

# Complications infectieuses et non infectieuses pulmonaires au cours des biothérapies et thérapies ciblées

Claire Aguilar  
Maladies Infectieuses, Périgueux

Elodie Blanchard  
Pneumologie, Bordeaux



# Liens d'intérêts

*E BLANCHARD*

*« J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé. »*

Chiesi, Pfizer, MSD, GILEAD, SANOFI, Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen, SOS Oxygene, Isis medical, GILEAD

*C AGUILAR*

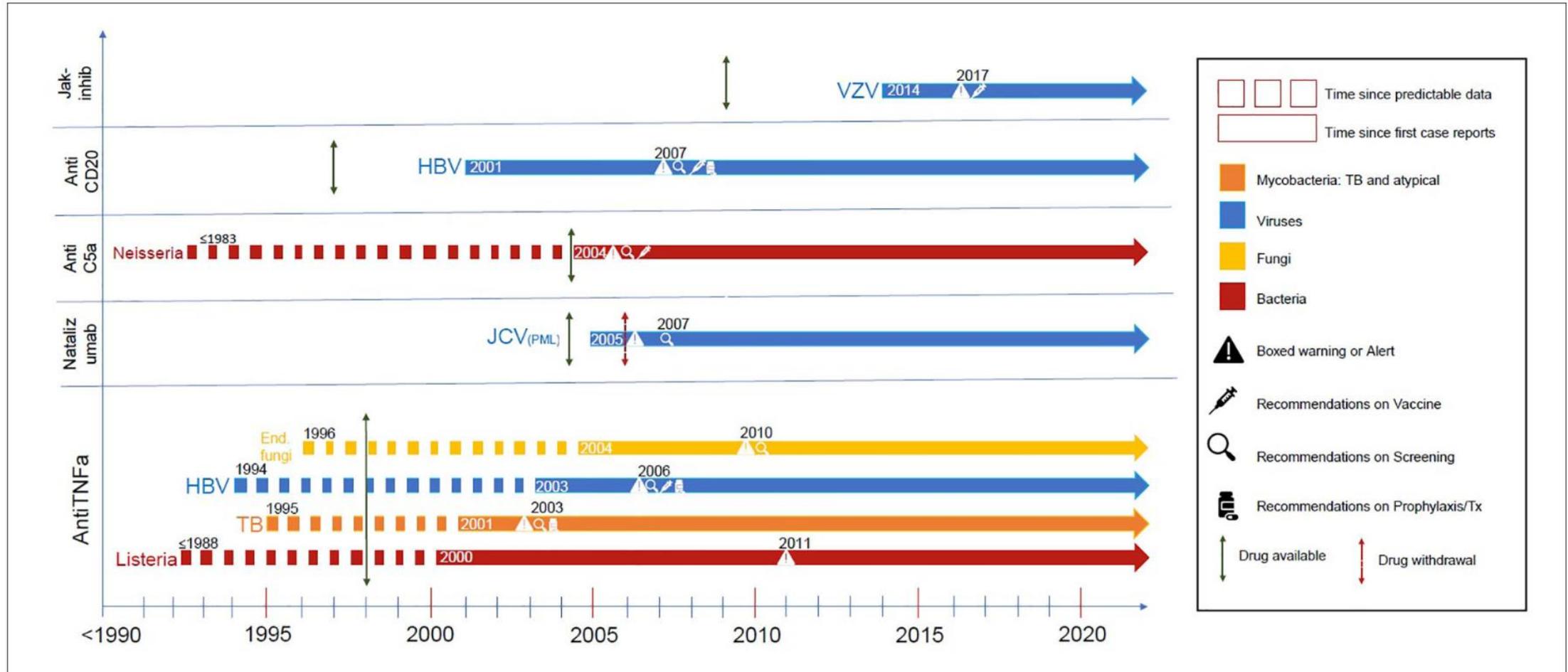
*« J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé. »*

MSD, GILEAD, SANOFI, Astra Zeneca

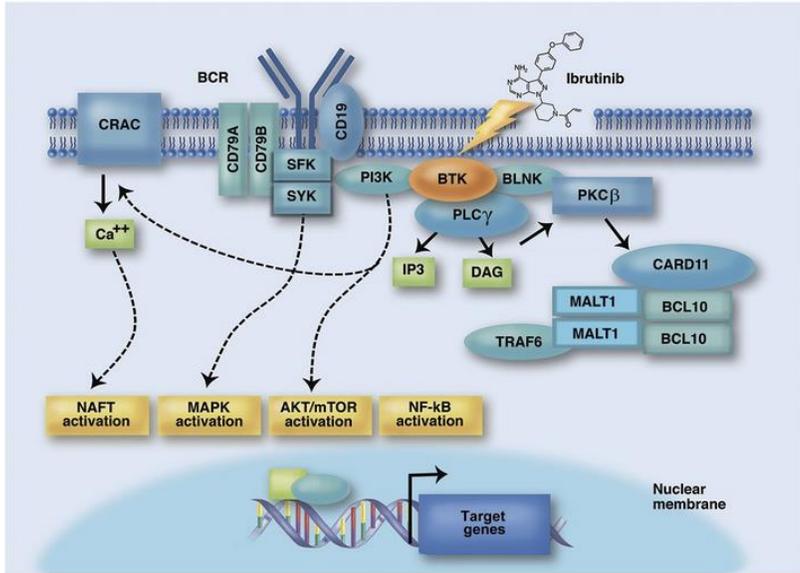
# Généralités

---

- Biothérapies et thérapeutiques ciblées: diversité des mécanismes d'actions, et des champs d'application
- Comment « prédire » le risque infectieux lié à un tt ciblé?
  - Mécanisme d'action
  - Analogie avec déficit immunitaire primitif
  - Données essais thérapeutiques
  - Données vie réelle



# Risques infectieux et 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 des 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

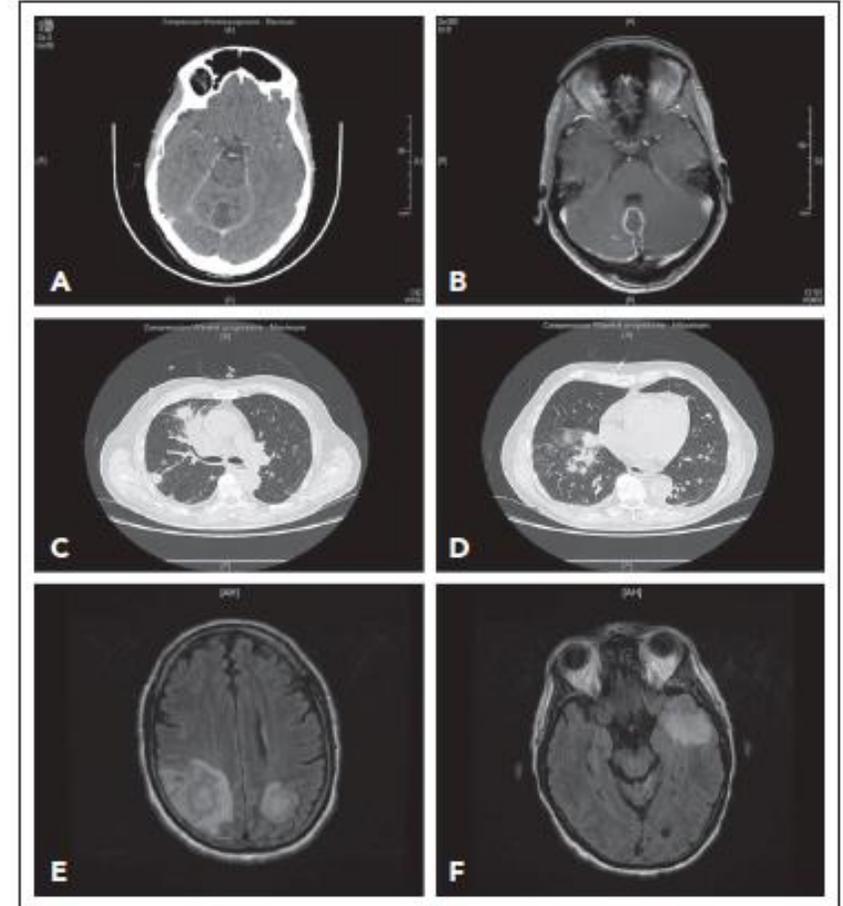
# Infections fongiques sous Ibrutinib

## 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

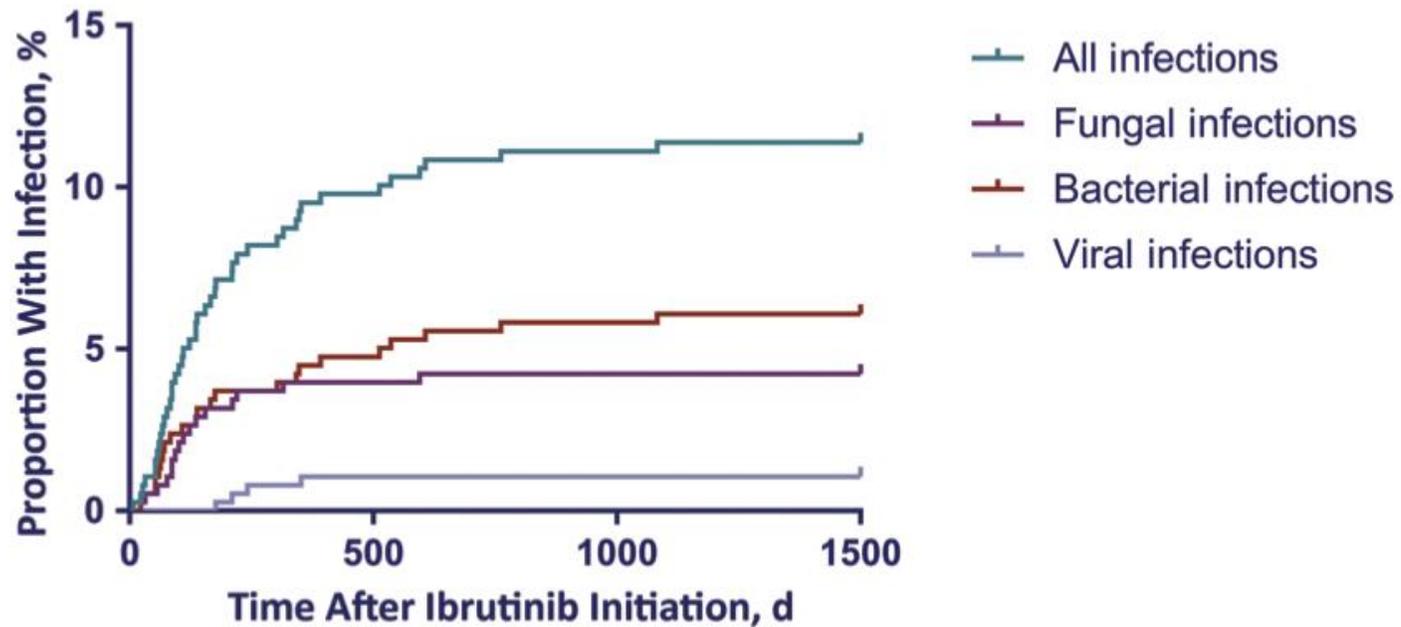
- 33 patients: 27 Aspergilloses, 4 cryptococcoses, 1 PCP, 1 mucormycose
- Facteurs de risque additionnels d'IFI chez la plupart des patients, en particulier liés aux traitements antérieurs
- **Caractéristiques IA**
  - Précoce (1 à 30 mois), médiane initiation Ibru et IFI: 3 mois
  - Localisations cérébrales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



