

DES Maladies Infectieuses 2025

Nouvelles immunothérapies et risque infectieux

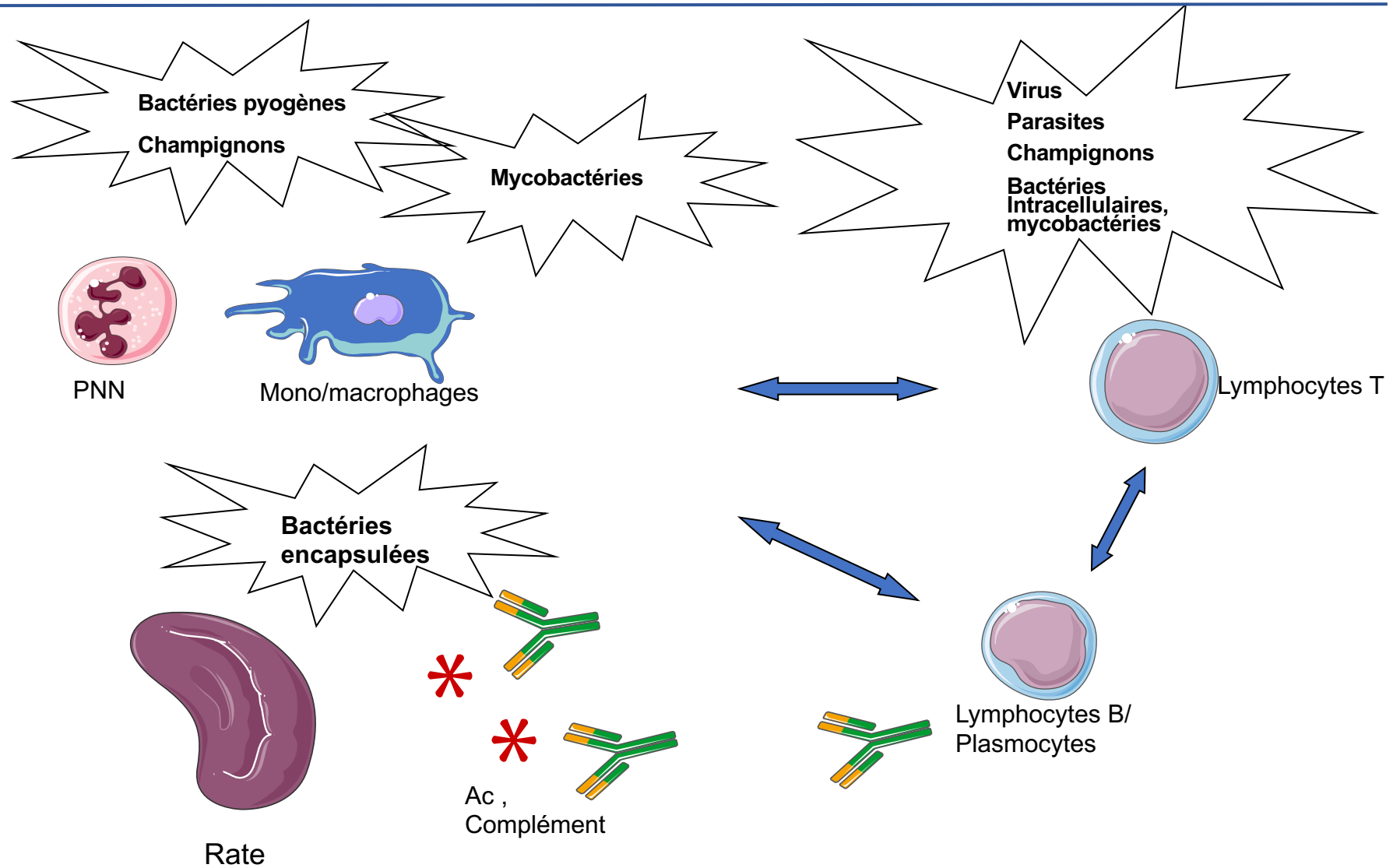
Claire Aguilar

Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Périgueux

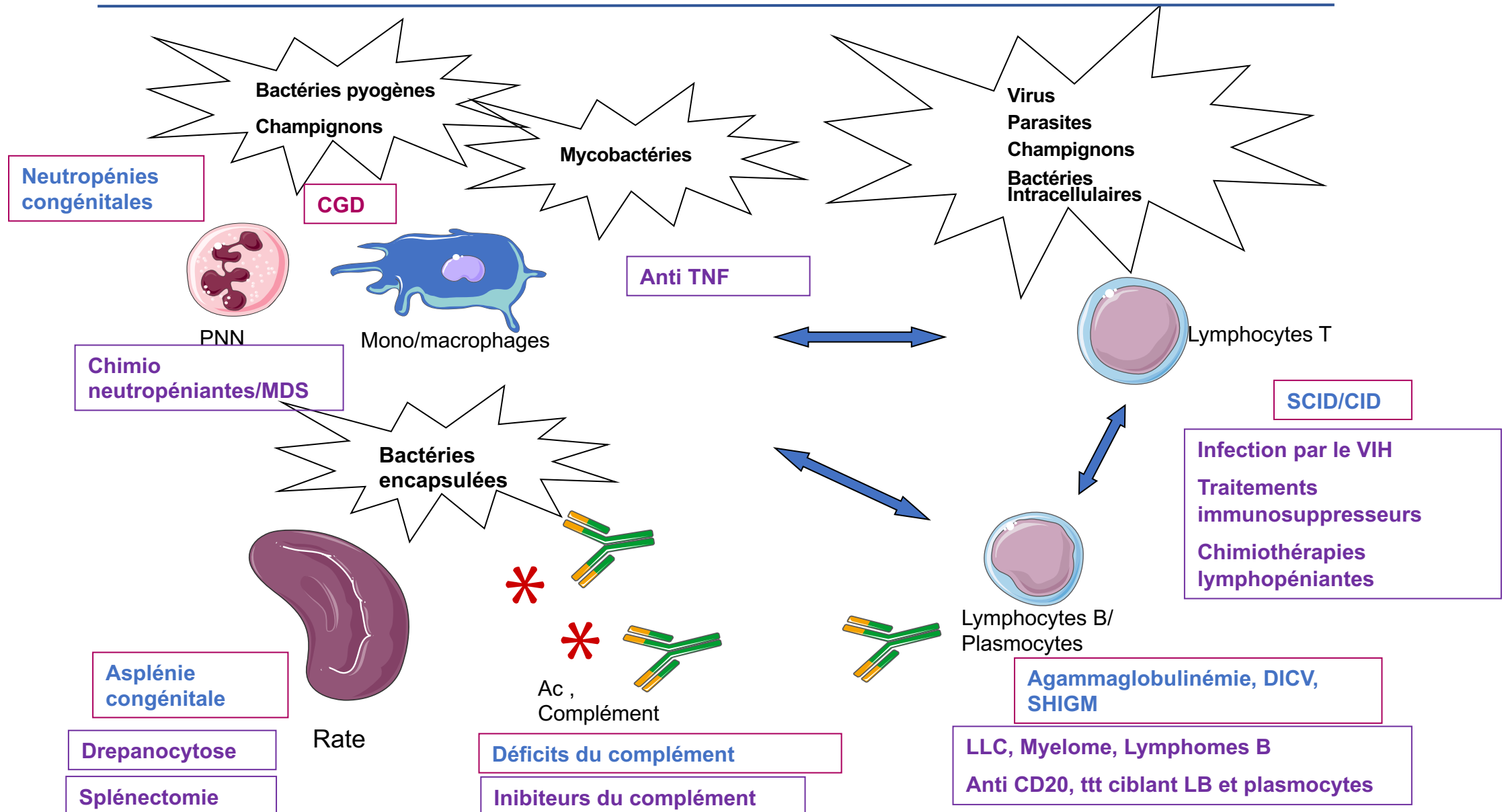
claire.aguilar@ch-perigueux.fr



Profils d'immunodépression et infections



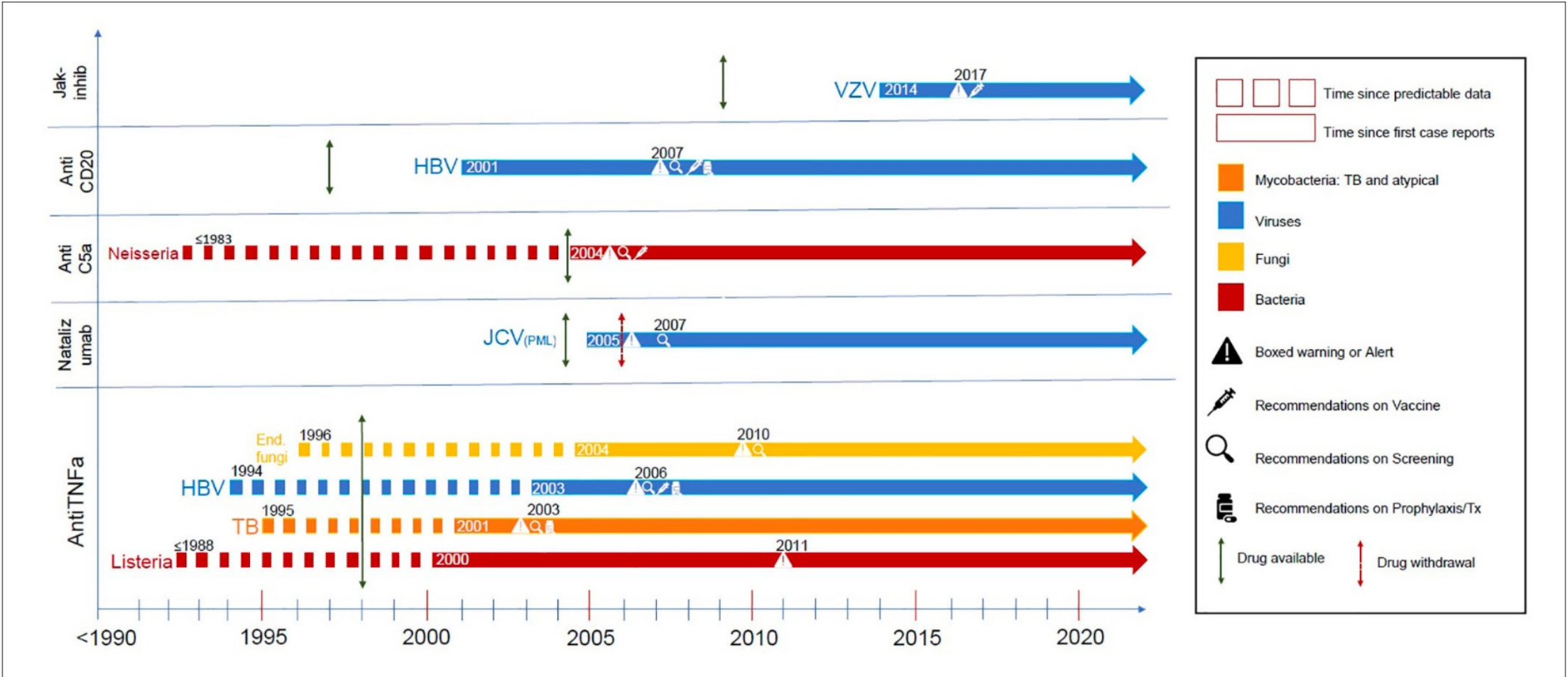
Profils d'immunodépression et infections



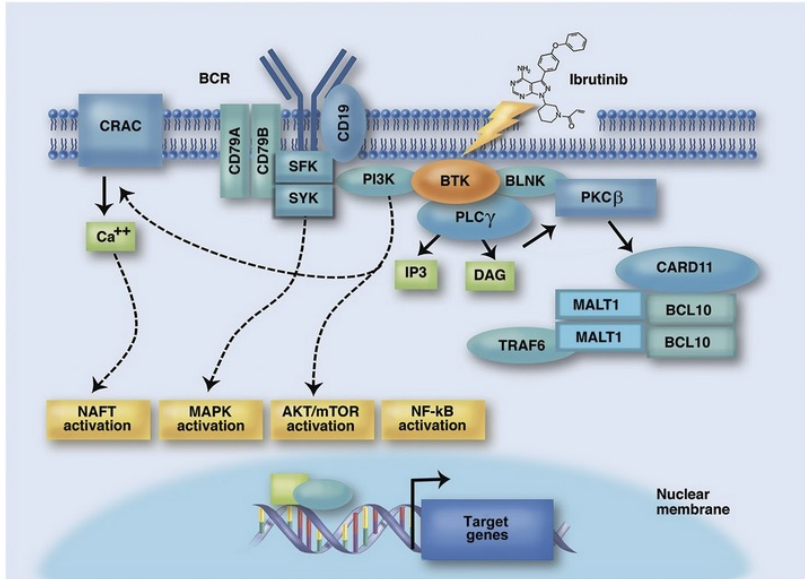
Biothérapies et Thérapeutiques ciblées

Généralités

- **Biothérapies**: thérapeutiques produites à partir du vivant (biomédicaments, thérapie cellulaire, Ac monoclonaux, protéines de fusion...)
 - **Thérapeutiques ciblées**: molécules de synthèse ciblant des voies de signalisation précises
 - Diversité des mécanismes d'action, et augmentation importante des champs d'application
 - Molécules ciblant le système immunitaire: potentielle induction d'un déficit immunitaire
- > *Comment « prédire » le risque infectieux lié à un tt ciblé?*
- Mécanisme d'action
 - Analogie avec déficit immunitaire primitif
 - Données essais thérapeutiques
 - Données vie réelle



Ibrutinib



Rossi, Blood 2014

- Stimulation du BCR -> activation de plusieurs tyrosines kinases dont BTK et PI3K -> activation et prolifération des LB
- Fixation irréversible de l'ibrutinib sur BTK

-> Traitement hémopathies lymphoïdes B, notamment LLC, Lymphome du manteau...

Phénotype infectieux « attendu »?

- Déficit humoral compte tenu du mode d'action et de l'hémopathie sous jacente

-Parallèle avec le déficit immunitaire primitif lié à des mutations de *Btk* : Agammaglobulinémie de Bruton

Essais randomisés initiaux:

Byrd, NEJM 2013 (LLC en rechute, pré traité; 33% infections voies respiratoires supérieures)

Woyach, NEJM 2018 (LLC non traité, sujet âgé; taux infections identiques Benda/Ritux))

