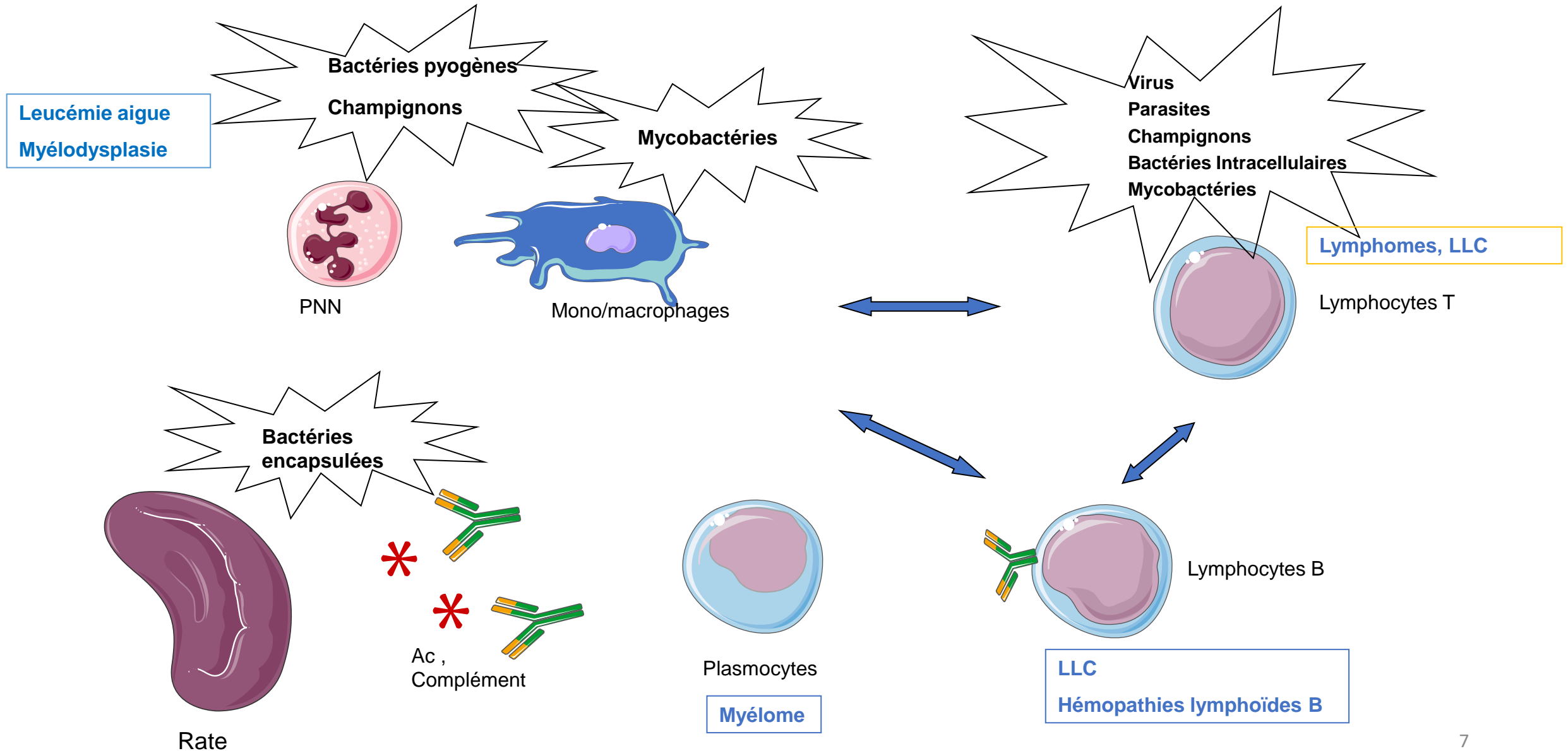
- Evaluer le bénéfice/risque des traitements
- Diagnostiquer et traiter les complications infectieuses
- Prévenir les complications infectieuses



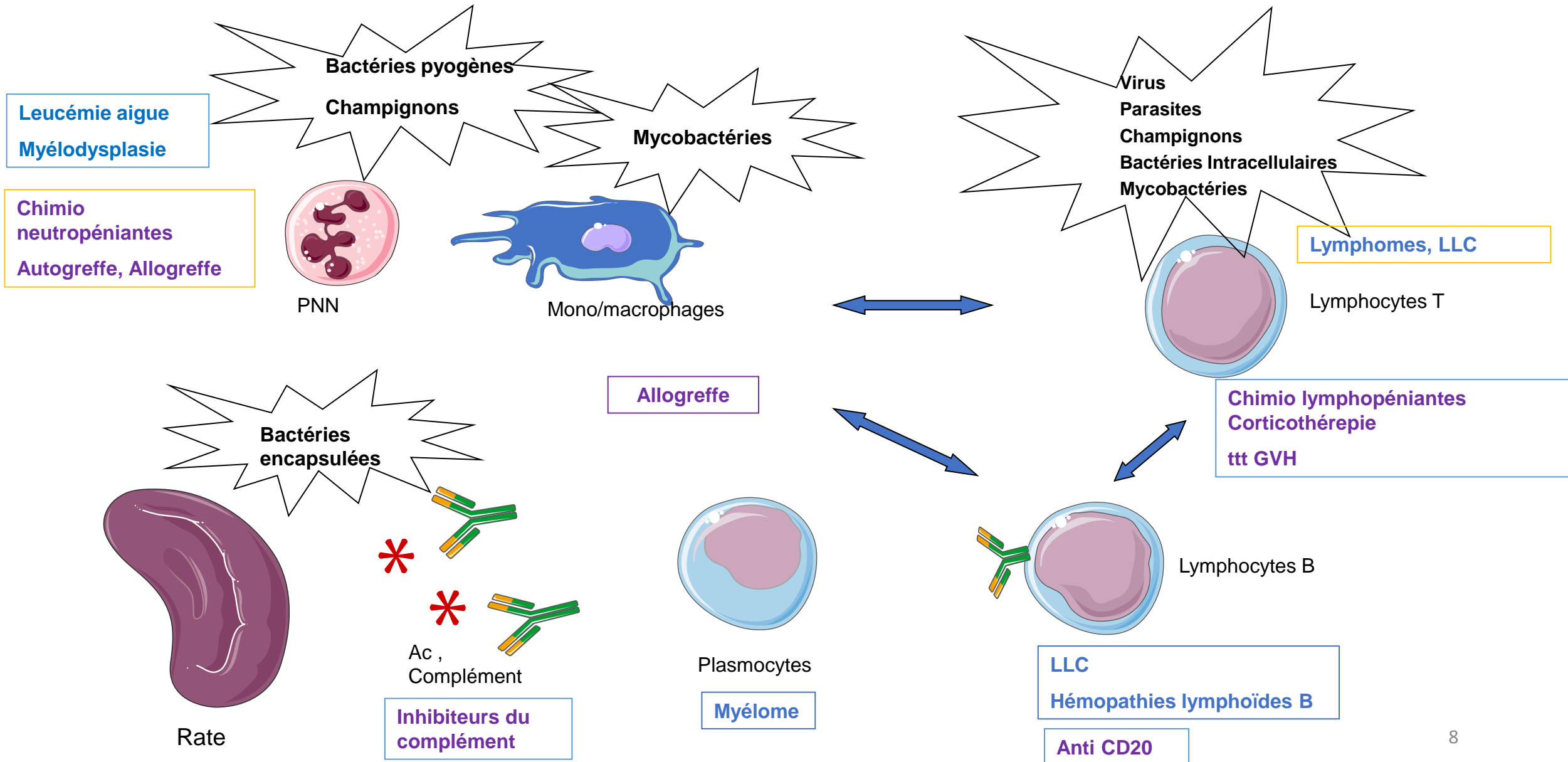
# Déficit immunitaire & Risque infectieux