# Risques infectieux et Ibrutinib

---

- Etude rétrospective 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



*Varughese et al. CID 2018*

# Risques Infectieux et Ibrutinib

## Altération de l'immunité innée

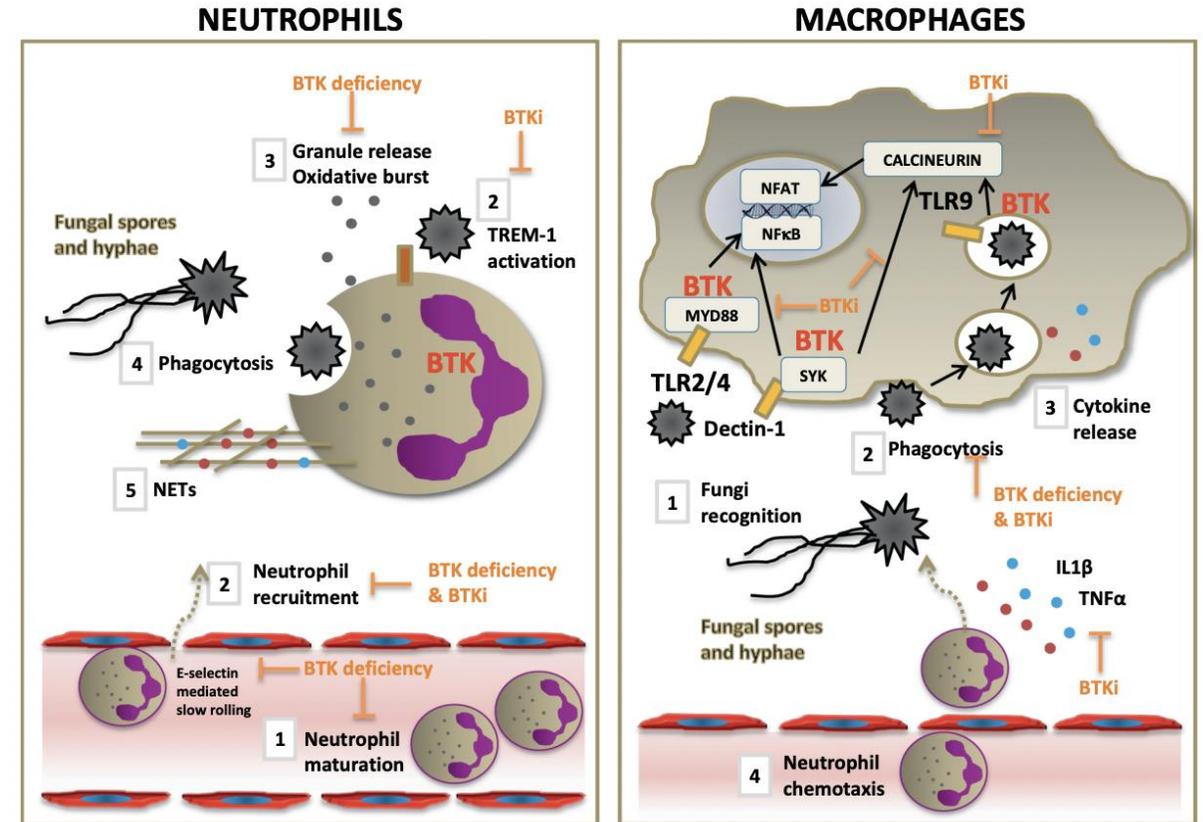
- In vitro dans des modèles Btk Ko/exposés à l'Ibrutinib
- Chez les souris Btk KO
- Chez des patients sous Ibrutinib  
(Blez et al Hematologica 2020)

## Effet « off target »?

Ibrutinib inhibe plus d'une dizaine de tyrosines kinases

## Perspectives

- > Nouveaux inhibiteurs de Btk plus sélectifs Acalabrutinib, Zanubrutinib...
- > Evolution en fonction du positionnement dans l'arsenal thérapeutique
- > Rôle des facteurs de risque associés en dehors des ttt antérieurs?



Maffei, Blood reviews 2020

Carlos 27 ans

Originaire Guyane française  
Greffe hépatique 2011 (hépatite auto-immune)  
Tacrolimus, MMF, CTC 20mg



*Polyarthrite mains + pieds*

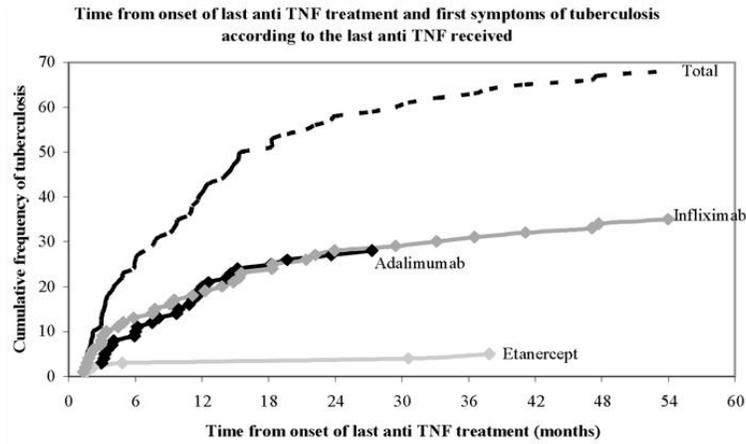
Rhumatisme inflammatoire inclassé  
→ Introduction ETANERCEPT

M2 : fièvre

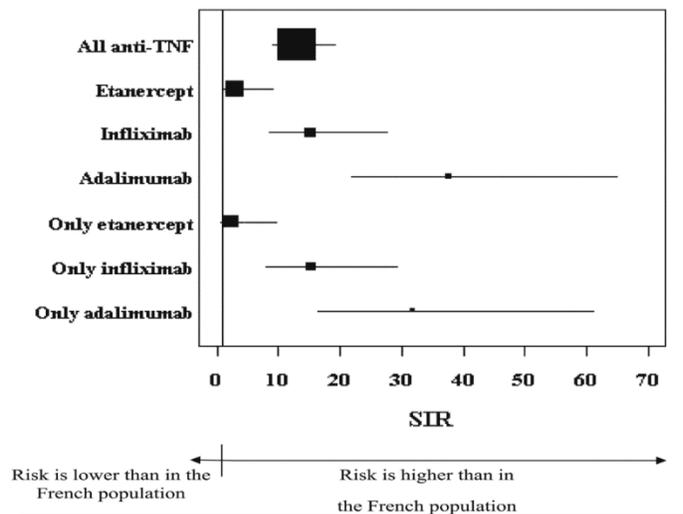


# Risques infectieux et anti-TNF

## Tuberculose : réactivation ITL



## Légionellose



## Histoplasmose

### FDA / 1998-2002

Pathogen, type of infection	Infliximab group (n = 233,000)	Etanercept group (n = 113,000)	Rate ratio	P
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	335 (143.8)	39 (34.5)	4.17	<.001 <sup>a</sup>
<i>Histoplasma capsulatum</i>	39 (16.7)	3 (2.7)	6.30	<.001 <sup>b</sup>
<i>Candida</i> species				
Any	38 (16.3)	8 (7.1)	2.30	.006 <sup>b</sup>
NS	26 (11.2)	7 (6.2)	1.80	.065 <sup>b</sup>
Systemic	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 <sup>b</sup>
<i>Listeria</i> species	36 (15.5)	2 (1.8)	8.73	<.001 <sup>b</sup>
<i>Mycobacterium</i> species (NS)	30 (12.9)	7 (6.2)	2.08	.023 <sup>b</sup>
<i>Aspergillus</i> species	29 (12.4)	10 (8.8)	1.41	.17 <sup>b</sup>
<i>Cryptococcus</i> species	11 (4.7)	8 (7.1)	0.67	.91 <sup>b</sup>
<i>Nocardia</i> species	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 <sup>b</sup>
<i>Salmonella</i> species	7 (3.0)	4 (3.5)	0.85	.75 <sup>b</sup>
<i>Toxoplasma</i> species	5 (2.1)	0 (0)	...	.088 <sup>b</sup>
<i>Brucella</i> species	2 (0.9)	0 (0)	...	.38 <sup>b</sup>
<i>Bartonella</i> species	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 <sup>b</sup>
<i>Leishmania</i> species	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 <sup>b</sup>
<i>Mycobacterium leprae</i> <sup>c</sup>	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 <sup>b</sup>
Overall	556 (238.6)	83 (73.5)	3.25	<.001 <sup>a</sup>