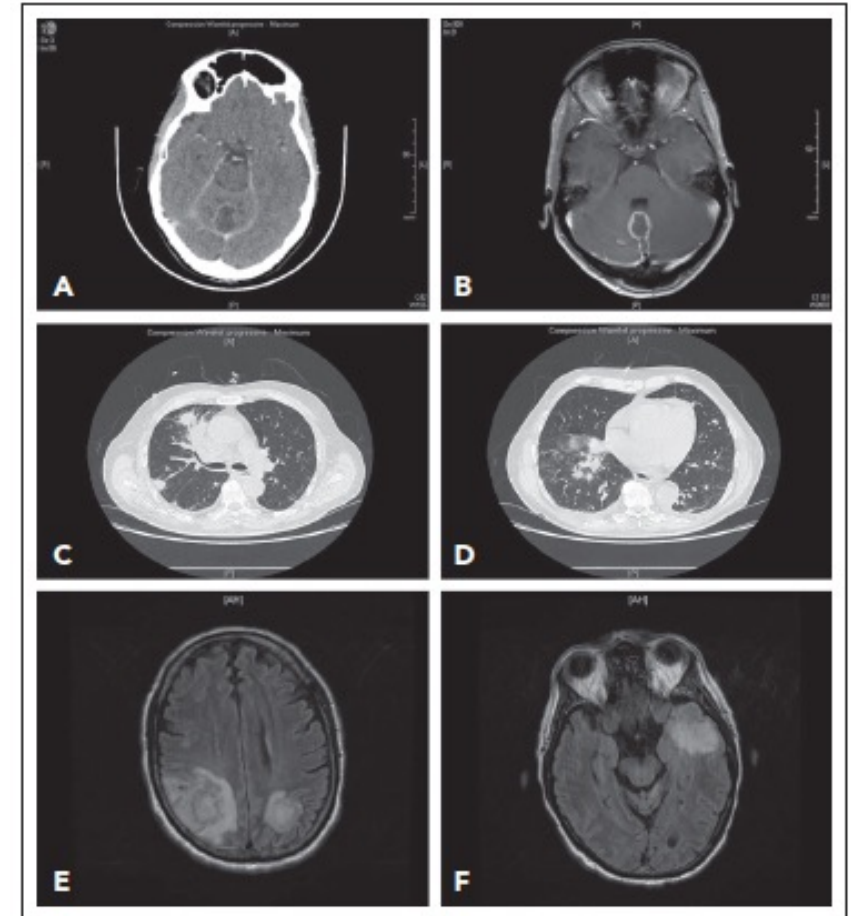
Infections fongiques sous Ibrutinib

LYMPHOID NEOPLASIA

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

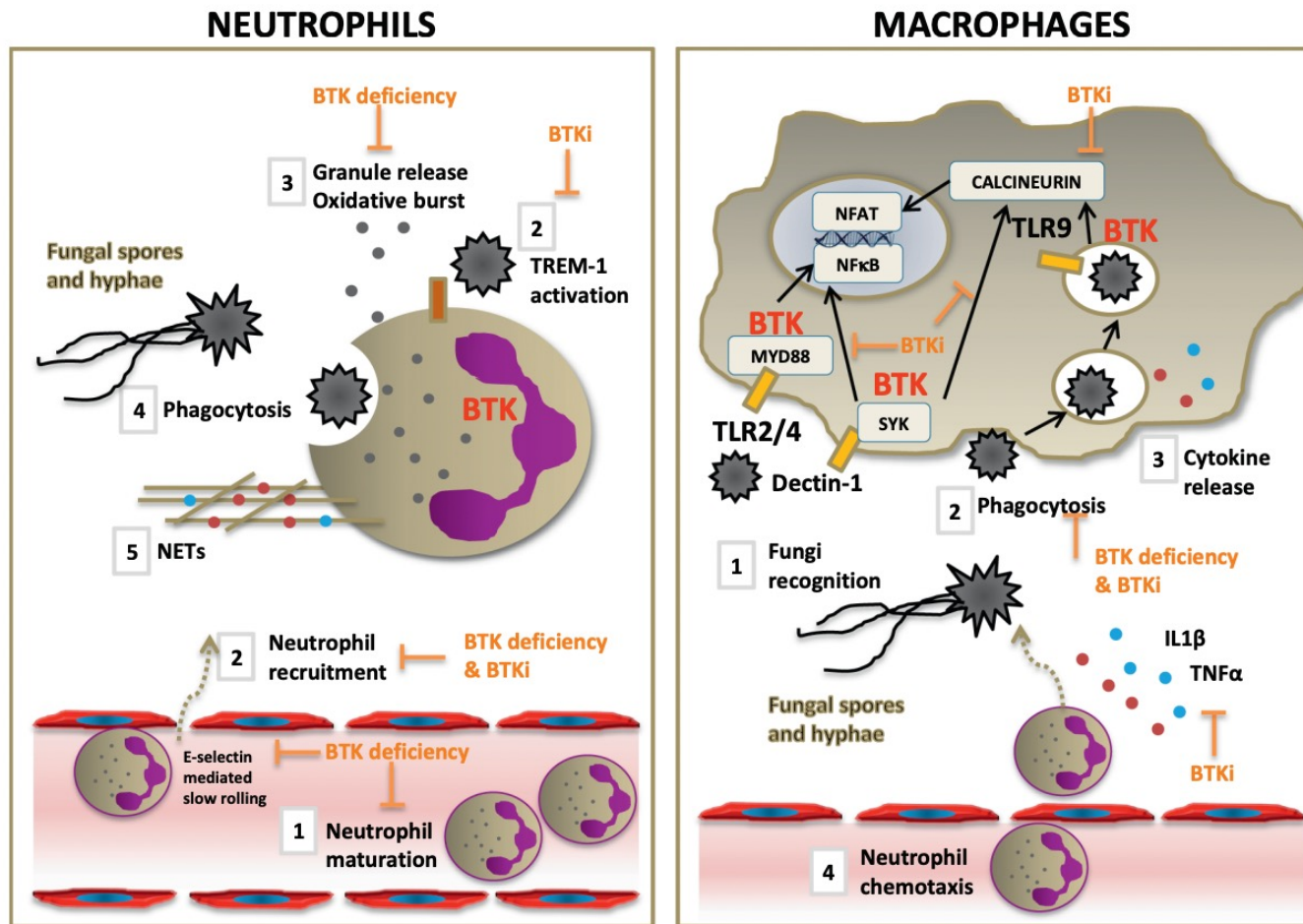
David Ghez,¹ Anne Calleja,² Caroline Protin,³ Marine Baron,⁴ Marie-Pierre Ledoux,⁵ Gandhi Damaj,⁶ Mathieu Dupont,⁷ Brigitte Dreyfus,⁸ Emmanuelle Ferrant,⁹ Charles Herbaux,¹⁰ Kamel Laribi,¹¹ Ronan Le Calloch,¹² Marion Malphettes,¹³ Franciane Paul,¹⁴ Laetitia Souchet,⁴ Malgorzata Truchan-Graczyk,¹⁵ Karen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

- 33 patients: 27 Aspergilloses, 4 cryptococcoses, 1 PCP, 1 mucormycose
- Facteurs de risque additionnels d'IFI chez la plupart des patients, en particulier liés aux traitements antérieurs
- **Caractéristiques IA**
 - Précoce (1 à 30 mois), médiane initiation Ibru et IFI: 3 mois
 - Localisations cérébrales (40.7%)
 - Mortalité: 9 décès liés IFI



Incidence 2-5% des patients sous Ibrutinib (*Frei et al. Leuk & Lymphoma 2018, Varughese et al. CID 2018*)

Effet de l'Ibrutinib sur l'immunité antifongique



Altération de l'immunité innée

- In vitro dans des modèles cellulaires *Btk* KO ou exposés à l'Ibrutinib
- Chez les souris *Btk* KO
- Chez des patients sous Ibrutinib

Etude PNN patients sous Ibrutinib

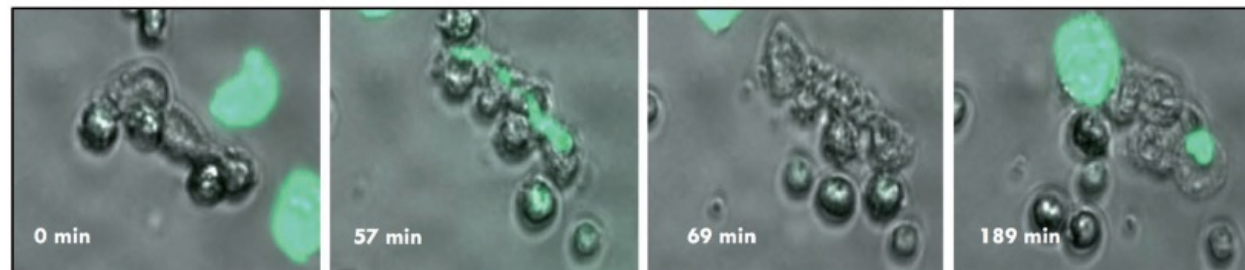
Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus*

Damien Blez,^{1,*} Marion Blaize,^{1,*} Carole Soussain,² Alexandre Boissonnas,¹ Aïda Meghraoui-Kheddar,¹ Natacha Menezes,³ Anaïs Portalier,⁴ Christophe Combadière,¹ Véronique Leblond,^{1,4} David Ghez^{5,b} and Arnaud Fekkar^{1,3,b}

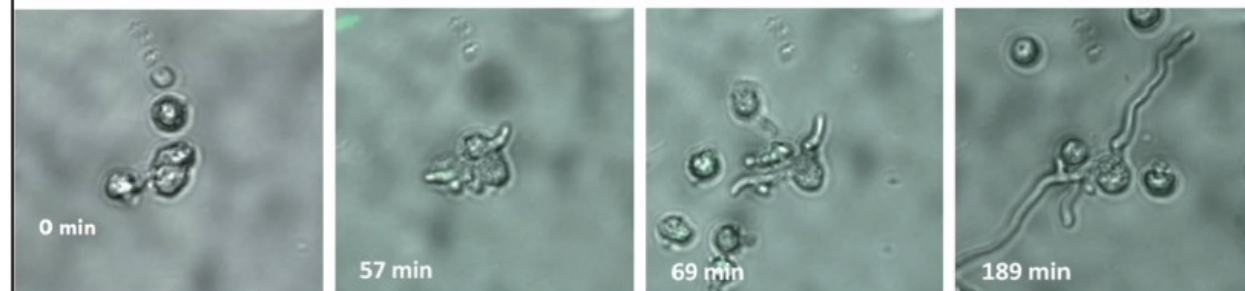
Hematologica 2020

Etudes fonctionnelles de PNN de 32 patients avant et après Ibrutinib

Before
ibrutinib
therapy



After 34
days of
ibrutinib
therapy



Inhibiteurs Btk & risque fongique

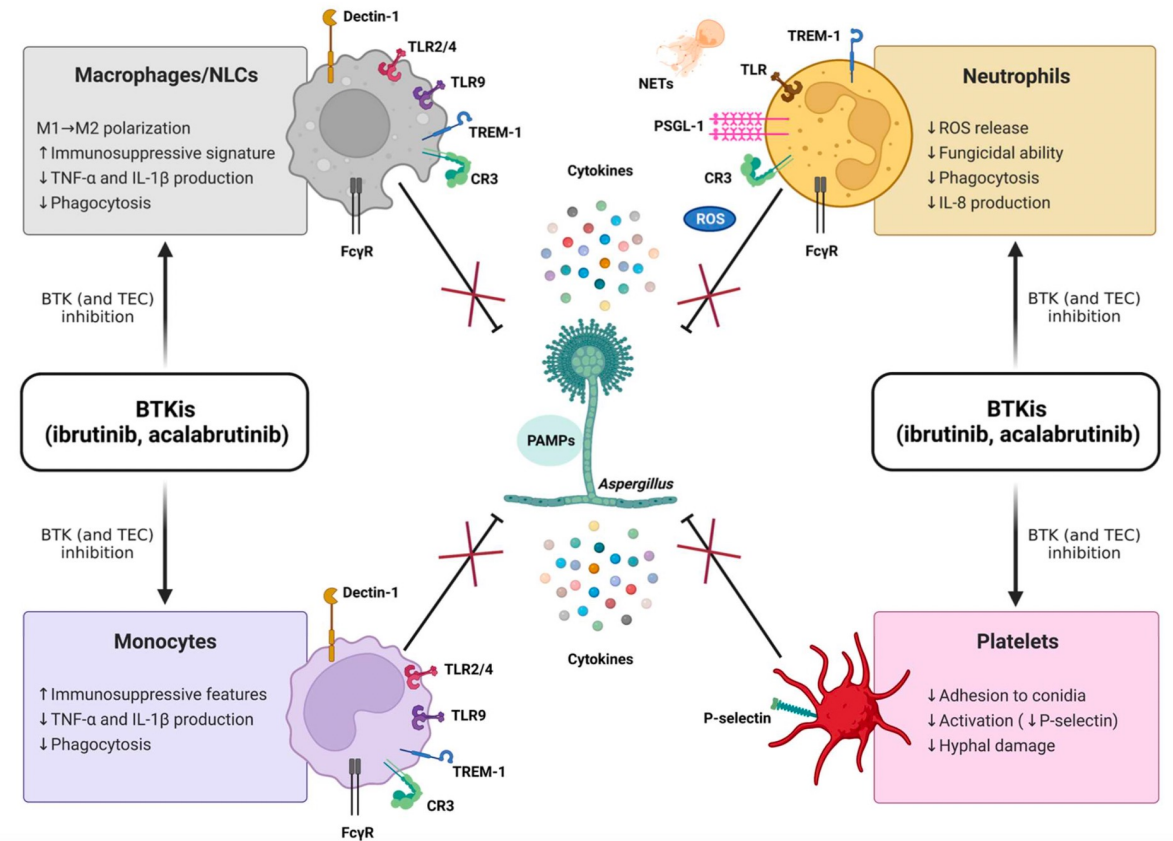
✓ Rôle de Btk dans les cellules myéloïdes

+ Effets « off target » (TEC, ITK etc...)