# Hémopathies & Risque infectieux



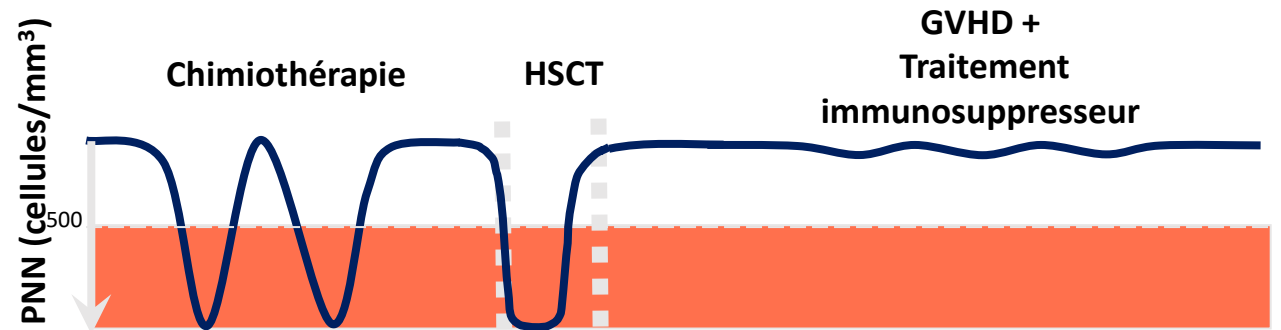
# Hémopathies & Risque infectieux





# Facteurs modulant l'immunodépression

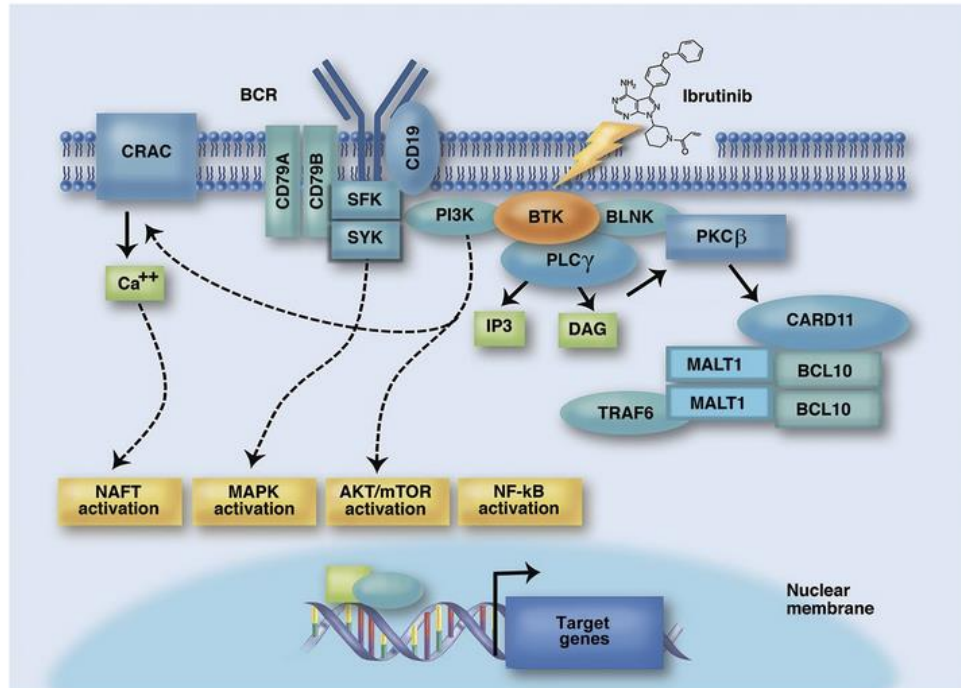
- Variabilité dans le temps/durée de l'immunodépression
- Cumul des immunodépressions
- Réponse hématologique au traitement
- Facteurs génétiques
- Impact des comorbidités
- Nouveaux profils d'immunodépression



# Nouvelles thérapeutiques en hématologie et risque infectieux

- Risque infectieux en hématologie: généralités
- **Risque infectieux et thérapeutiques ciblées**
- Risque infectieux et immunothérapie
- Conclusion et perspectives

# Ibrutinib



Rossi, Blood 2014

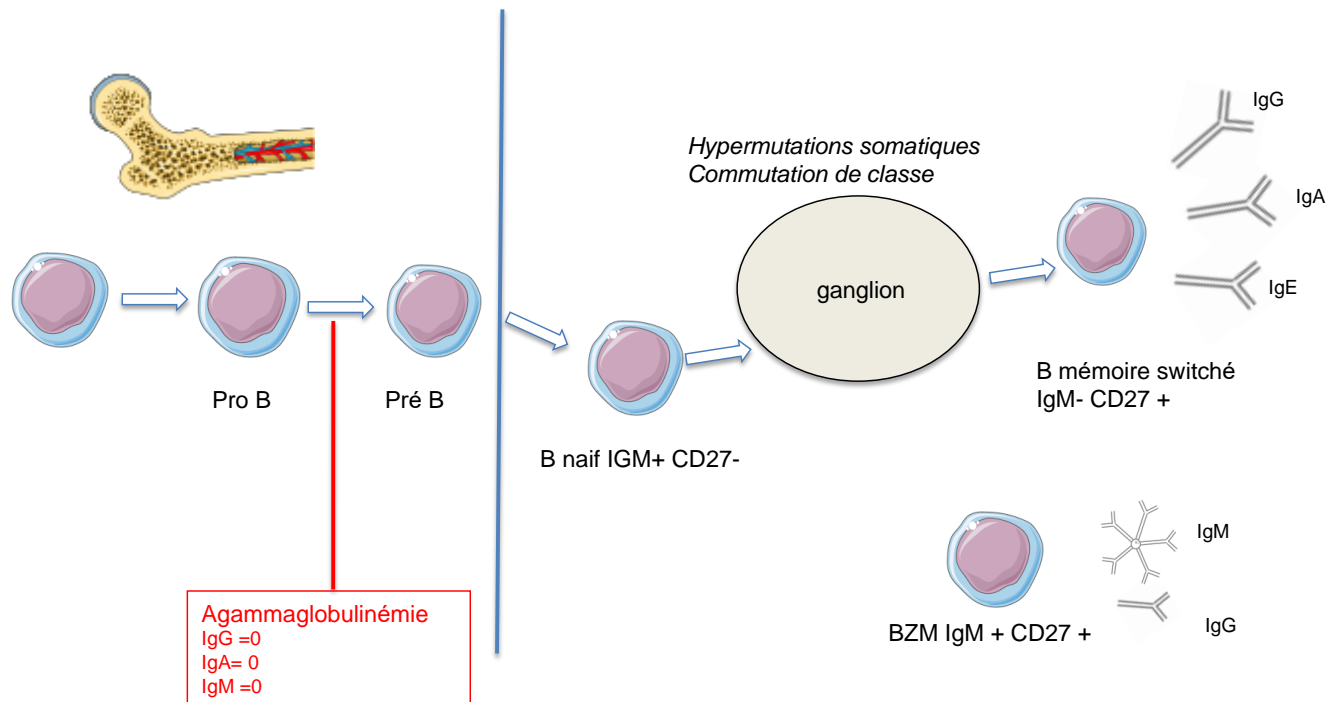
Inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase (Btk)

Btk: indispensable au développement lymphocytaire B, rôle également dans la prolifération cellulaire B

Efficacité dans les hémopathies lymphoïdes B, initialement montré dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (Byrd, NEJM 2013), le lymphome du manteau (Wang NEJM 2013). Egalement utilisé chez allogreffé pour GVH (Miklos, Blood 2017)

# Ibrutinib: déficit immunitaire attendu?

- A priori déficit humoral compte tenu du mode d'action
- Parallèle avec le déficit immunitaire primitif lié à des mutations de Btk: Agammaglobulinémie de Bruton



Infections à germes encapsulés  
Infections digestives  
Infections entovirus

# Ibrutinib: Données de tolérance dans les essais thérapeutiques

**Table 2. Adverse Events.\***

Adverse Event	Grade 1-2	Grade 3-4	Total†
<i>number of patients (percent)</i>			
Diarrhea	40 (47)	2 (2)	42 (49)
Upper respiratory tract infection	28 (33)	0	28 (33)
Fatigue	24 (28)	3 (4)	27 (32)
Cough	26 (31)	0	26 (31)
Arthralgia	23 (27)	0	23 (27)
Rash	23 (27)	0	23 (27)
Pyrexia	19 (22)	4 (5)	23 (27)
Edema, peripheral	18 (21)	0	18 (21)
Muscle spasms	16 (19)	1 (1)	17 (20)
Constipation	14 (16)	1 (1)	15 (18)
Dizziness	14 (16)	1 (1)	15 (18)
Headache	14 (16)	1 (1)	15 (18)
Hypertension	11 (13)	4 (5)	15 (18)
Nausea	14 (16)	1 (1)	15 (18)
Sinusitis	11 (13)	4 (5)	15 (18)
Contusion	14 (16)	0	14 (16)
Vomiting	13 (15)	1 (1)	14 (16)
Neutropenia‡	0	13 (15)	13 (15)
Oropharyngeal pain	13 (15)	0	13 (15)

*Byrd, NEJM 2013*  
(LLC en rechute, pré traité)