Jean-Luc 69 ans

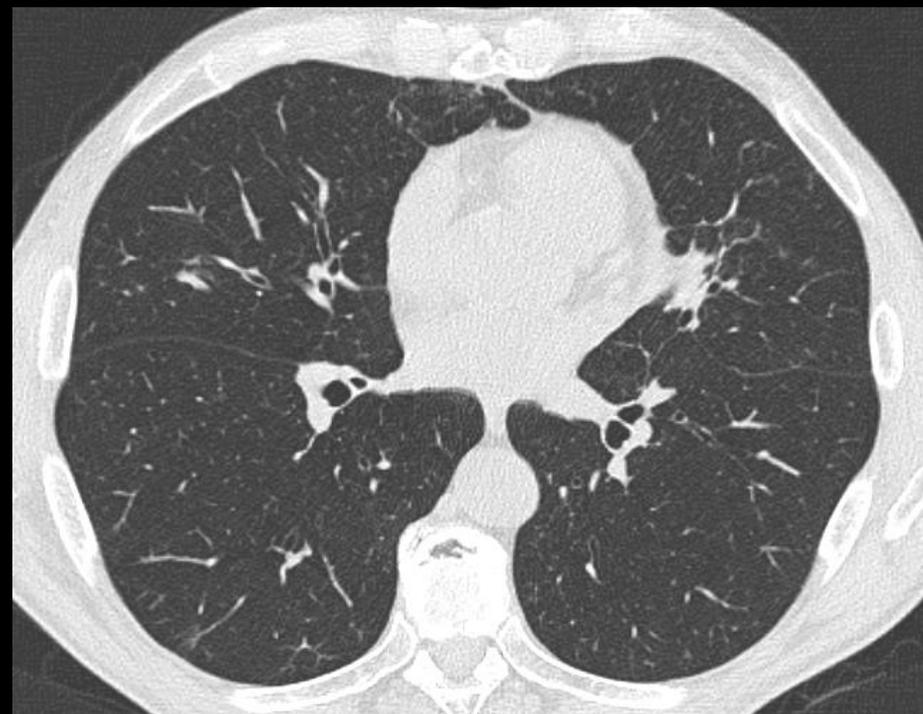
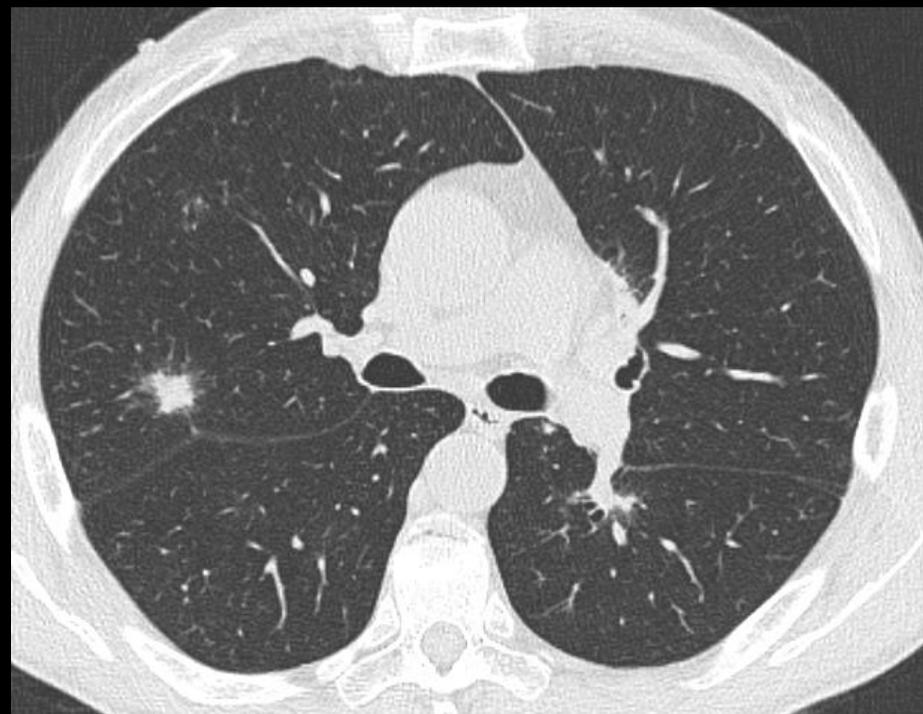
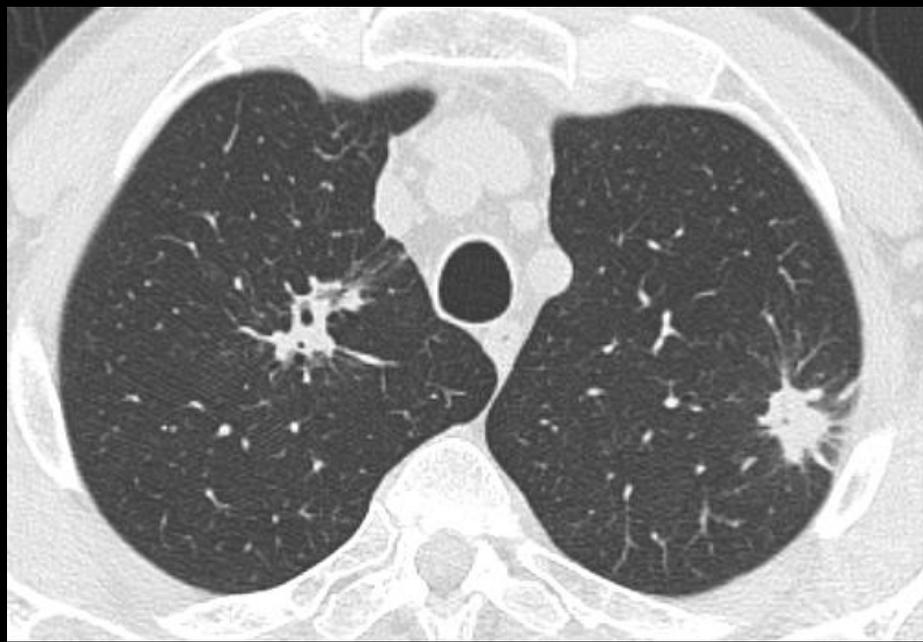
Spondylarthrite ankylosante traitée par INFLIXIMAB

Belge, pas de voyage hors Europe

Tabac 10 PA sevré

2010: Quantiferon négatif

2020: AEG et toux sèche



Jean-Luc 69 ans

Spondylarthrite ankylosante traitée par INFLIXIMAB

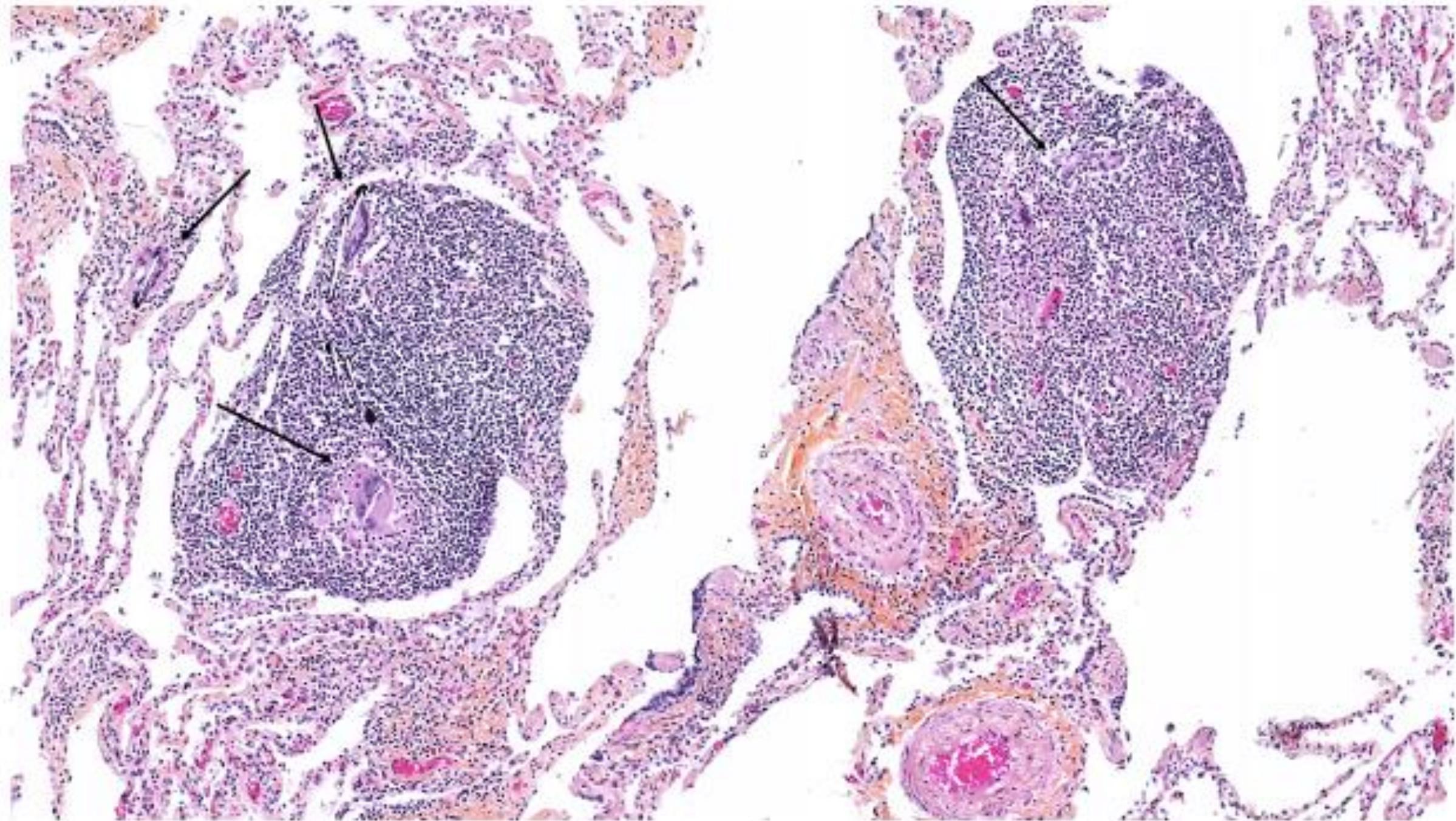
Belge, pas de voyage hors Europe

Tabac 10 PA sevré

2010: Quantiferon négatif

2020: AEG et toux sèche

- Fibroscopie bronchique: macroscopiquement normale
  - 160 000 elt/ml : MC 43% / **lymphocytes 33%** (ratio CD4/CD8 4,8)/ PNN 22% / PNEo 2%
  - Absence de BAAR sur la coloration de Ziehl, culture BK négatives
  - Myco-parasito/viro : négatives
  - Biopsies bronchiques étagées : **lésions granulomateuses épithélioïdes giganto-cellulaires, sans nécrose caséuse**



Jean-Luc 69 ans

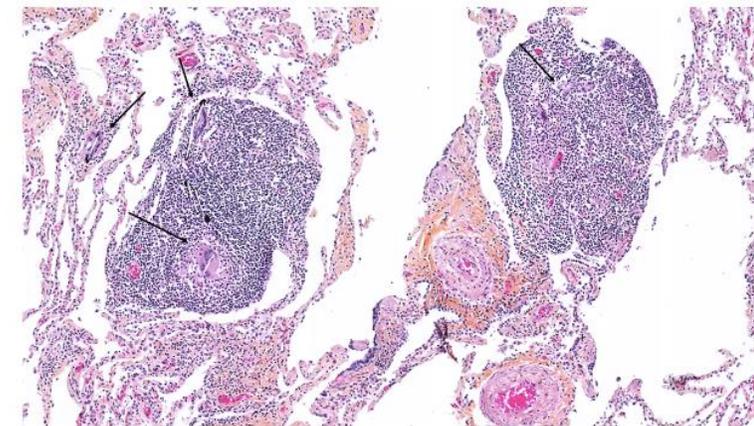
Spondylarthrite ankylosante traitée par INFLIXIMAB

Belge, pas de voyage hors Europe

Tabac 10 PA sevré

2010: Quantiferon négatif

2020: AEG et toux sèche



- Fibroscopie bronchique: macroscopiquement normale
  - 160 000 elt/ml : MC 43% / **lymphocytes 33%** (ratio CD4/CD8 4,8)/ PNN 22% / PNEo 2%
  - Absence de BAAR sur la coloration de Ziehl, culture BK négatives
  - Myco-parasito/viro : négatives
  - Biopsies bronchiques étagées : **lésions granulomateuses épithélioïdes giganto- cellulaires, sans nécrose caséuse**