✓ Risque fongique & Inhibiteurs plus spécifiques de Btk?

Essai Acalabrutinib vs Ibrutinib: taux infections identique, mais plus d'IFI dans groupe acalabrutinib (Byrd, *J Clin Oncol* 2021)

Effet Acalabrutinib sur immunité anti fongique (Blaize *Int Journ ID* 2024)



Nasillo et al. *Cells* 2022

Effet des Nouveaux traitements, mais aussi:

- ✓ Nouvelles Stratégies thérapeutiques
- ✓ Circonstances d'utilisation différentes

Voie Jak/STAT

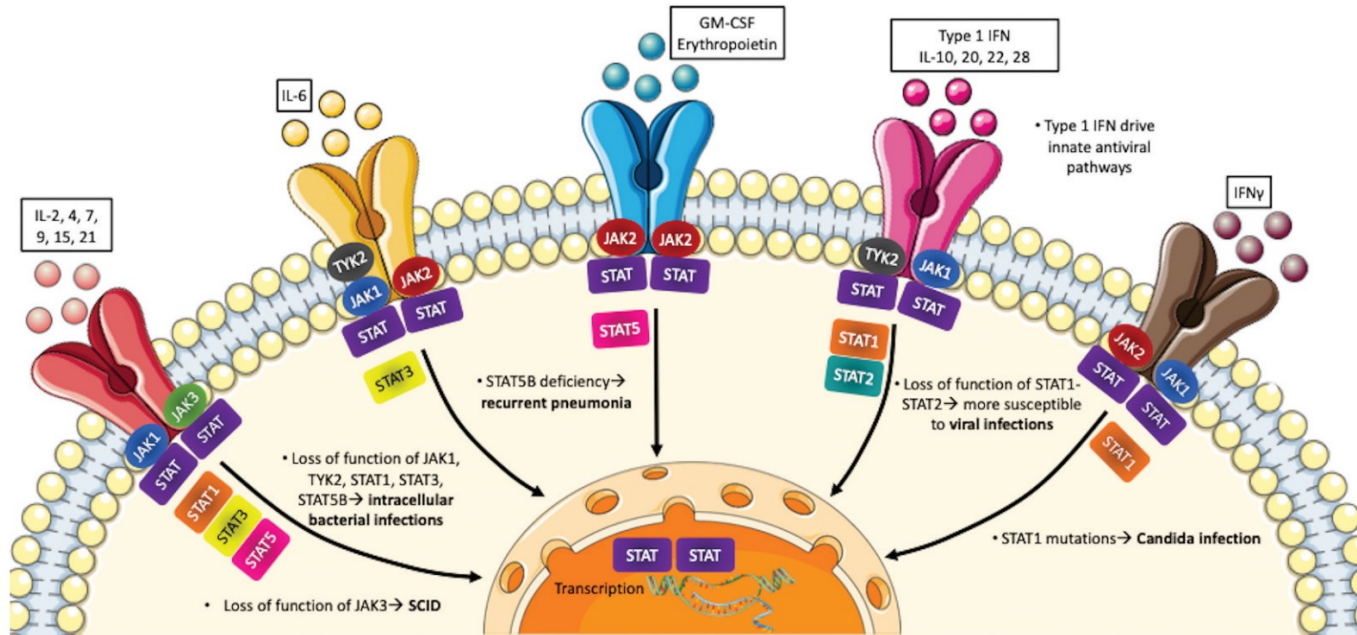


Figure 1. JAK signaling pathway.

Adas et al. Expert Review of Clinical Immunology 2022

Inhibiteurs Jak

- Pathologies auto-inflammatoires (rhumatologie, MICI, dermatologie..)
- Déficits immunitaires primitifs
- Pneumopathie SARS-Cov2 sévère
- Hématologie (SMP/GVH)

Risque infectieux au cours pathologies inflammatoires: infections respiratoires basses/ Zona

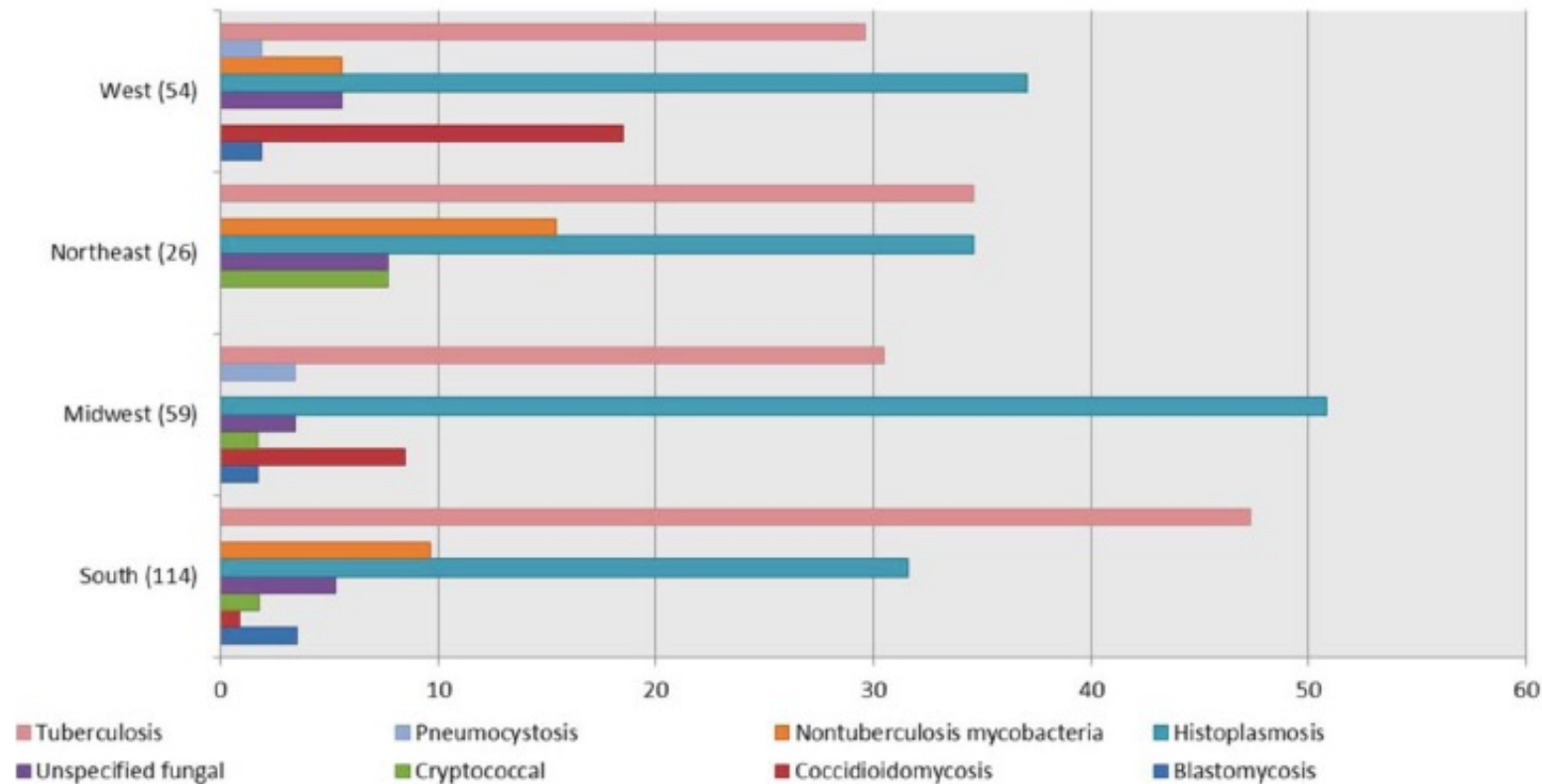
Risque infectieux en hématologie: idem + infections mycobactéries

Effet des Nouveaux traitements, mais aussi:

- ✓ Nouvelles Stratégies thérapeutiques
- ✓ Circonstances d'utilisation différentes
- ✓ Impact de l'environnement