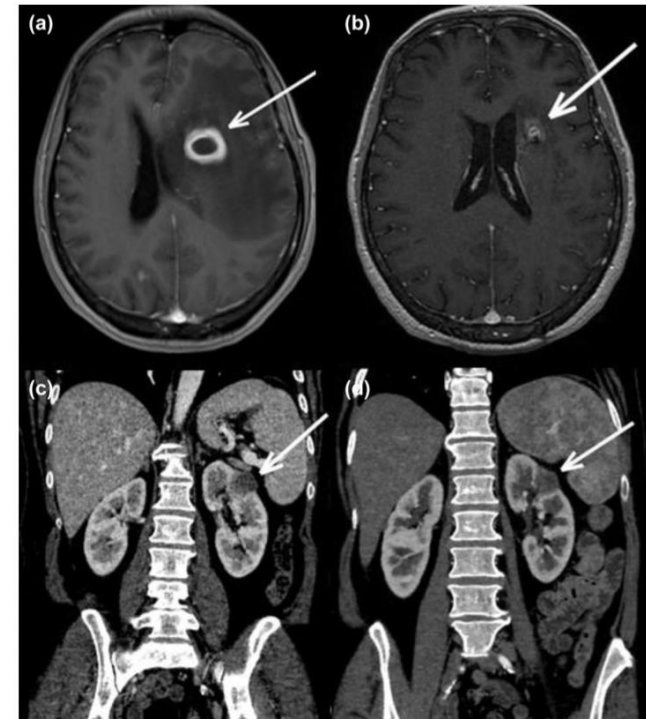
**Table 2. Summary of Grade 3, 4, or 5 Adverse Events.\***

Adverse Event	Bendamustine+ Rituximab (N=176)	Ibrutinib (N=180)	Ibrutinib+ Rituximab (N=181)	P Value†
<i>number of patients (percent)</i>				
<b>Hematologic</b>				
Any				<0.001
Grade 3	62 (35)	59 (33)	49 (27)	
Grade 4	45 (26)	15 (8)	21 (12)	
Anemia				0.09
Grade 3	22 (12)	20 (11)	11 (6)	
Grade 4	0	1 (1)	0	
Decreased neutrophil count				<0.001
Grade 3	39 (22)	15 (8)	20 (11)	
Grade 4	32 (18)	12 (7)	19 (10)	
Decreased platelet count				0.008
Grade 3	16 (9)	9 (5)	8 (4)	
Grade 4	10 (6)	3 (2)	1 (1)	
<b>Nonhematologic</b>				
Any				0.04
Grade 3	76 (43)	97 (54)	100 (55)	
Grade 4	20 (11)	12 (7)	12 (7)	
Grade 5	15 (9)	24 (13)	22 (12)	
Bleeding‡				0.46
Grade 3	0	2 (1)	3 (2)	
Grade 4	0	1 (1)	1 (1)	
Grade 5	0	0	1 (1)	
Infection§				0.62
Grade 3	17 (10)	29 (16)	28 (15)	
Grade 4	6 (3)	6 (3)	7 (4)	
Grade 5	3 (2)	2 (1)	2 (1)	
Febrile neutropenia				<0.001
Grade 3	13 (7)	3 (2)	1 (1)	
Atrial fibrillation				0.05
Grade 3	5 (3)	15 (8)	10 (6)	
Grade 4	0	2 (1)	0	
Hypertension				<0.001
Grade 3	24 (14)	53 (29)	60 (33)	
Grade 4	1 (1)	0	1 (1)	
Secondary cancer				0.17
Grade 3	6 (3)	5 (3)	13 (7)	
Grade 4	0	1 (1)	1 (1)	
Grade 5	1 (1)	4 (2)	1 (1)	
Unexplained or unwitnessed death				0.24
Grade 5	2 (1)	7 (4)	4 (2)	

*Woyach, NEJM 2018*  
(LLC non traité, sujet âgé)

# Ibrutinib: Alertes sur les infections fongiques invasives

- **Pneumocystose** (*Ahn Blood 2016, Lee Am J Hematol 2017*)
- **Aspergillose** (*Kreiniz, Hematol Oncol 2018 Arthurs, Respir Med Case Rep 2017, Grommes Cancer Cell 2017, Lionakis Cancer Cell 2017, Gaye Mmi 2018, Faisal J Oncol Pharm Pract 2018*)
- **Cryptococcose** (*Messina Open Forum Infect Dis 2017, Baron, Leuk Lymphoma 2017, Swan BMJ Case Report 2018; Abid, Cancer Biol Ther 2018*)
- **Mucormycose** (*Grossi CMI 2019, Stein World J Oncol 2018*)
- **Co-infections**  
ex: Aspergillose Cérébrale + Mucormycose Abdominale  
(*Pouvaret, Clin Microbiol Infect 2019*)



# Ibrutinib & infections fongiques invasives

## LYMPHOID NEOPLASIA

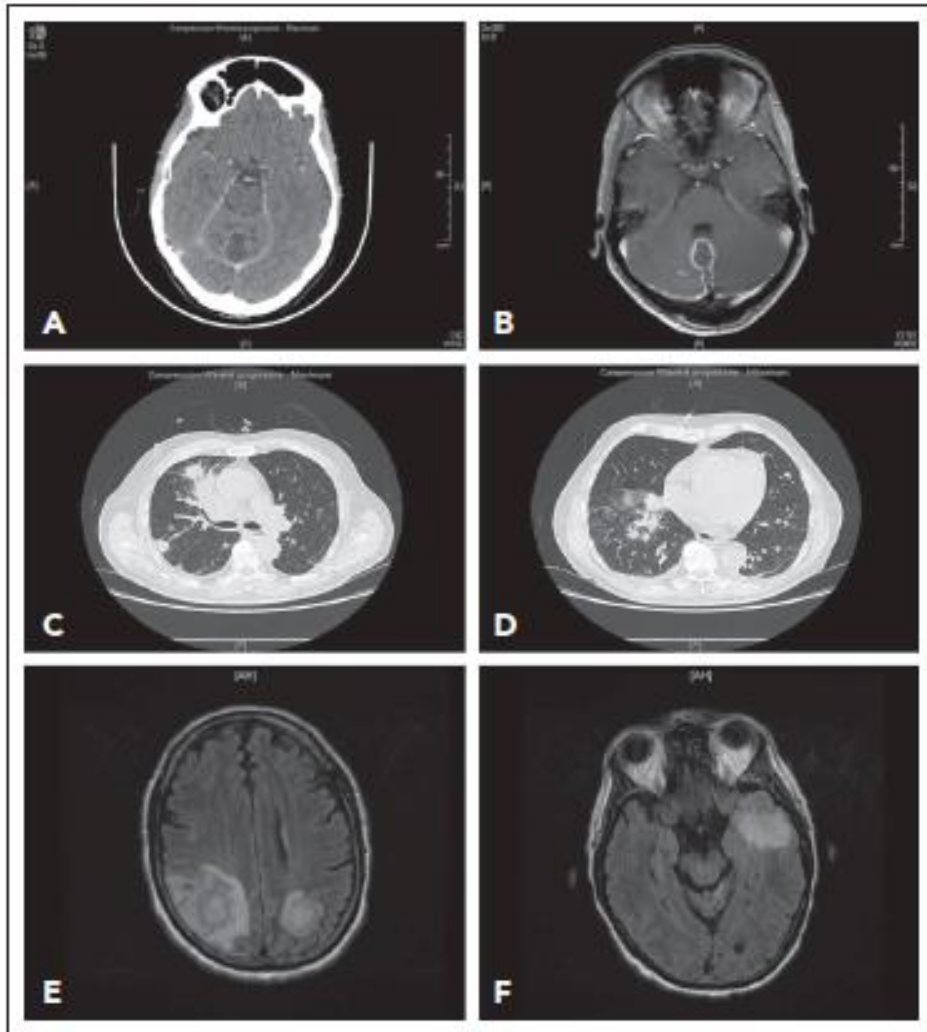
### Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib

David Ghez,<sup>1</sup> Anne Calleja,<sup>2</sup> Caroline Protin,<sup>3</sup> Marine Baron,<sup>4</sup> Marie-Pierre Ledoux,<sup>5</sup> Gandhi Damaj,<sup>6</sup> Mathieu Dupont,<sup>7</sup> Brigitte Dreyfus,<sup>8</sup> Emmanuelle Ferrant,<sup>9</sup> Charles Herbaux,<sup>10</sup> Kamel Laribi,<sup>11</sup> Ronan Le Calloch,<sup>12</sup> Marion Malphettes,<sup>13</sup> Franciane Paul,<sup>14</sup> Laetitia Souchet,<sup>4</sup> Malgorzata Truchan-Graczyk,<sup>15</sup> Karen Delavigne,<sup>16</sup> Caroline Dartigeas,<sup>17</sup> and Loïc Ysebaert,<sup>3</sup> on behalf on the French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group