**Granulomatose sarcoïdose-like**

**Evolution clinique radio spontanément favorable à arrêt INFLIXIMAB**

Didier 61 ans

Diabète, dyslipidémie, non fumeur

10/2020: Lymphome manteau

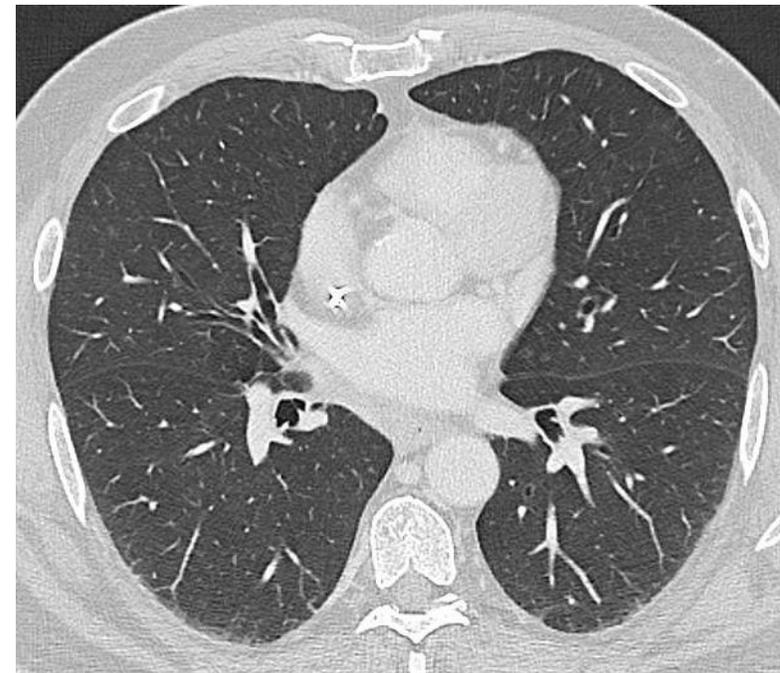
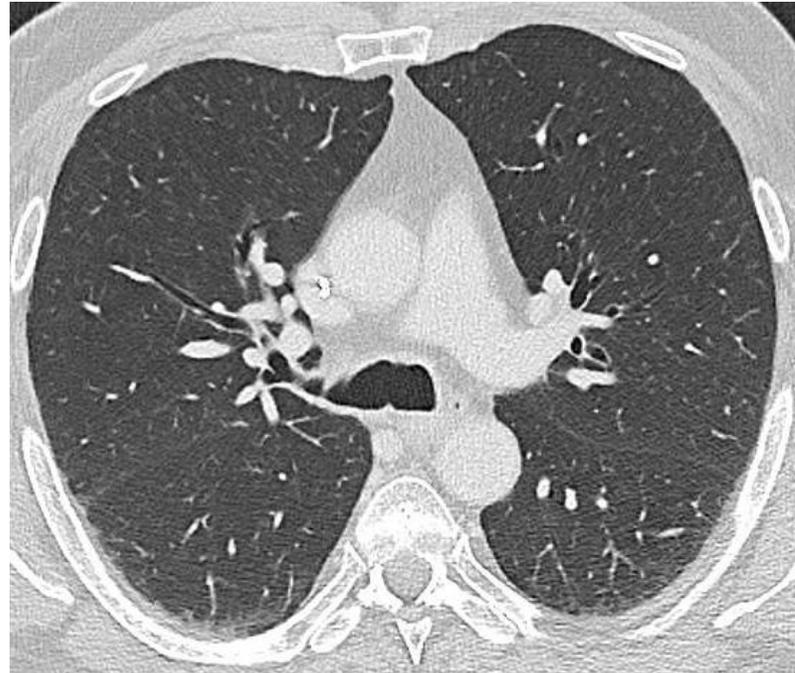
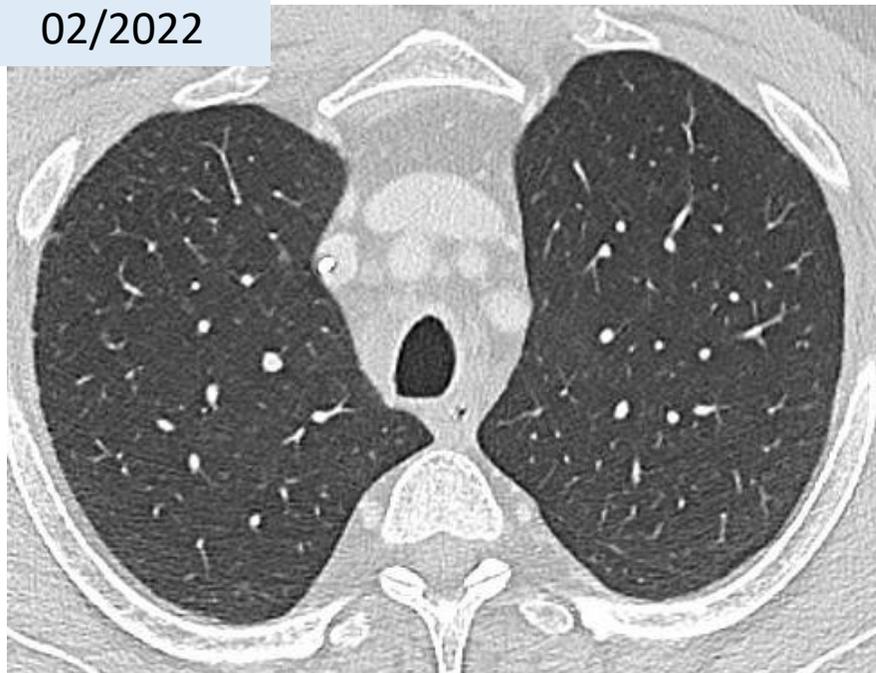
Traitement RDHAC

05/2021: Autogreffe, conditionnement BEAM

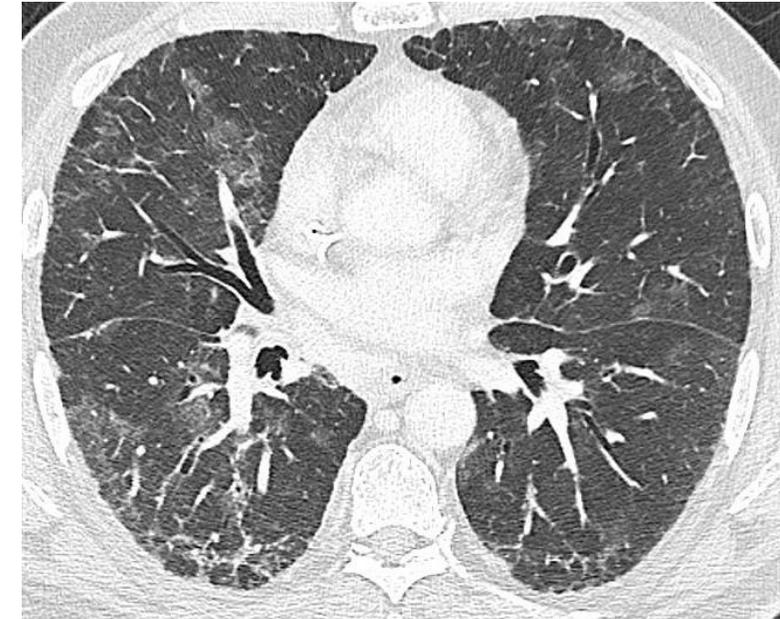
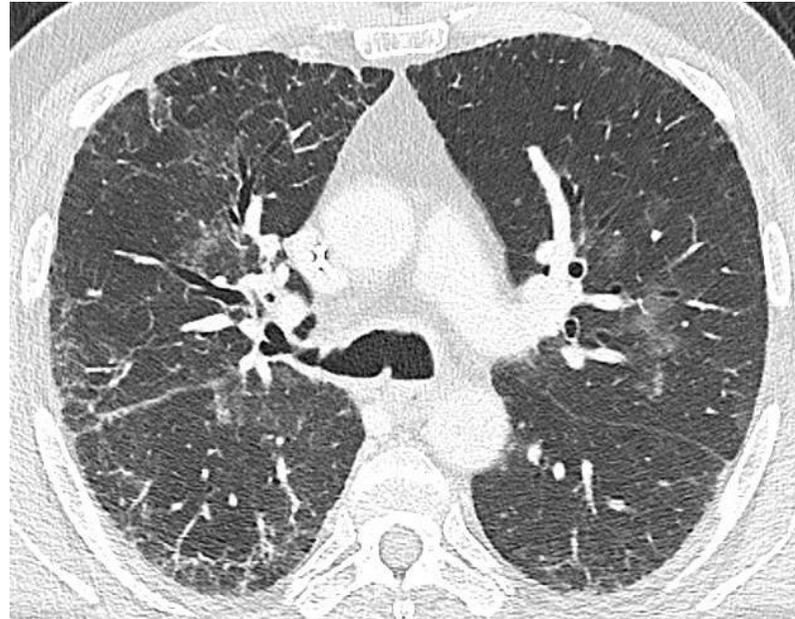
RITUXIMAB entretien dernier 11/2022