Anti-TNF- α et infections granulomateuses

Infections en fonction de la zone géographique aux Etats Unis

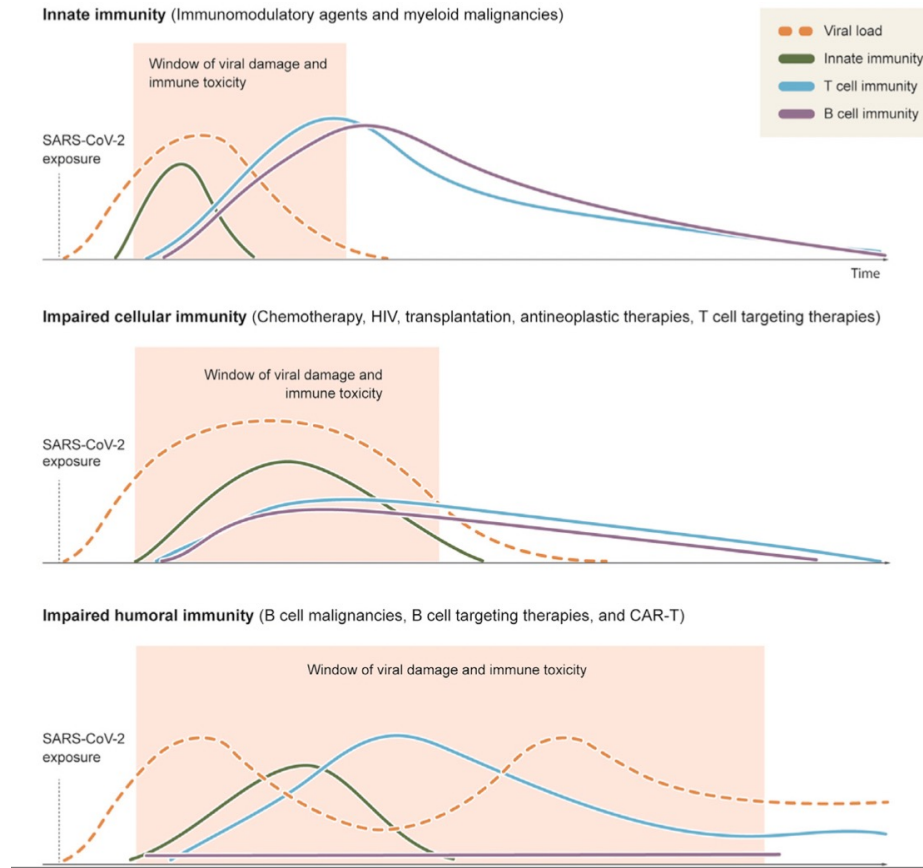


Effet des Nouveaux traitements, mais aussi:

- ✓ Nouvelles Stratégies thérapeutiques
- ✓ Impact de l'environnement
- ✓ Circonstances d'utilisation différentes
- ✓ Nouveaux pathogènes

SARS-Cov2 & anti-CD20

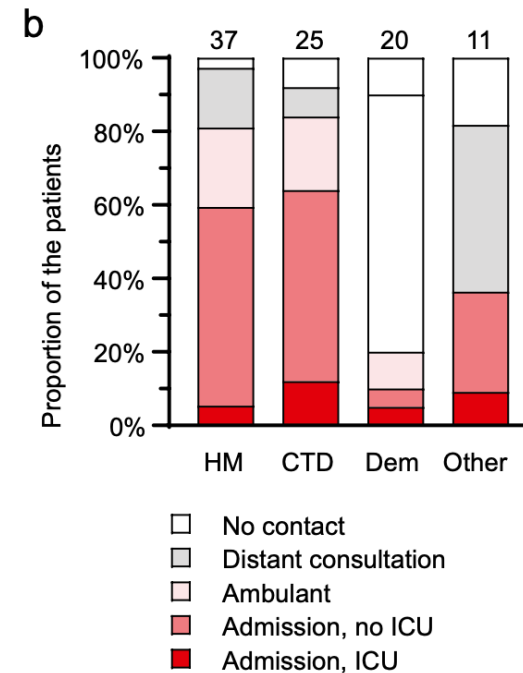
B Effect of the immunocompromised state on the natural history of COVID-19



DeWolf et al, Immunity 2022

Prolonged viral pneumonia and high mortality in COVID-19 patients on anti-CD20 monoclonal antibody therapy

Feuth et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2024



CAR-T cells

Traitements des hémopathies malignes

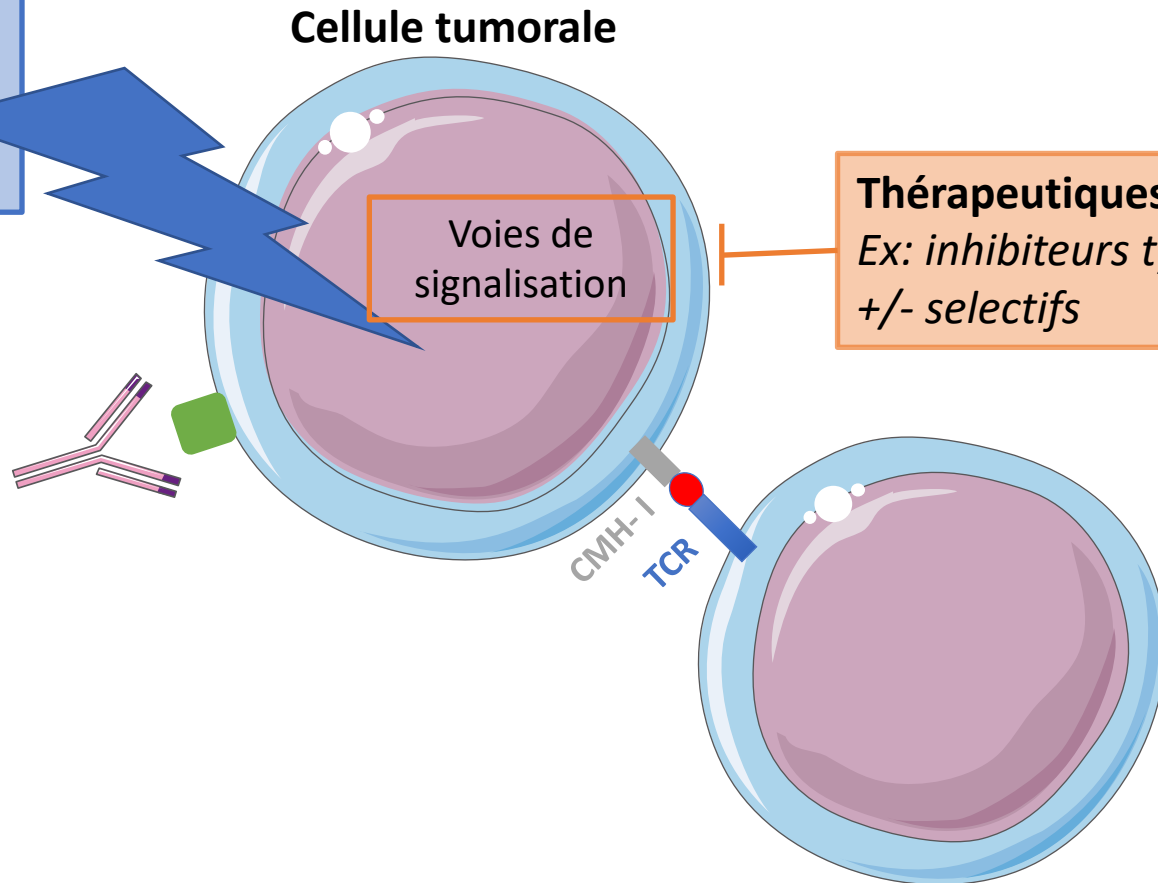
Chimiothérapie

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

Radiothérapie

Anticorps monoclonaux

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



Greffe CSH

Autogreffe
Allogreffe: GVL/GVJ

Thérapeutiques ciblées

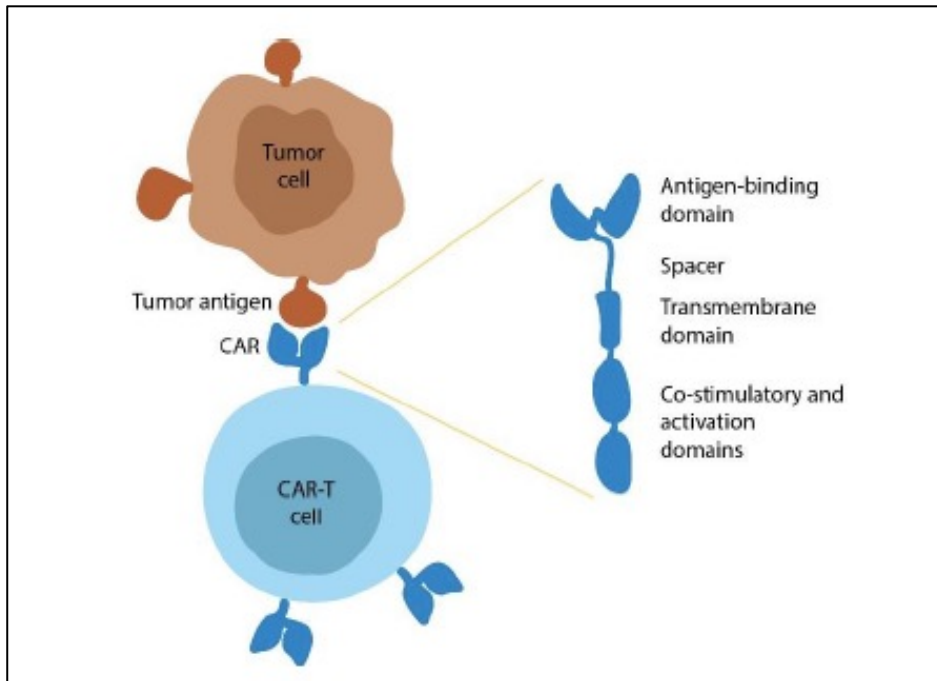
Ex: inhibiteurs tyrosine kinase
+/- selectifs