*Ghez et al, Blood 2018*

- Etude rétrospective française
- 33 patients
  - 27 Aspergilloses
  - 4 cryptococcoses
  - 1 PCP
  - 1 mucormycose

# Ibrutinib & infections fongiques invasives



- **Caractéristiques IA**
  - Précoce (1 à 30 mois après initiation), médiane initiation Ibru et IFI: 3 mois
  - Localisations cérébrales (40.7%)
  - Mortalité: 9 décès liés IFI
- Facteurs de risque additionnels d'IFI chez la plupart des patients, en particulier liés aux traitements antérieurs



# Ibrutinib & infections fongiques invasives

- **Etude retrospective du MD Anderson 2014-2018**

- 843 patients avec LLC sous Ibrutinib**

- 21 cas IFI (2.5%)
- 38% en première ligne; 29% au moins 3 lignes de ttt antérieur
- Mediane 4 mois entre début Ibrutinib et IFI
- La moitié des patients n'avaient pas de FDR additionnels classiques (neutropénie, corticothérapie, >3 lignes de traitement)

**Table 1.** Description of invasive fungal infections (IFI).

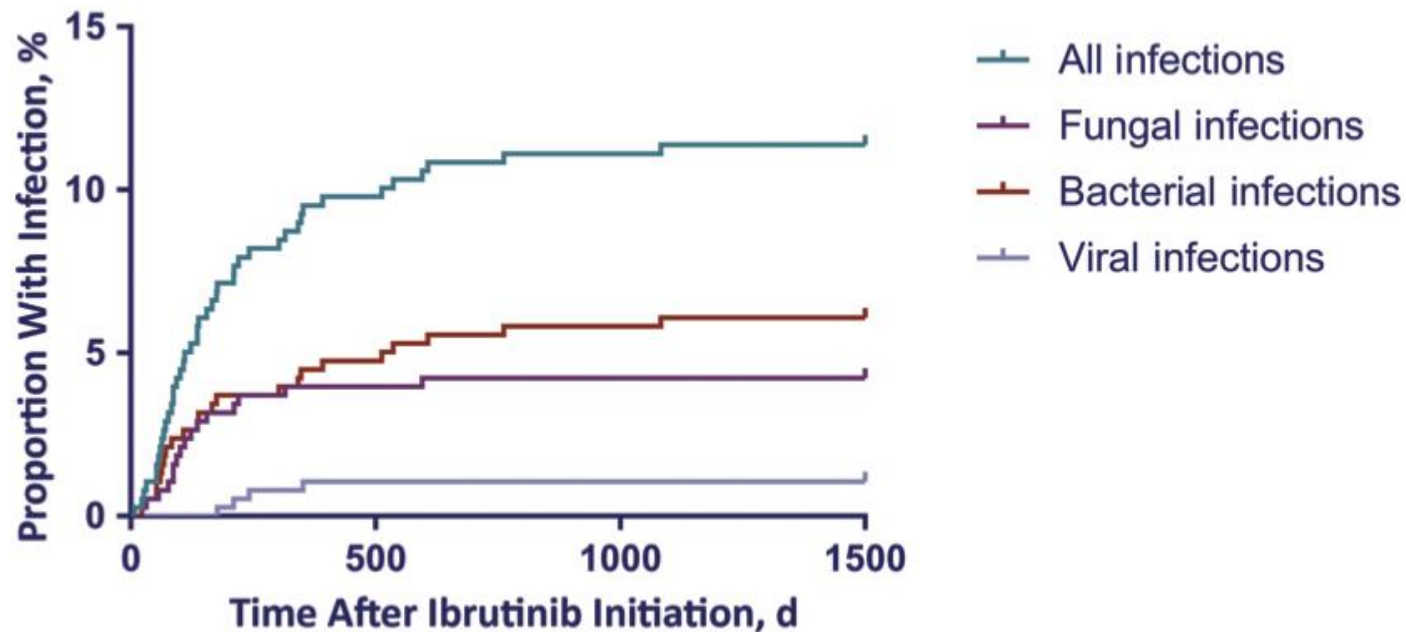
IFI, n (%) <sup>a</sup>	
<i>Aspergillus spp.</i>	13 (62)
<i>Candida spp.</i>	2 (10)
<i>Cryptococcus spp.</i>	5 (24)
<i>Fusarium spp.</i>	1 (5)
<i>Histoplasma spp.</i>	1 (5)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1 (5)
Site of infection, n (%)	
Blood	3 (14)
CNS	2 (10)
Lung	20 (95)
Sinus	1 (5)
Skin/skin structure	1 (5)
Multiple sites of infection <sup>b</sup>	4 (19)

# Ibrutinib & infections fongiques invasives

- Etude retrospective du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA) de 2012 à 2016

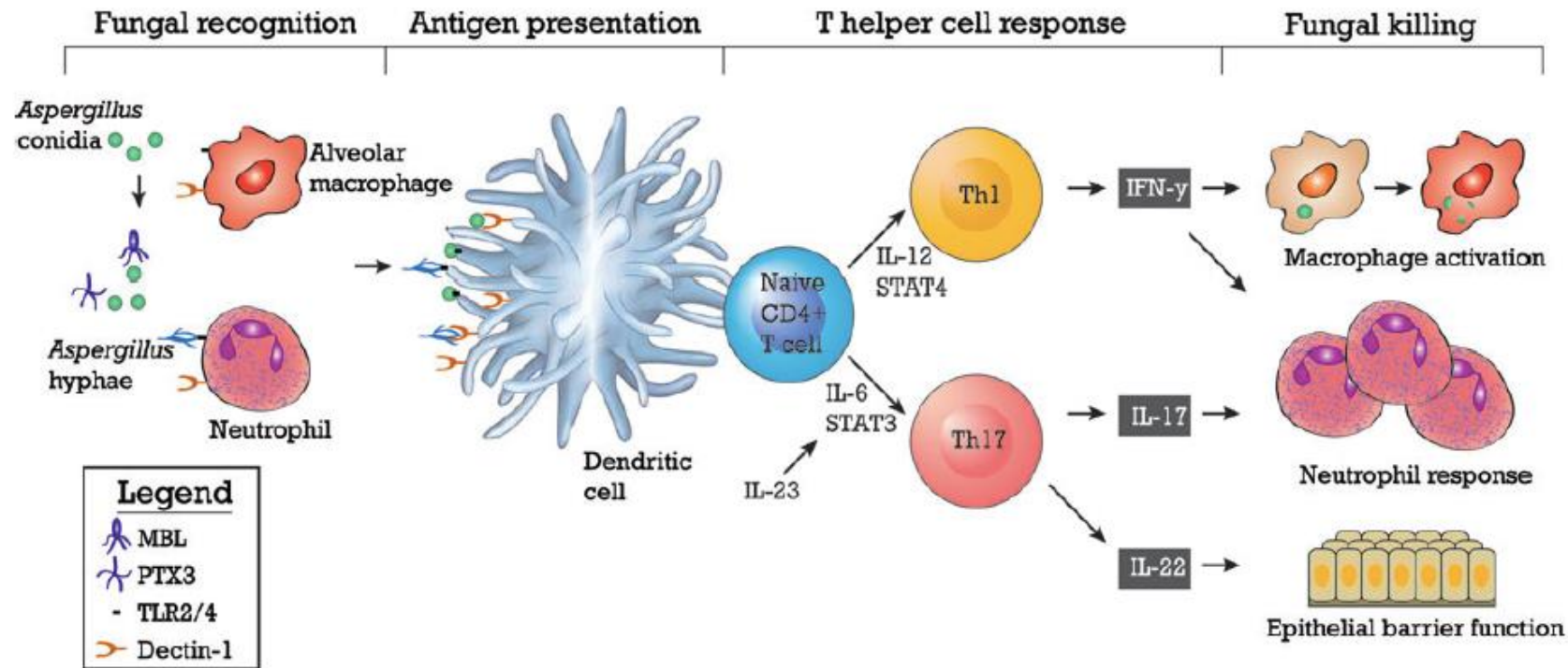
378 patients sous Ibrutinib (44% LLC)

84% en monothérapie, 19% en première ligne



# Ibrutinib et Infections fongiques invasives

.... Mécanisme? Pas d'IFI chez les patients avec agammaglobulinémie de Bruton



Autres acteurs:

- Cellules NK
- PNE, plaquettes
- CD8 cytotoxiques (Potenza, Plos One 2013)

# Ibrutinib et Immunité innée

## Altération de l'immunité innée

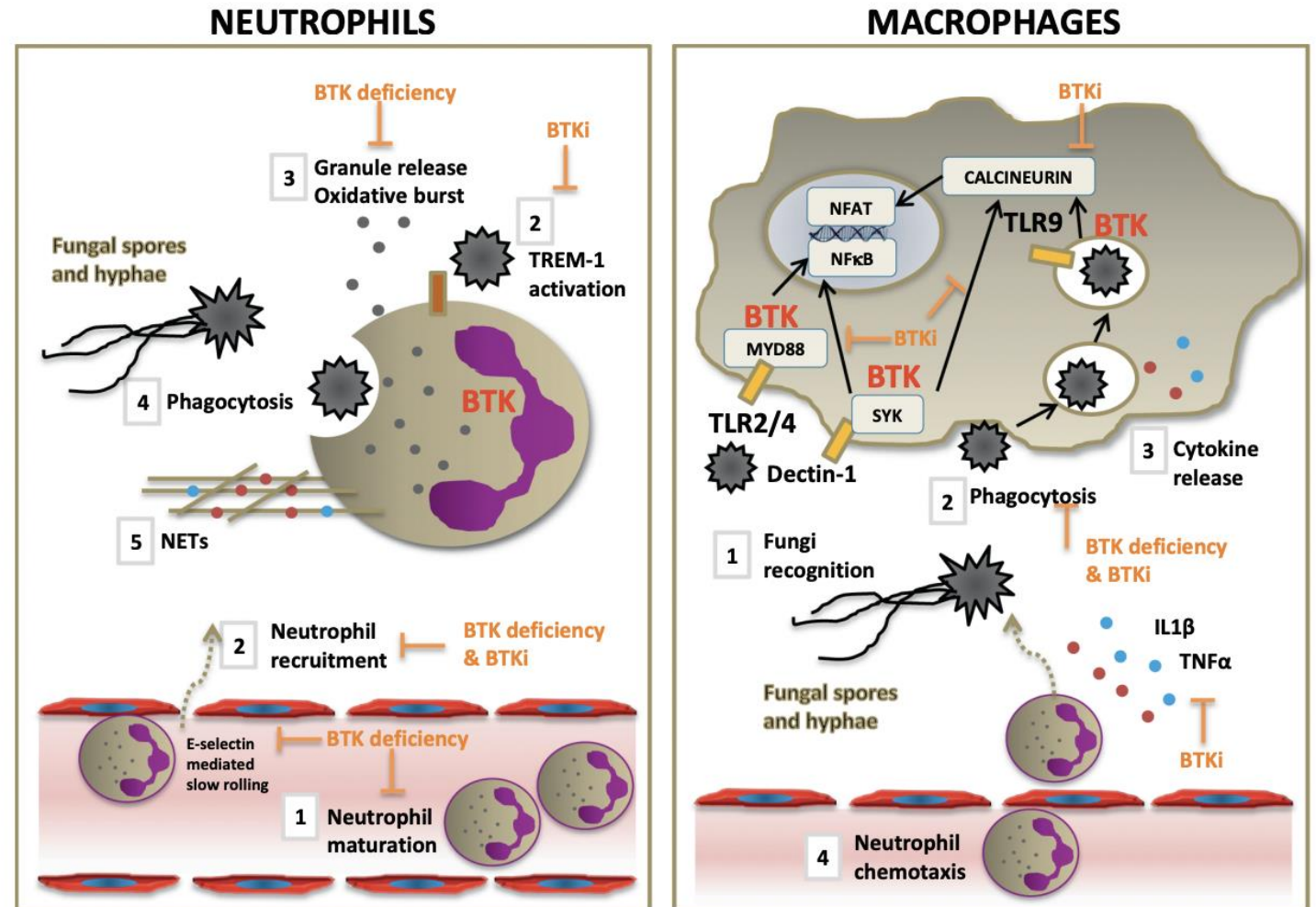
- In vitro dans des modèles Btk Ko/exposés à l'Ibrutinib
- Chez les souris Btk KO
- Chez des patients sous Ibrutinib  
(Blez et al Hematologica 2020)

## Effet « off target »?

Ibrutinib inhibe plus d'une dizaine de tyrosines kinases

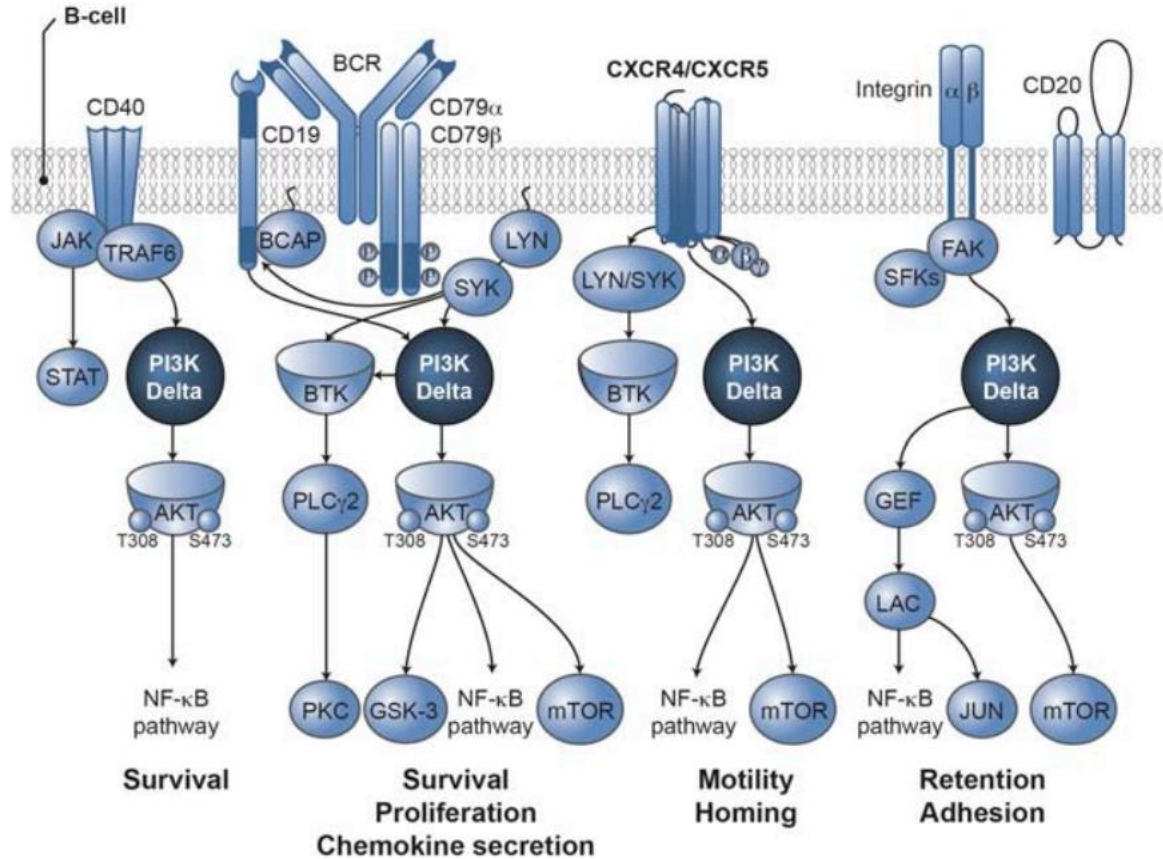
-> Nouveaux inhibiteurs de Btk, plus sélectifs

Acalabrutinib, Zanubrutinib...