03/2023: PID sur TDM de surveillance  
Asymptomatique

02/2022



02/2023



Didier 61 ans

Diabète, dyslipidémie, non fumeur

10/2020: Lymphome manteau

Traitement RDHAC

05/2021: Autogreffe, conditionnement BEAM

RITUXIMAB entretien dernier 11/2022

03/2023: PID sur TDM de surveillance  
Asymptomatique

Didier 61 ans

Diabète, dyslipidémie, non fumeur

10/2020: Lymphome manteau

Traitement RDHAC

05/2021: Autogreffe, conditionnement BEAM

RITUXIMAB entretien dernier 11/2022

03/2023: PID sur TDM de surveillance  
Asymptomatique

Fibroskopie LBA: 1 170 000 cell/mm<sup>3</sup>

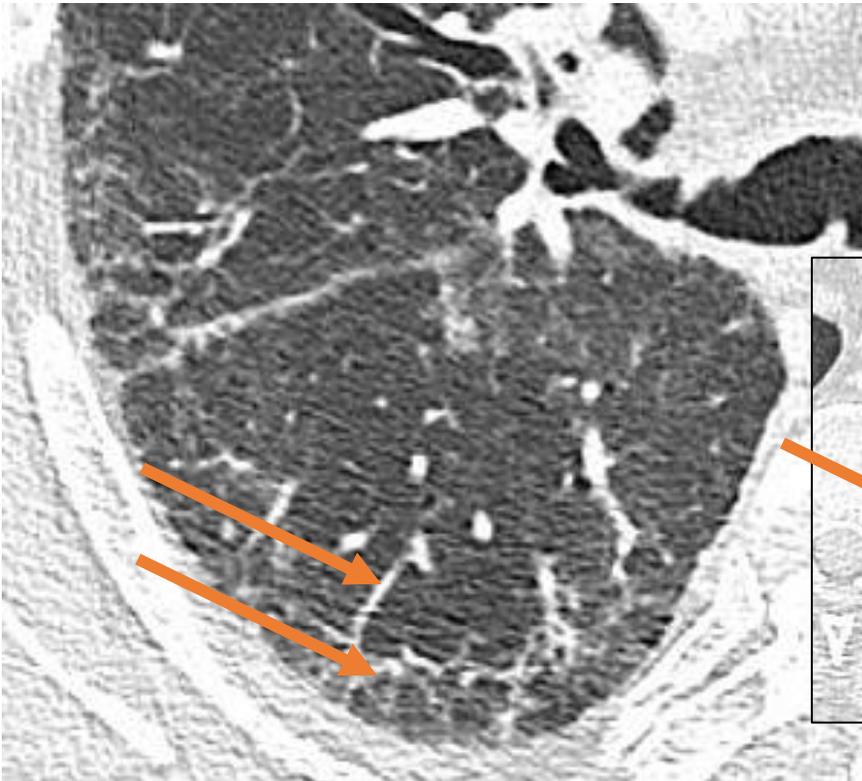
Lymphocytes 26%, Macrophages 77%

10<sup>3</sup> *Moraxella catarrhalis*, virus respi, PCR Pj négative

# Aspects radiologique et histopathologique

## Pneumonie organisée (PO)

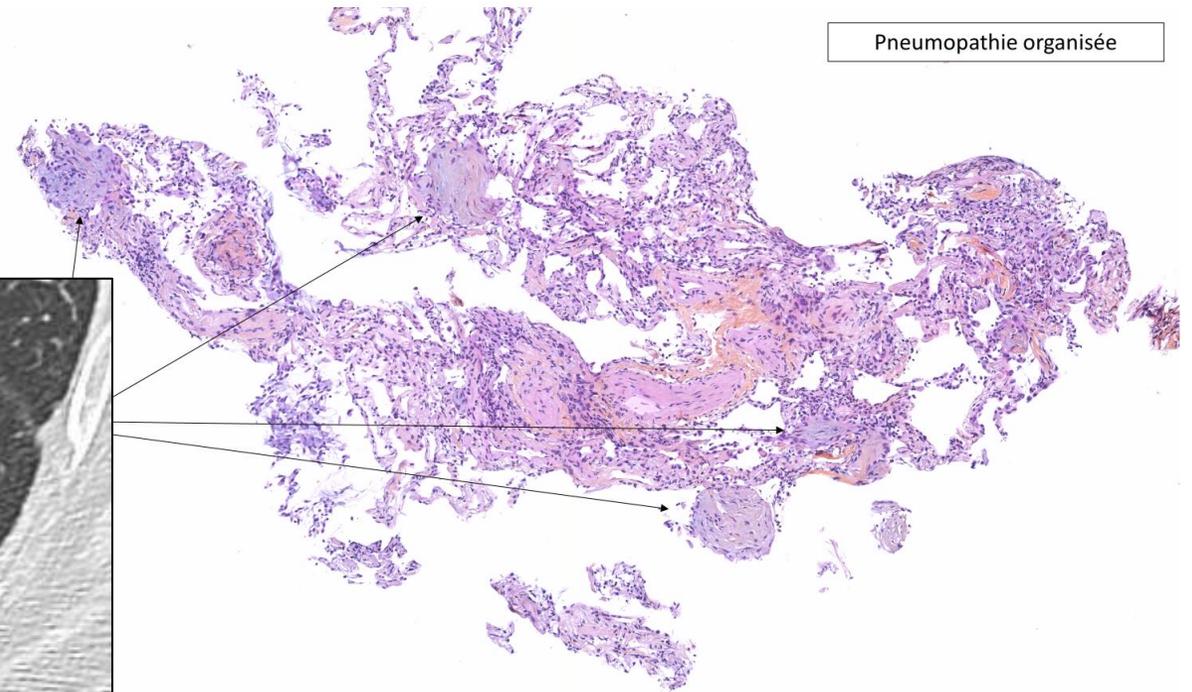
Opacités alvéolaires inégales multifocales, généralement péribronchovasculaires et/ou de distribution périphérique  
Parfois migratrices, signe de halo inversé



*anti-PDL1 : NIVOLUMAB*

## Cryobiopsie lobe inférieur droit

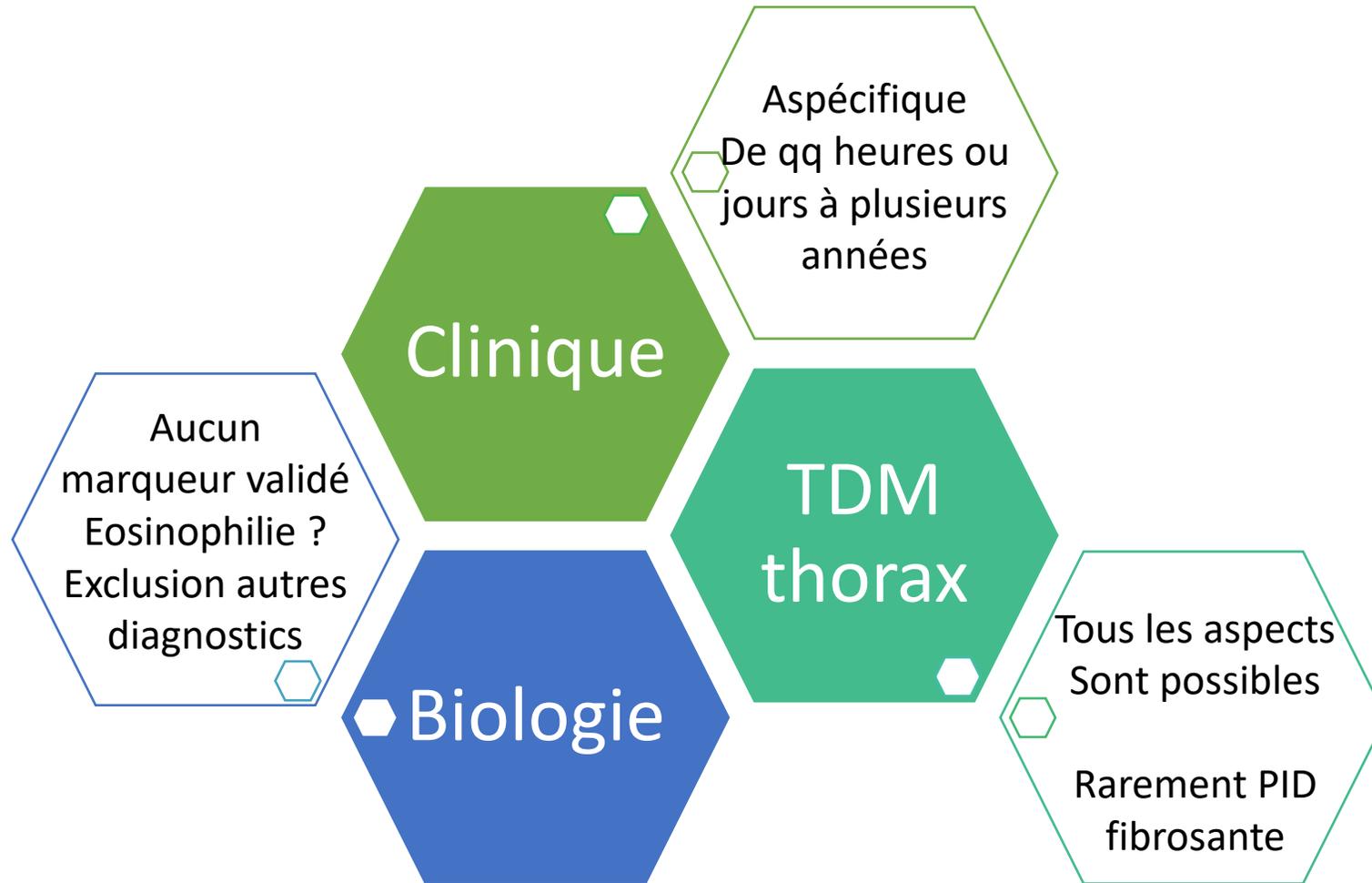
Prolifération intra-alvéolaire fibroblastique



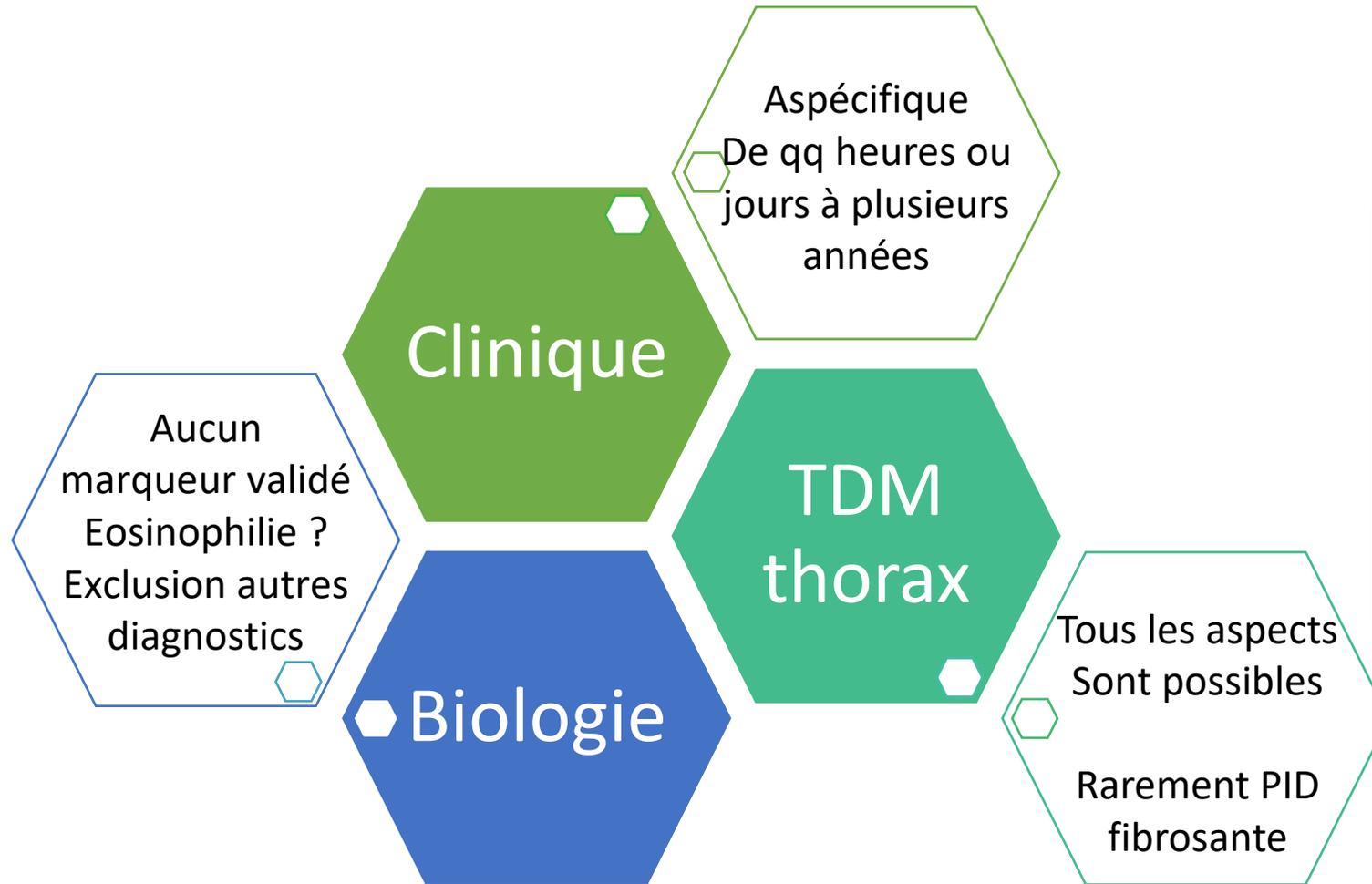
*TDM : données personnelles, Image anapath Hugues Bégueret*