Immunothérapie

Inhibiteurs check point
CAR-T cells
Ac bispécifiques

Lymphocytes T cytotoxiques

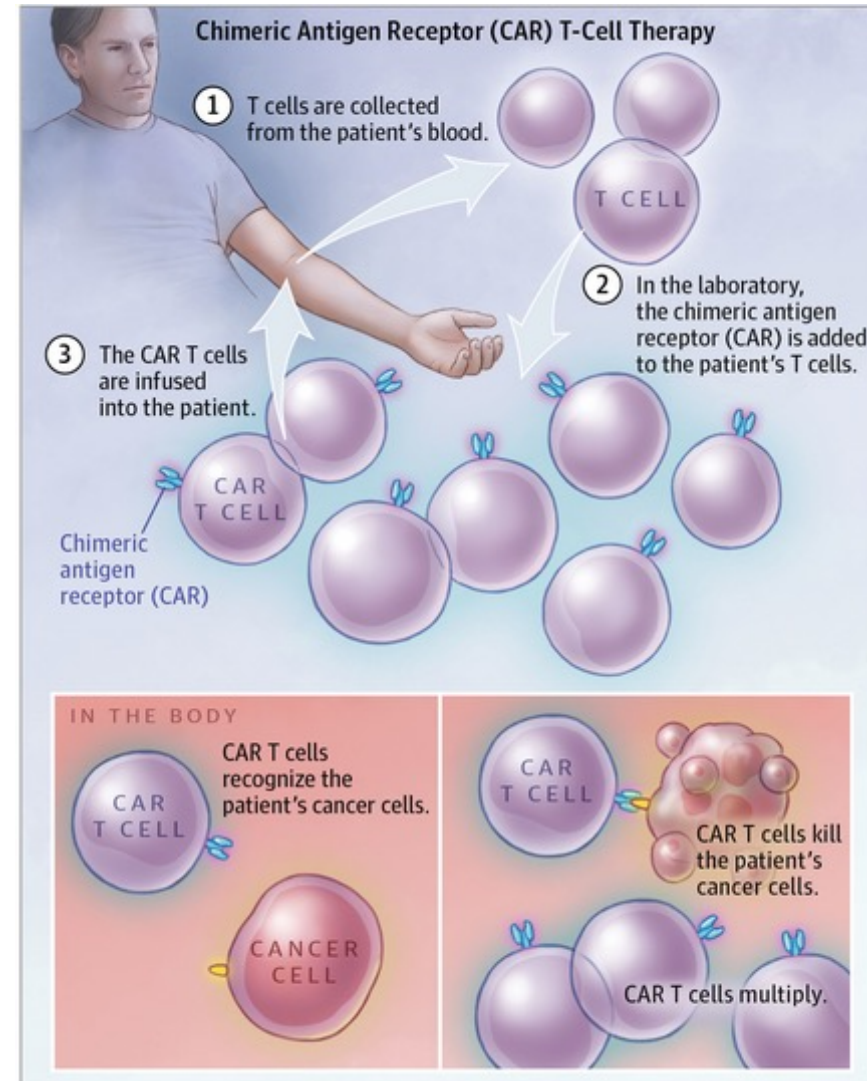
CAR-T cells en hématologie



Titov et al, Cancers 2020

CAR T-cells autorisés dans

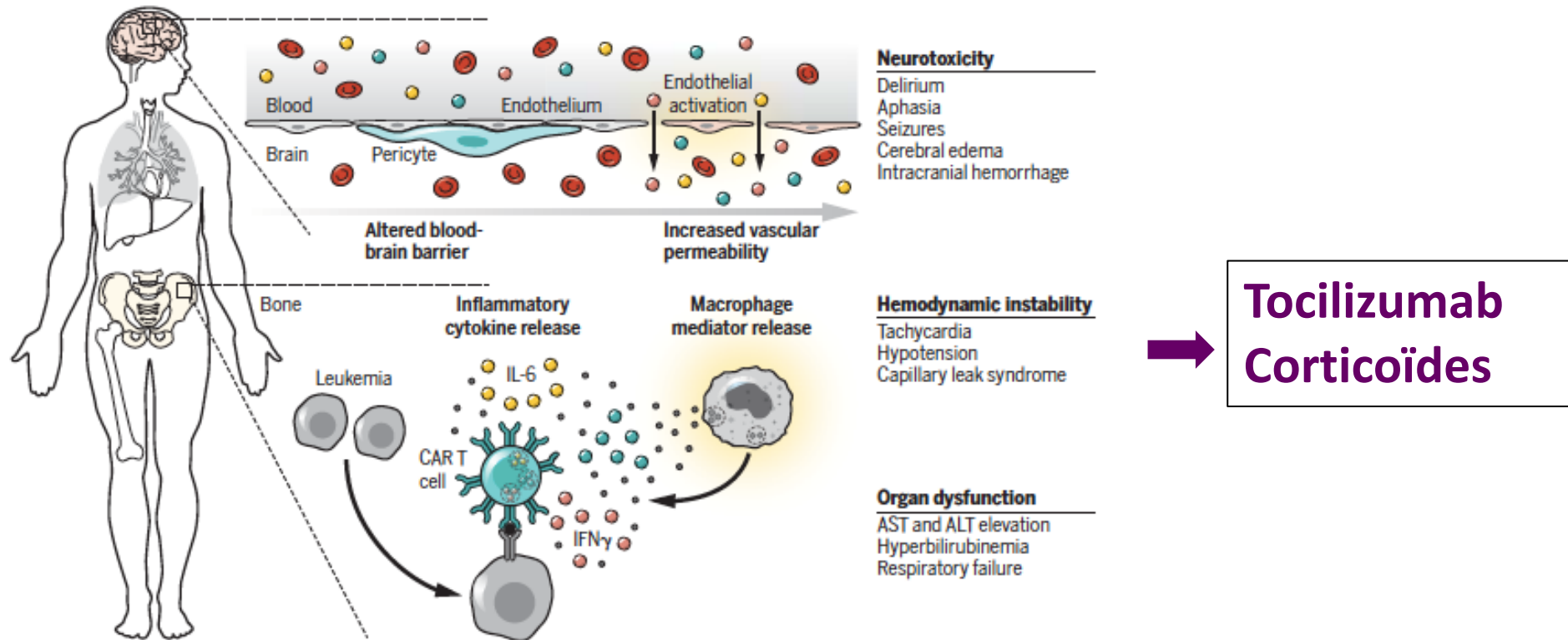
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- LAL B
- Myelome



Pagel, JAMA Oncology 2017

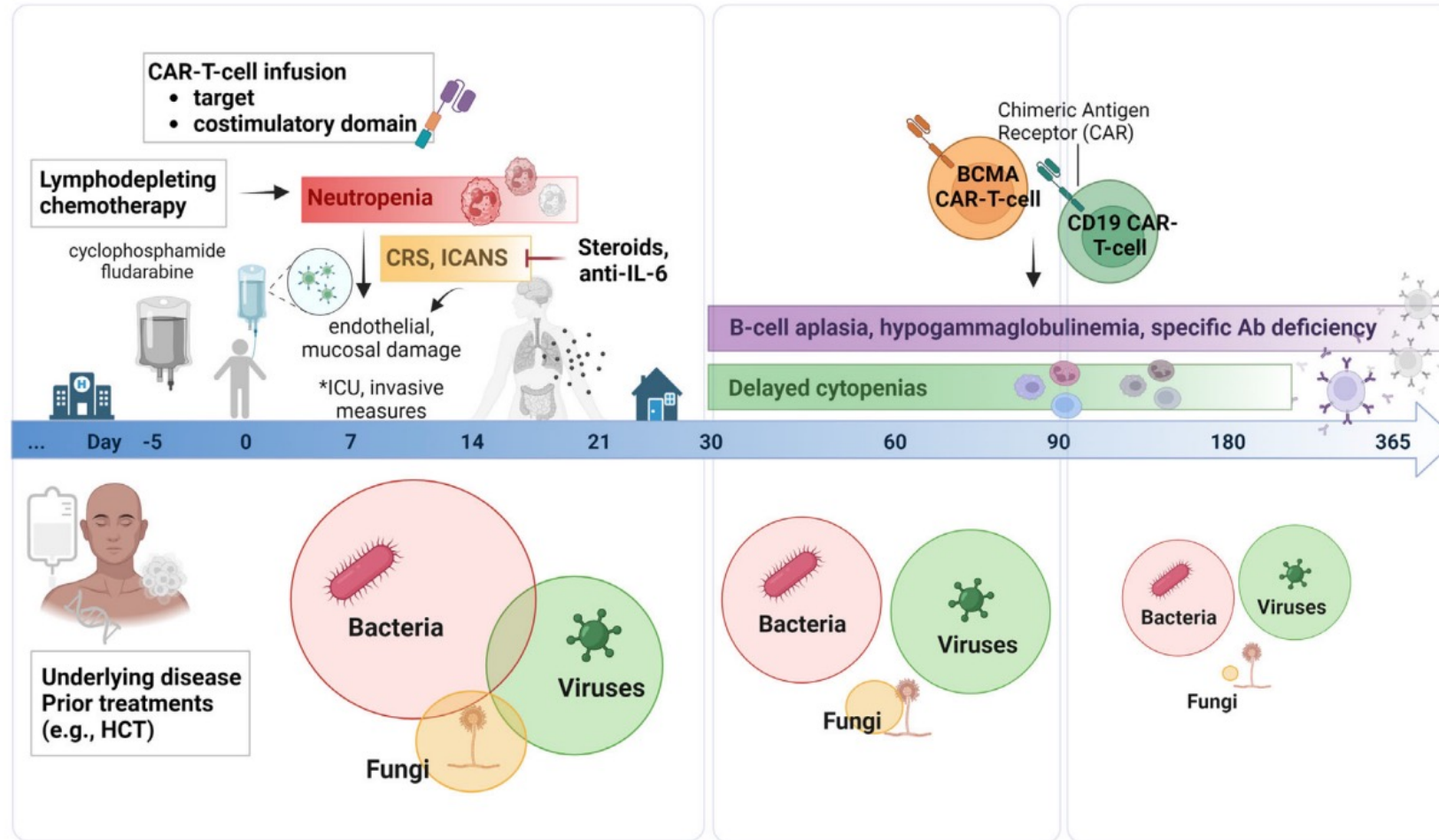
CAR- T cells: complications non infectieuses