Maffei, Blood reviews 2020

# Idelalisib



**LLC en rechute** (en association avec Rituximab)  
**Lymphome folliculaire** refractaire

**Rôle également dans l'activation lymphocytaire T**

**Infections opportunistes**

- **Pneumocystose**
- **CMV**

*Sharman et al; Blood 2016*

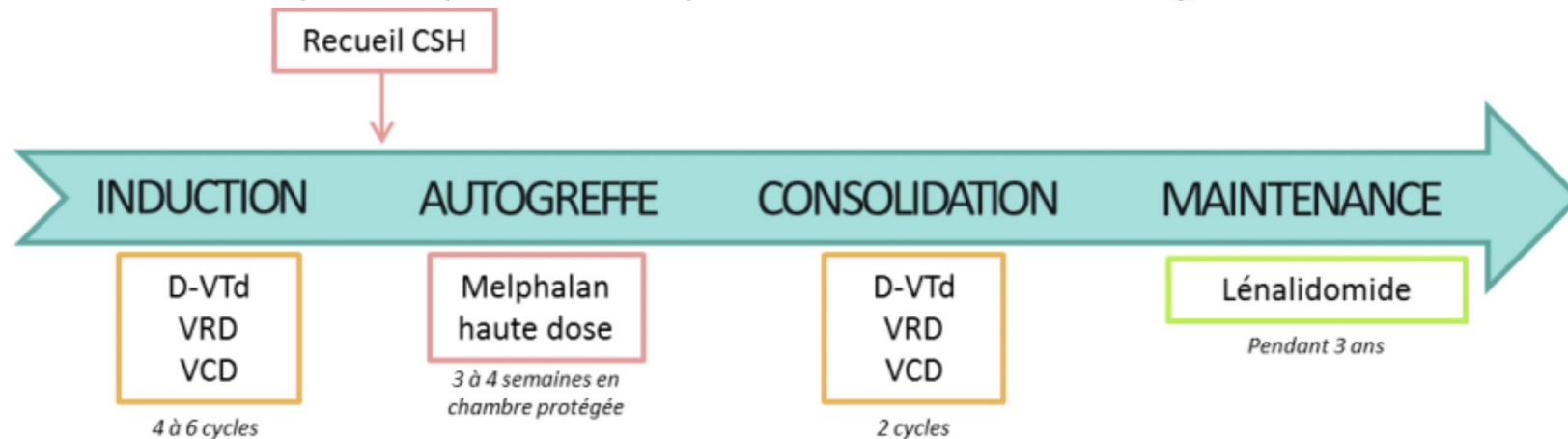
*Coutré et al. Leukemia & Lymphoma 2015*

# Thérapeutiques ciblées et myélome

- Association de classes thérapeutiques

- Corticoïdes : dexaméthasone
- Daratumumab (CD38), isatuximab (CD38)
- Inhibiteurs du protéasome : bortézomib, ixazomib, carfilzomib
- Immunomodulateurs : thalidomide, lenalidomide, pomalidomide
- Chimiothérapie alkylante: Melphalan HD suivi d'autogreffe

Germes encapsulés  
Pneumocystose  
Zona  
Reactivation hépatite B (anti CD38)



# Thérapeutiques ciblées et Leucémie aigue

- Inhibiteurs IDH Enasidenib, ivosidenib, olutasidenib
- Anti FLT3 Gilteritinib, Quizartinib
- Anti BCL2 Venetoclax

Etc...

Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN)

Georg Maschmeyer<sup>1</sup>, Lars Bullinger<sup>2</sup>, Carolina Garcia-Vidal<sup>3</sup>, Raoul Herbrecht<sup>4</sup>, Johan Maertens<sup>5</sup>, Pierantonio Menna<sup>6</sup>, Livio Pagano<sup>7</sup>, Anne Thiebaut-Bertrand<sup>8</sup> and Thierry Calandra<sup>9</sup>

Majoration de la neutropénie  
(Venetoclax ++ si hypométhylants)

Attention interactions  
médicamenteuses notamment azolés

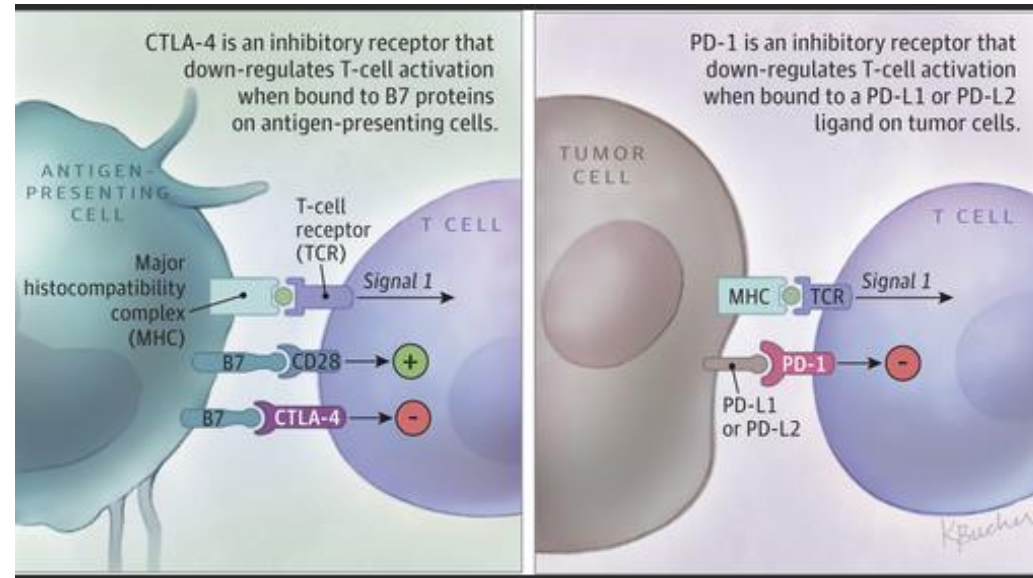
Attention QT

# Nouvelles thérapeutiques en hématologie et risque infectieux

- Risque infectieux en hématologie: généralités
- Risque infectieux et thérapeutiques ciblées
- **Risque infectieux et immunothérapie**
- Conclusion et perspectives