# PID médicamenteuse : Drug-induced Interstitial Lung Disease

---



# PID médicamenteuse : Drug-induced Interstitial Lung Disease



1. Apparition de nouvelles opacités parenchymateuses de distribution bilatérale et non segmentaire
2. Association temporelle avec médicament suspecté
3. Exclusion autres causes de PID

# Aspects radiologique et histopathologique

---

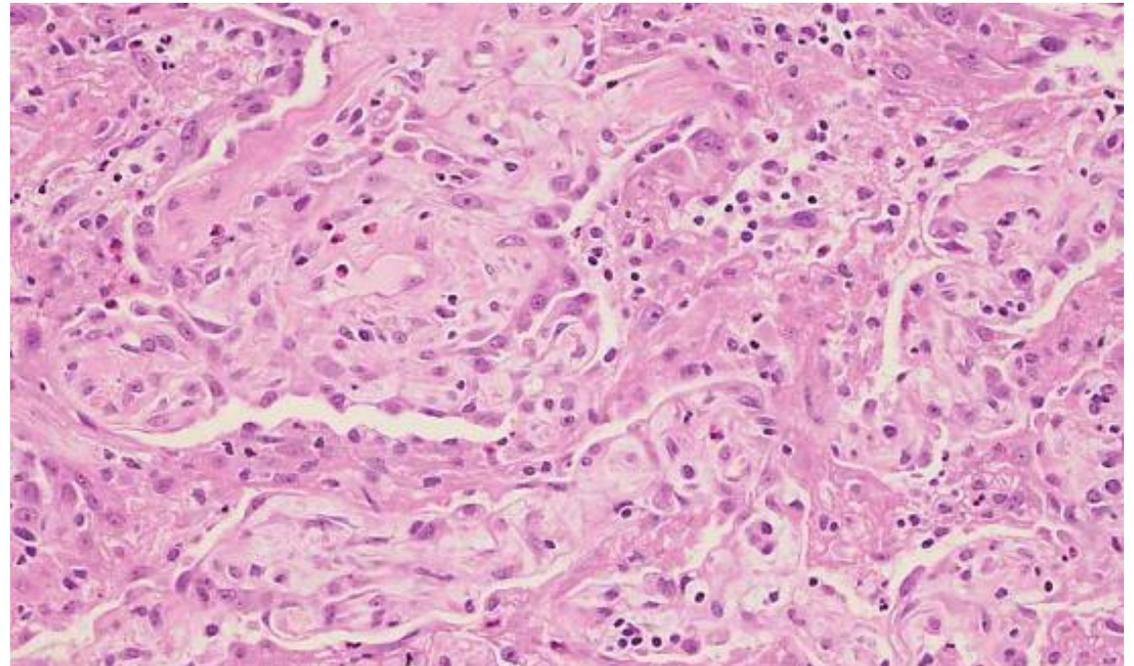


## Domage alvéolaire diffus (DAD)

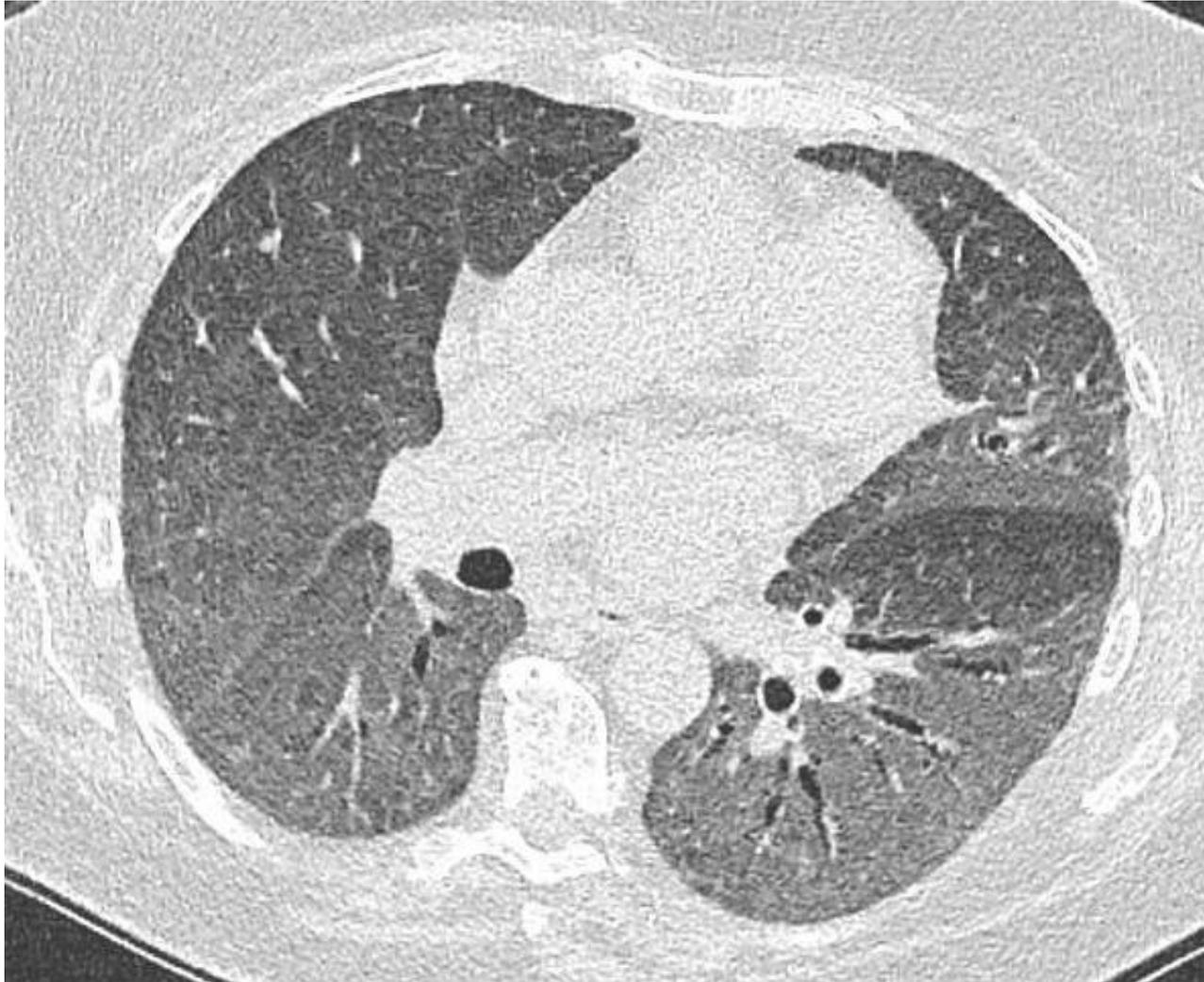
Verre dépoli bilatéral extensif

Condensations avec bronchectasies de traction

Épaississement et œdémateux de l'espace interstitiel, pneumocytes hyperplasiques et dépôt intra-alvéolaire de fibrine avec des cellules inflammatoires dispersées



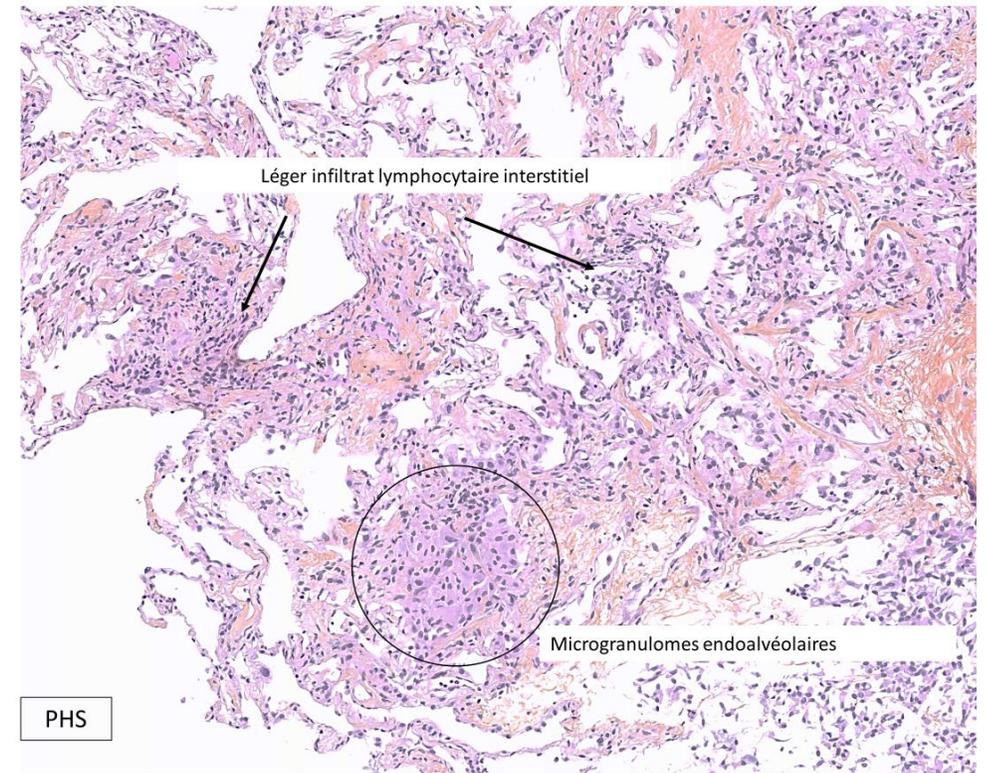
# Aspects radiologique et histopathologique



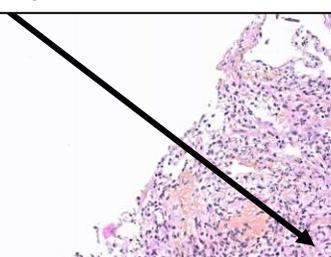
## **Pneumonie d'hypersensibilité (HP)**

Micronodules centrolobulaires, verre dépoli,  
piégeage expiratoire

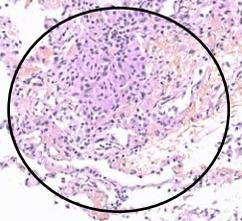
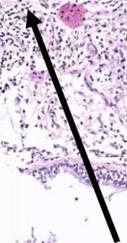
Infiltrat lymphocytaire  
Microgranulome alvéolaire