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



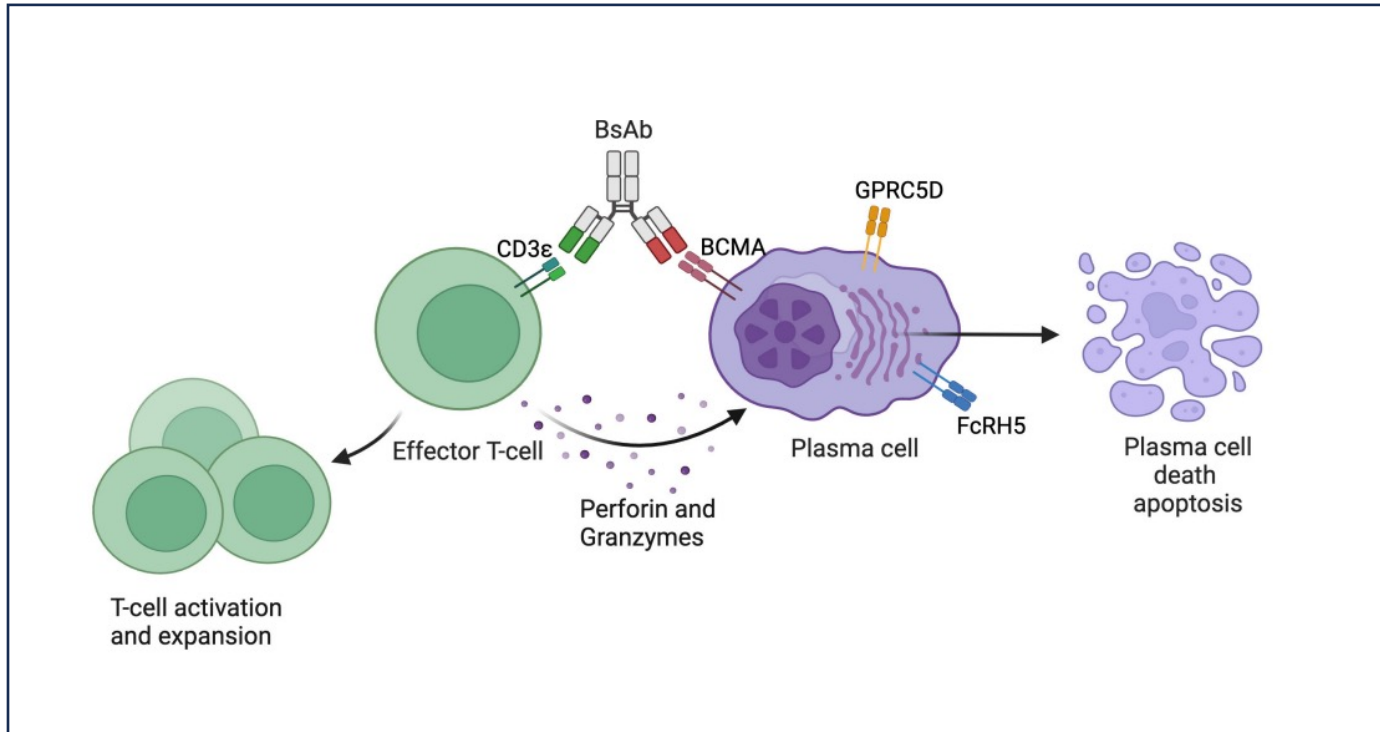
June et al, Science 2018

CAR- T cells: complications infectieuses



Anticorps bispécifiques

Ac bispécifiques - Myélome



Myélome multiple en Rechute et Réfractaire

Complications

- *Cytokine Release Syndrome (CRS)* ,
 - *Immune effector Cell-Associated Neuro- toxicity Syndrome (ICANS)*
- ➔ Corticoïdes; Anti IL-6

Hypogammaglobulinémie +++
Neutropénie

Risques infectieux & Myélome

Table 1. Summary of real-world infection outcomes with new generation myeloma therapies in RRMM.

	Daratumumab ^a	Isatuximab ^a	Anti-BCMA CAR T	All BsAbs	Anti-BCMA BsAb	Anti-GPRC5D BsAb	Belantamab mafadotin [^]
All grade infections	13%–85% [54,55]	23% [28]	26%–58% [46,50]	All infections 38%–90% [56,57]	72% [58]	47% [58]	2%–14% [59,60]
Grade ≥3 infections	10%–35% [26,61]	19% [28]	8%–79% [36,62]	41%–55% [56,63]	ND	ND	1%–7% [59,60]
Infections by pathogen ^b							
Viral	29%–57% [26,64]	ND	18%–68% [46,48]	38%–58% [56,65]	41%–43% [66,67]	43% [58]	ND
Bacterial	18%–41% [26,64]	ND	22%–74% [35,62]	39%–56% [56,65]	46%–56% [58,67]	46% [58]	ND
Fungal	3%–8% [26,64]	ND	2%–9% [35,51]	0%–11% [56,67]	5%–11% [66,67]	11% [58]	ND
Parasitic	1% [57,64]	ND	ND	1% [65]	ND	ND	ND
Infection by site ^c							
Respiratory	23%–54% [26,27]	ND	63%–71% [46,48]	33%–58% [63,67]	51%–58% [66,67]	ND	ND
Bloodstream infection	8% [26]	ND	2%–9% [36,46]	22%–27% [63,65]	ND	ND	ND
Gastrointestinal tract	ND	ND	9%–11% [46,48]	7%–10% [56,65]	8% [67]	ND	ND
Other (including urinary tract, skin and soft tissue)	3%–17% [26,54]	ND	5%–30% [36,48]	11%–30% [63,67]	30% [67]	ND	ND
Other risk factors for infection							
Neutropenia	26%–75% [26,27]	65% [29]	41%–98% [36,62]	17% [65]	17% [65]	20% [65]	8%–12% [68,69]
Lymphopenia	40%–59% [26,54]	ND	98%–100% [36,51]	ND	ND	ND	ND
CRS	NA	NA	81%–89% [36,62]	51%–72% [56,63]	53% [66]	ND	NA
Hypogamma-globulinaemia	ND	ND	88% [51]	28%–87% [56,66]	ND	ND	ND

Infections & Ac bispécifiques

Clinical Microbiology and Infection 30 (2024) 764–771



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study

Aurélien Jourdes¹, Elise Cellerin², Cyrille Touzeau³, Stéphanie Harel⁴, Blandine Denis⁵, Guillaume Escure⁶, Emmanuel Faure^{6,7}, Simon Jamard⁸, Francois Danion^{9,10}, Cécile Sonntag¹¹, Florence Ader^{12,13}, Lionel Karlin¹⁴, Sarah Soueges¹², Clarisse Cazelles^{15,16}, Clémentine de La Porte des Vaux¹⁷, Laurent Frenzel^{15,18}, Fanny Lanternier^{17,19}, Xavier Brousse²⁰, Titouan Cazaubiel^{21,22}, Pierre Berger²³, Aude Collignon²⁴, Mathieu Blot^{25,26,27}, Andrea Pieragostini²⁸, Morgane Charles²⁹, Carine Chaletex³⁰, Alexis Redor³¹, Virginie Roland³², Tom Cartau³³, Margaret Macro³⁴, Thomas Chalopin², Nicolas Vallet^{2,35}, Aurore Perrot^{20,36}, Guillaume Martin-Blondel^{1,37,*}, on behalf of the G2I and the IFM networks