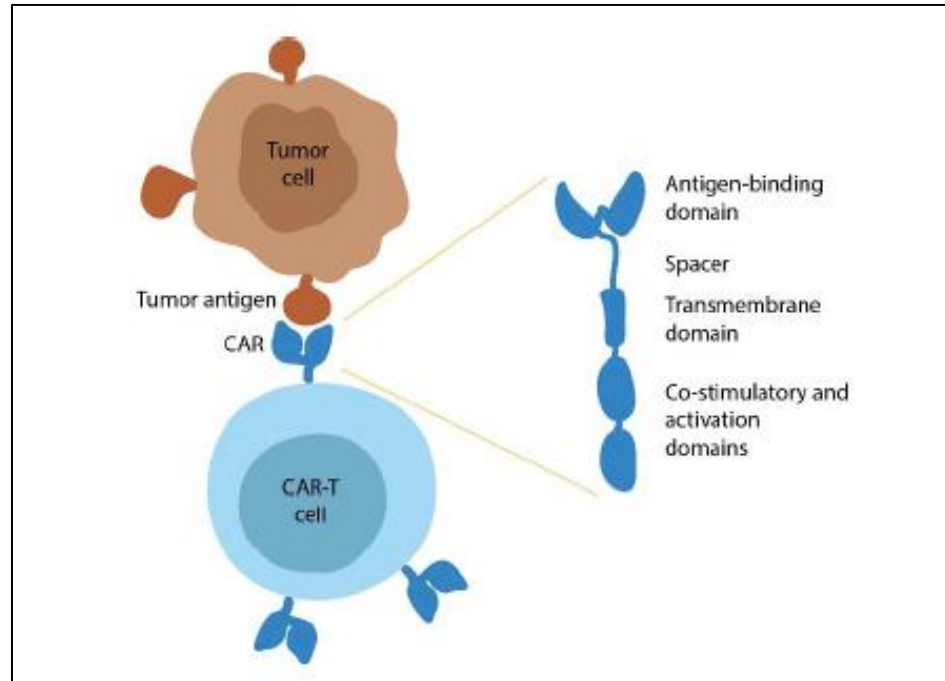
# Checkpoint inhibitors



*Jacob, JAMA 2015*

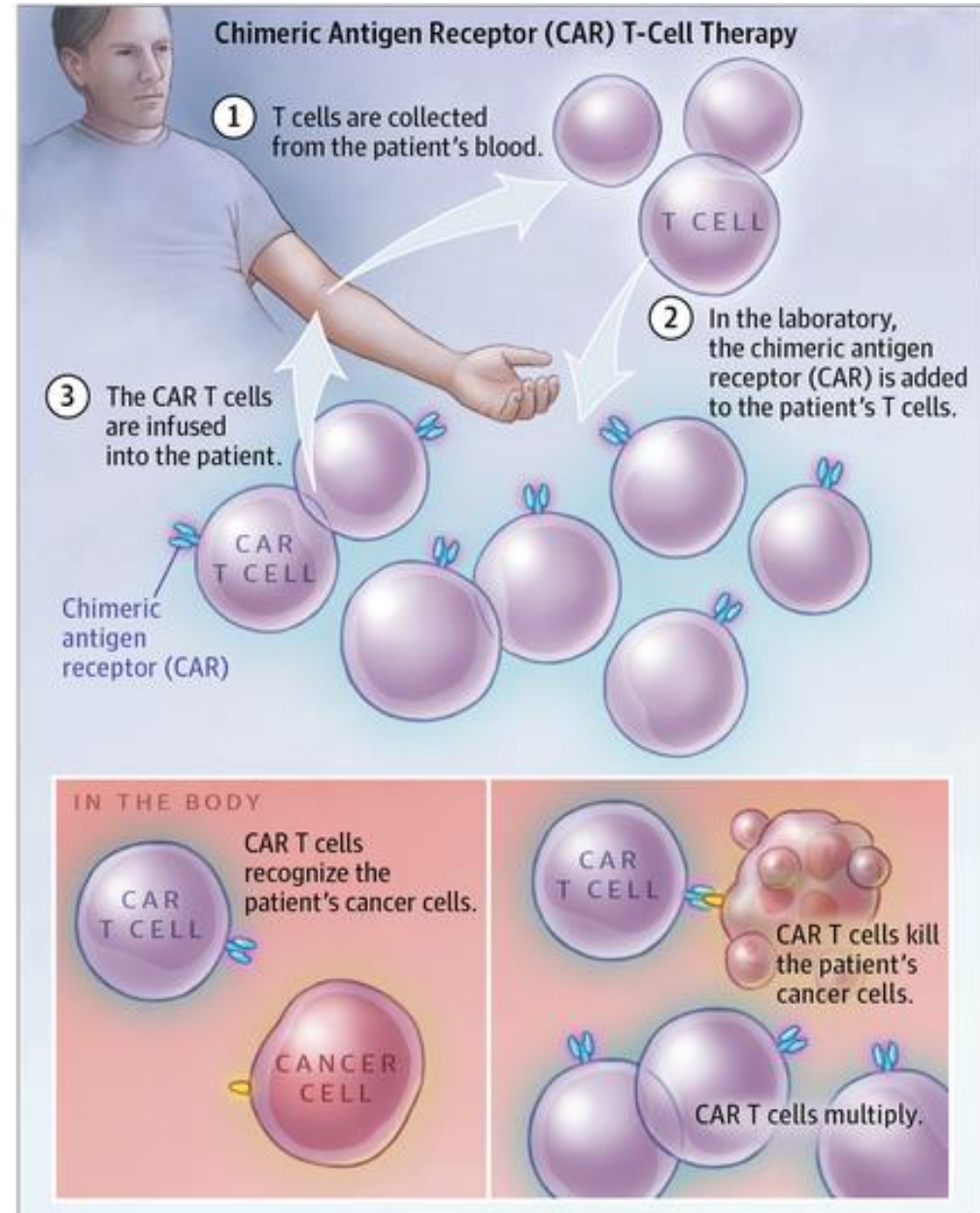
- Pas de sur-risque infectieux évident si utilisés seuls
- Attention: Réactions paradoxales chez environ 10% des patients, nécessitant le plus souvent de fortes doses de corticoïdes voire anti-TNF. IO décrites dans ce contexte (*Redelman-Sidi et al, Clin Microbiol Infect 2018*)

# CAR- T cells en hématologie



*Titov et al, Cancers 2020*

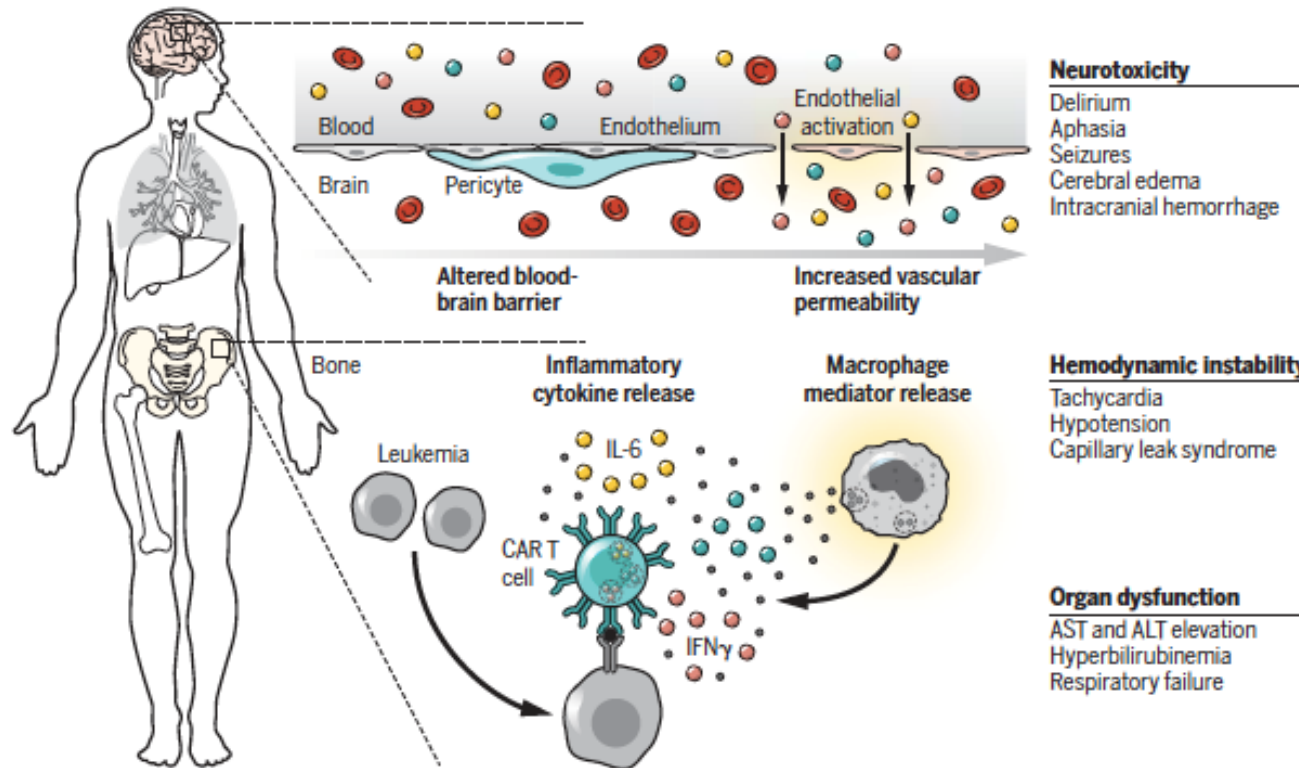
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- LAL B
- Puis autres lymphomes, myélome...



*Pagel, JAMA Oncology 2017*

# CAR- T cells: complications

Cytokine Release Syndrome (CRS) ,  
Immune effector Cell-Associated Neuro- toxicity Syndrome (ICANS)



➔ **Corticoïdes  
Tocilizumab**

*June et al, Science 2018*

# CAR- T cells & IFI?

CRS= facteur de risque d'infection (*Park CID 2018; Hill Blood 2018*)

IFI 3 à 10%

**Table 1. All Published Reports of Invasive Mold Infections Following Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy**