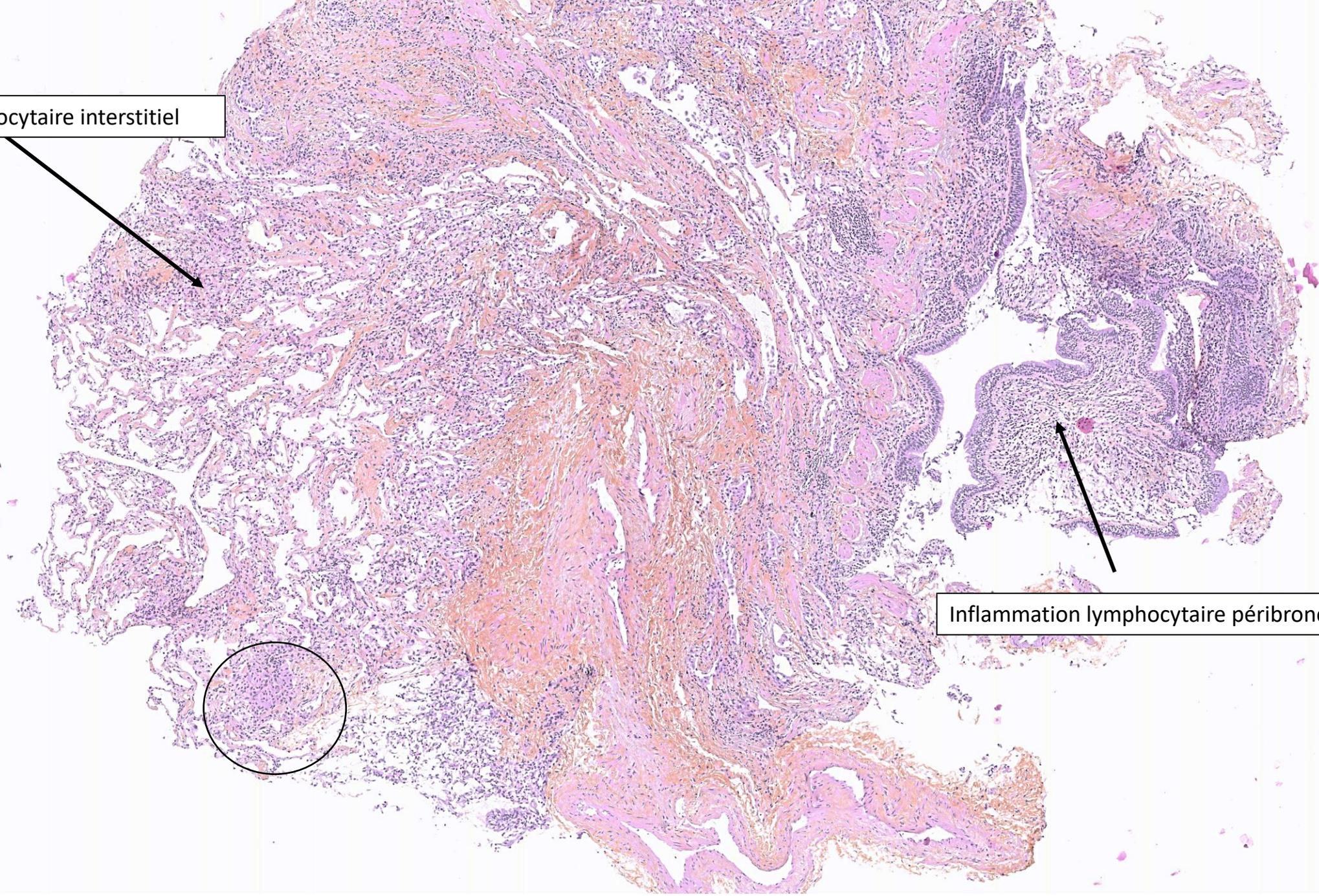
Léger infiltrat lymphocytaire interstitiel



Inflammation lymphocytaire pérbronchiolaire



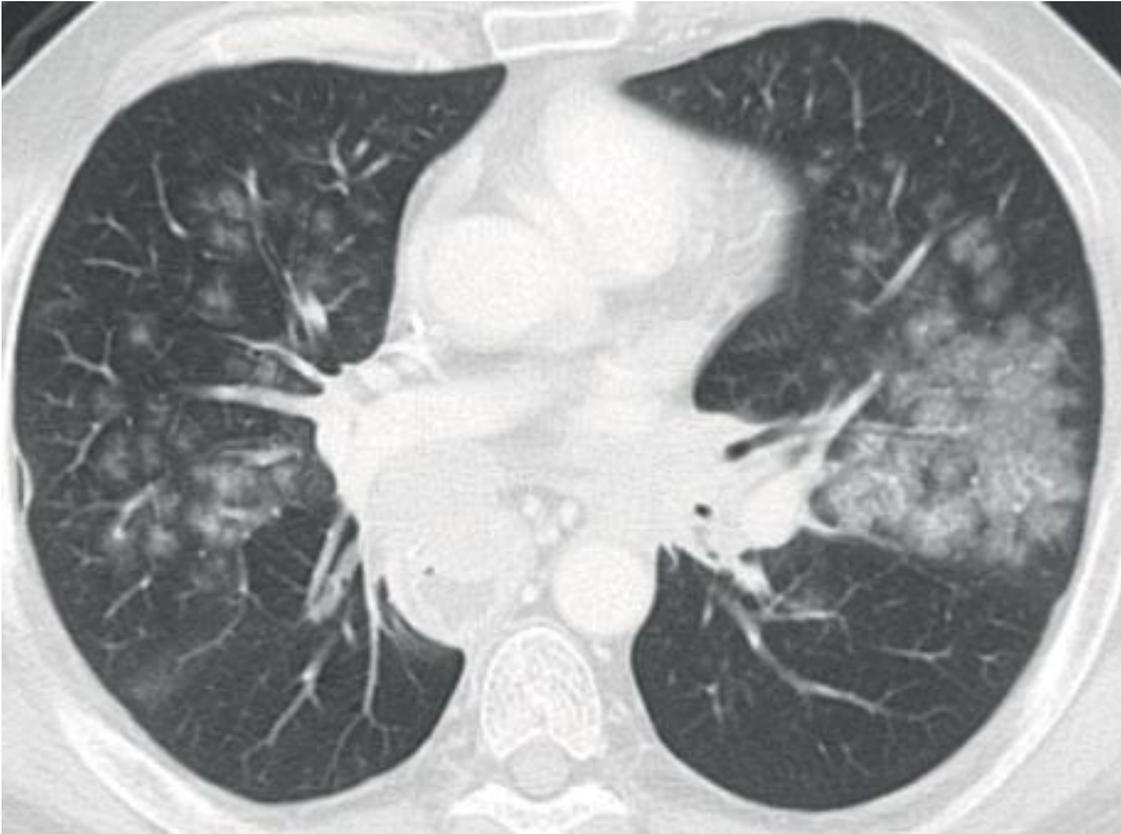
PHS



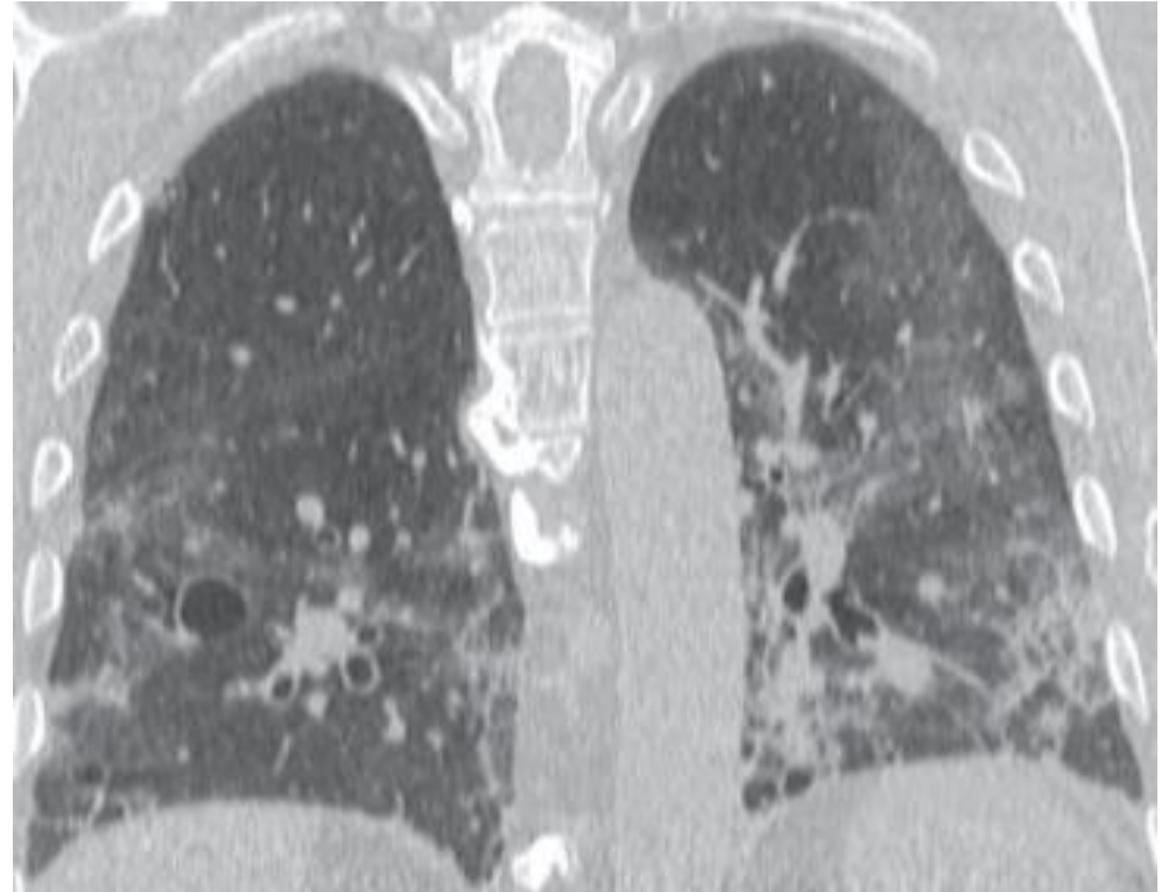
# Aspects radiologique et histopathologique