14 Centres Hématologie en France

2020-2023

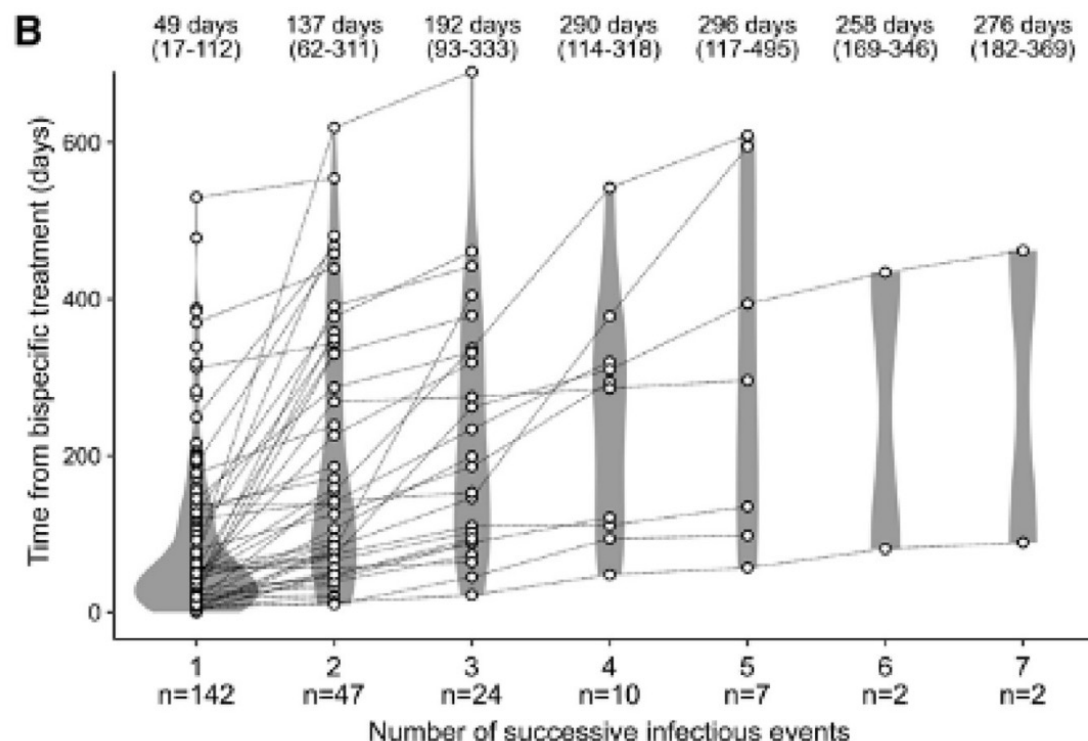
229 patients recevant bispé pour myélome en rechute/refractaire

- Anti BCMA n=200
- Anti GPRC5D n=29

Suivi médian 7 mois

234 infections

Incidence cumulée 1^{ère} infection: 70%
(73% sous anti BCMA, 51% GPRC5D)



Infections & Ac bispécifiques

56% hospitalisation

9% infections ont entraîné le décès

Analyse multivariée FDR infection: utilisation corticoïdes pour CRS/ICANS

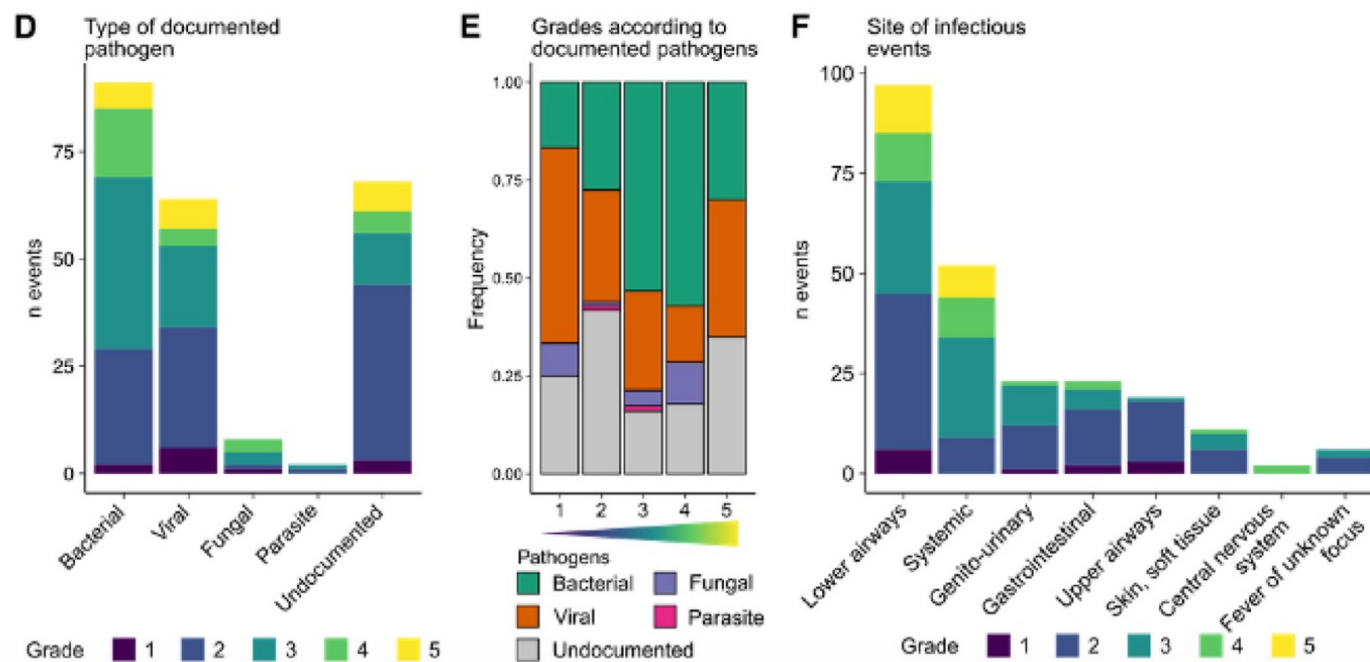
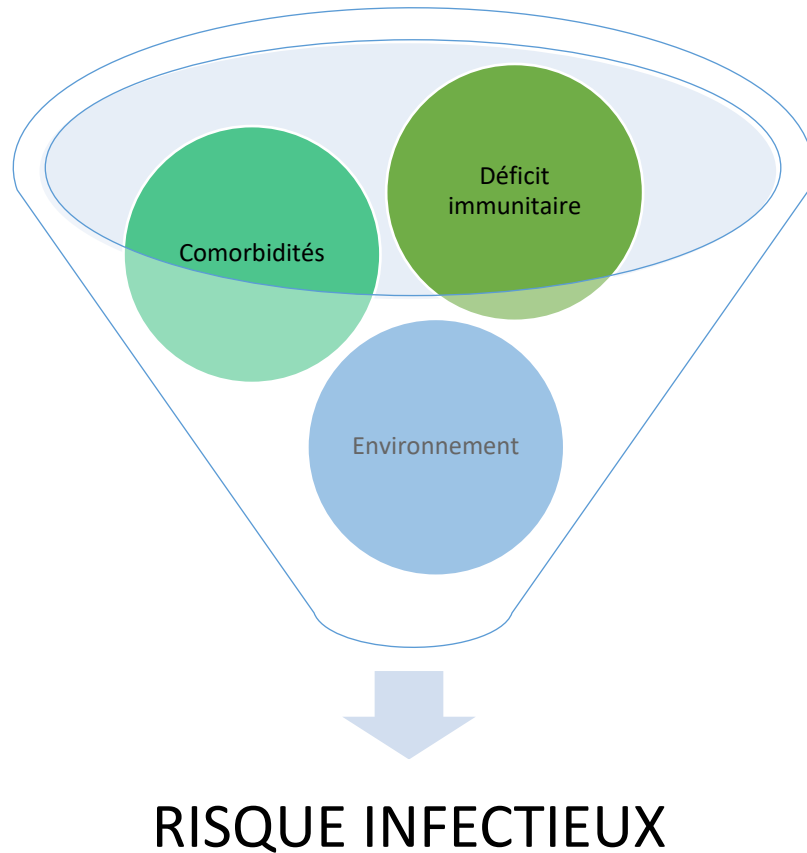


Table 2

Characteristics and grades of infections impacting patient management

Variables	Total (n = 234)
Site of infection, n (%)	
Systemic	52 (22)
Upper respiratory tract	19 (8)
Lower respiratory tract	97 (41)
Gastrointestinal tract	23 (10)
Genitourinary tract	23 (10)
Skin and soft tissue	11 (5)
CNS	2 (1)
Pathogens isolated ^a , n (%)	n = 165
Bacterial	92/165 (56)
Enterobacteriaceae	48/165 (29)
Pseudomonas aeruginosa	13/165 (7)
and other non-fermentative gram-negative bacteria	
Anaerobic bacteria	11/165 (6)
Enterococci	6/165 (4)
Staphylococci	5/165 (3)
Streptococci ^b	4/165 (2)
Haemophilus influenzae	4/165 (2)
Neisseria	1/165 (1)
Viral	63/165 (38)
Respiratory viruses ^c	40/165 (24)
CMV	8/165 (5)
Enterovirus	3/165 (2)
HSV	2/165 (1)
VZV	2/165 (1)
Parvovirus B19	2/165 (1)
HBV	2/165 (1)
JC virus	2/165 (1)
Sapovirus	1/165 (1)
Adenovirus	1/165 (1)
Fungi	8/165 (5)
Aspergillus spp	6/165 (4)
Scedosporium spp	1/165 (1)
Pneumocystis jirovecii	1/165 (1)
Parasites	2/165 (1)
Toxoplasmosis	1/165 (1)
Giardiasis	1/165 (1)
Undocumented	69 (29)

Risques infectieux chez l'immunodéprimé



Déficit immunitaire

- Lié aux traitements (y compris ttt antérieurs/concomitants) & maladie sous jacente
- Modulé par différents facteurs/comorbidités

Intérêts de l'évaluation du risque infectieux

- Evaluer le bénéfice/risque d'un traitement ciblé
- Instaurer des mesures de prévention
- Diagnostiquer et traiter les complications infectieuses ET non infectieuses