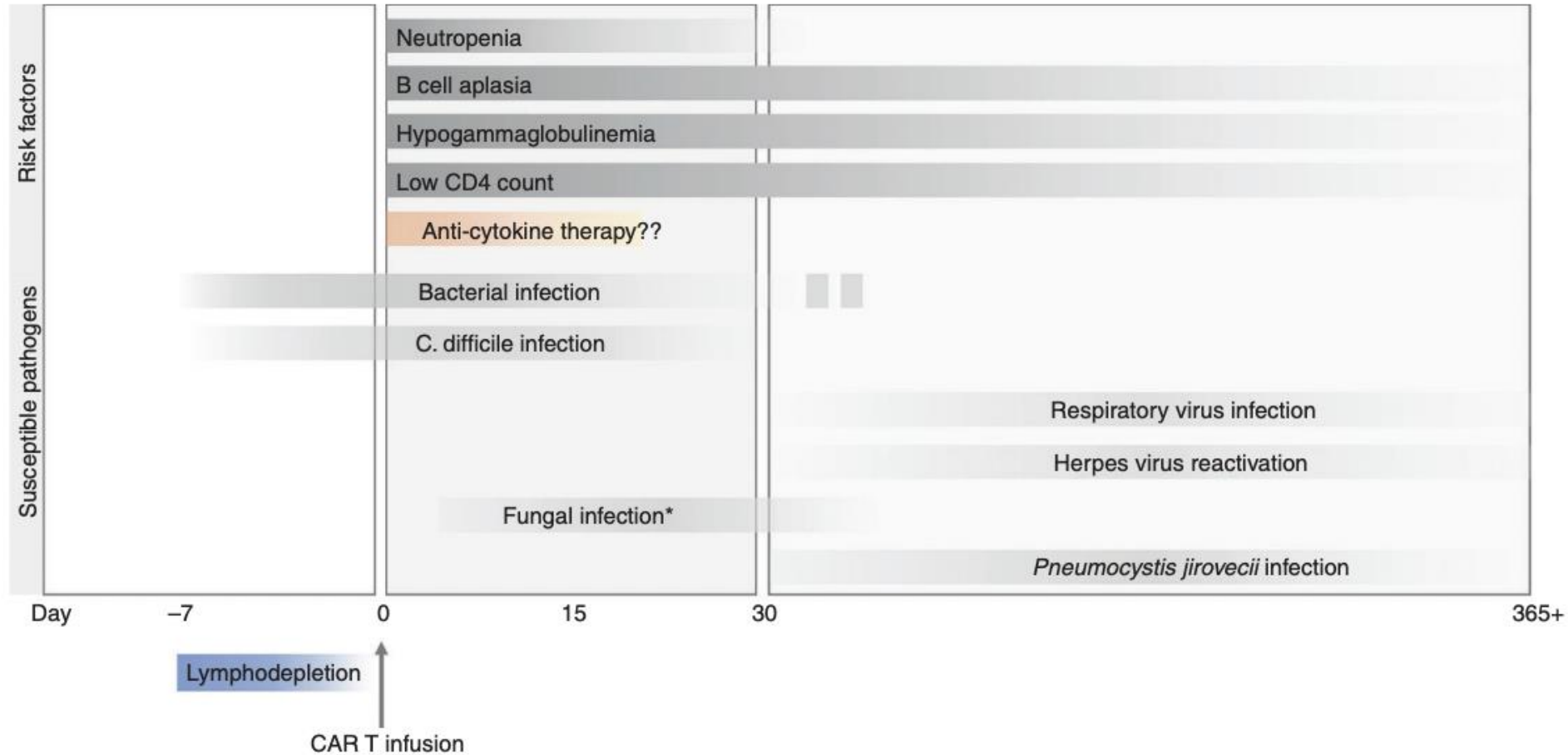
Case	Reference	Cancer	Prophylaxis	Mold and Site of Infection	Neutropenia	Time of Onset of Infection?	CRS	Steroids	Tocilizumab Doses	Previous Transplant	Relapsed or Persistent Cancer?	Died of Mold Infection?
1	This report	ALL	Fluconazole → posaconazole	<i>Fusarium solani</i> ; skin and sinuses	>3 months pre and 35 days post CAR-T-cell therapy	5 days; possibly preinfusion	Grade 1	No	3	No	No	No
2		Hairy cell leukemia	Voriconazole	Mucorales; sinuses	>4 months post CAR-T-cell therapy	4 months	Grade 1	No	1	Allogeneic (4 years prior)	Yes	Yes
4	Hill et al [3]	CLL	Fluconazole	<i>Aspergillus ustus</i> ; lungs	No	Day 0–28	Severe	-	-	-	-	Yes
5		ALL	Fluconazole	Unknown mold; sinuses	-	Day 0–28; possibly preinfusion	Severe	-	-	-	-	No
3		CLL	Fluconazole	<i>Aspergillus fumigatus</i> ; sinuses	Yes	Day 29–90	Severe	-	-	Allogeneic	Yes	No
6	Park et al [4]	ALL	Micafungin	<i>Aspergillus fumigatus</i> ; lungs	Yes	Day 0–30	Grade 3	-	-	-	-	Yes
7		ALL	Micafungin	Probable pulmonary aspergillosis (positive BAL galactomannan)	Yes	Day 0–30	Grade 1	-	-	-	-	No
8		ALL	Micafungin	Mucormycosis; lungs	Yes	Day 0–30	No	-	-	-	-	No
9		ALL	None (late infection)	Probable pulmonary aspergillosis (positive serum galactomannan)	Yes	Day 31–180	Grade 2	-	-	-	-	No
10	Vora et al [5]	ALL	-	Invasive mold infection, not specified	-	Day 0–28	-	-	-	-	-	No

Neutropenia was defined as an ANC < 500 cells/microL. Dashes indicate that data are not available.

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; BAL, bronchoalveolar lavage; CAR-T-cell, chimeric antigen receptor-modified T-cell; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CRS, cytokine release syndrome.

# CAR- T cells: infections

Données études rétrospectives avec CAR-T cells ciblant CD19: infections 20-60% des patients



*Bone Marrow Transplantation (2022)*

# Anticorps bispécifiques

- **Blinatumomab: antiCD3/CD19**

LAL B en rechute/refractaires

*Kantarjian NEJM 2017*

Moins infections vs chimioth

mais plus d'IFI?

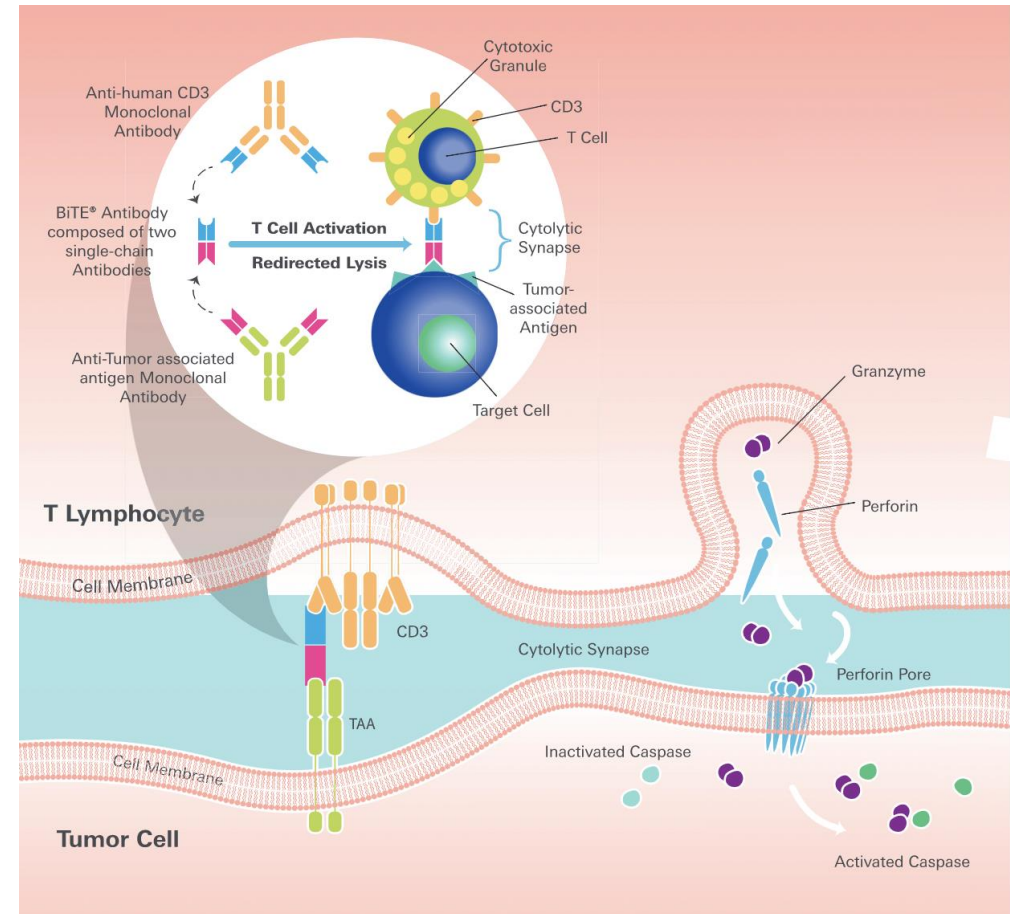
(patients prétraités ++)

Possible CRS/ICANS

- **Teclistamab: anti CD3/BCMA**

Myélome

Nombreux traitements en développement, différentes technologies



*Goebeler, Leukemia & Lymphoma 2016*

# Nouvelles thérapeutiques en hématologie et risque infectieux

- Risque infectieux en hématologie: généralités
- Risque infectieux et thérapeutiques ciblées
- Risque infectieux et immunothérapie
- **Conclusion**

## En résumé

- **Vigilance: émergence de nouveaux profils de susceptibilité**
  - Cumul des immunodépressions
  - Mécanismes d'action des nouveaux traitements
  - Variable en fonction du contexte
- **Adaptation des prophylaxies**
  - > recommandations sociétés savantes
    - + Intégrer les facteurs individuels à l'évaluation du risque



# Perspectives

Modification des pratiques cliniques

Beaucoup de choses restent à comprendre!

Recherche fondamentale, clinique, translationnelle

Apport de l'immunothérapie en maladies infectieuses