---

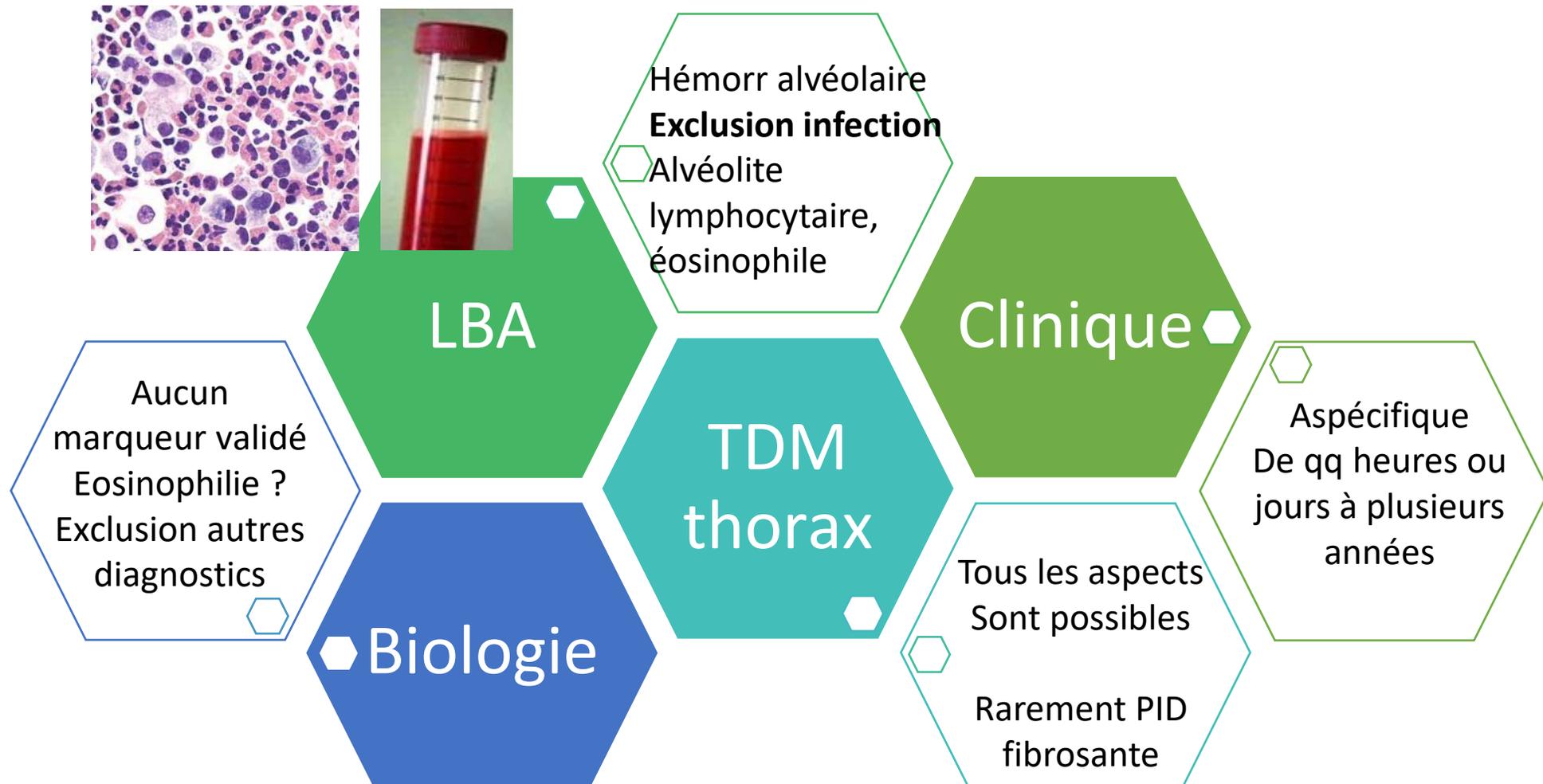
**Hémorragie alvéolaire**



**Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (NSIP)**

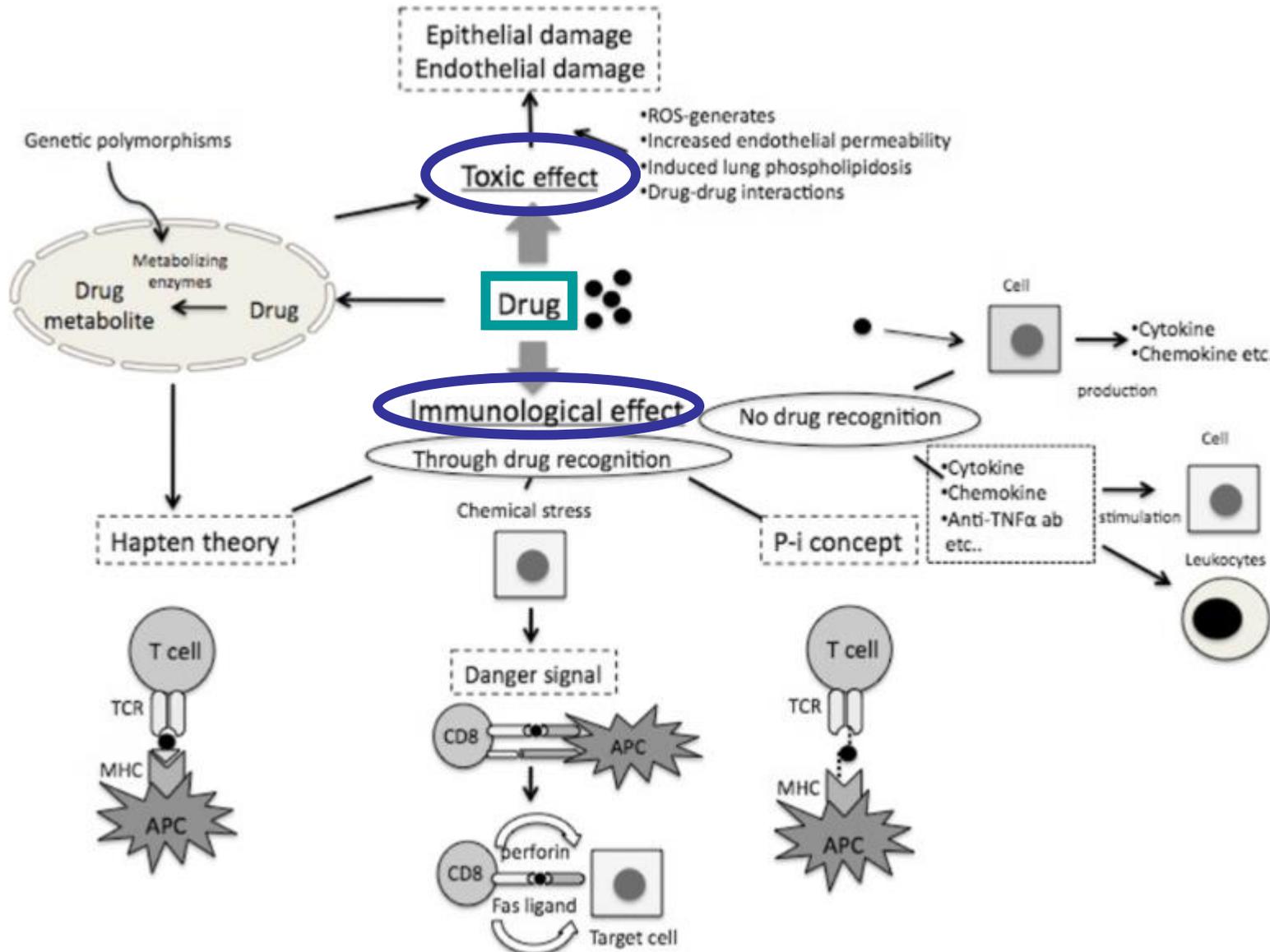


# PID médicamenteuse : Drug-induced Interstitial Lung Disease



Aucune présentation clinique, marqueur biologique, aspect TDM, LBA n'est spécifique d'une PID médicamenteuse ni même d'un médicament

# Physiopathologie DI-ILD ?



## Facteurs de risque suspectés

- Dose
- Association de pneumotoxiques
- PID pré-existante
- Age
- Susceptibilité génétique : HLA
- Saisonnalité : rôle virus ?

# Pneumotox : [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)

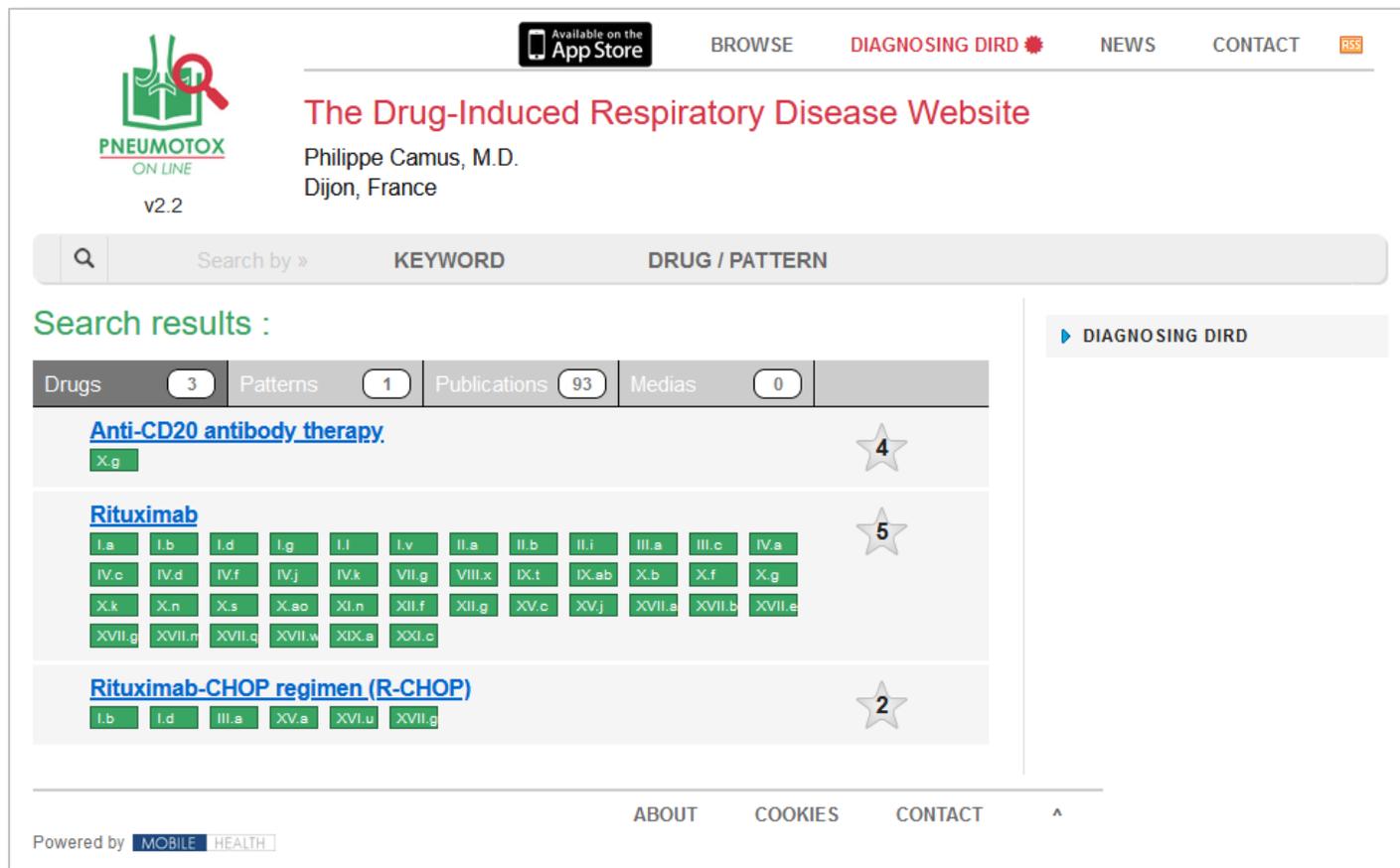
## Tableau clinico-radiologique

### I.d Organizing pneumonia pattern

## Fréquence

**FREQUENCY** 

-  Questionable signal
-  < 10 cases
-  10 - 50 cases
-  50 - 100 cases
-  100 - 200 cases
-  >200 cases



The screenshot displays the website's header with navigation links (BROWSE, DIAGNOSING DIRD, NEWS, CONTACT), a search bar, and a search results section. The search results are categorized by Drugs (3), Patterns (1), Publications (93), and Medias (0). The results list 'Anti-CD20 antibody therapy' (4 stars), 'Rituximab' (5 stars), and 'Rituximab-CHOP regimen (R-CHOP)' (2 stars). The Rituximab entry includes a grid of sub-patterns (I.a to XVII.g). The footer contains 'Powered by MOBILE HEALTH' and additional navigation links (ABOUT, COOKIES, CONTACT).

Available on the App Store

BROWSE DIAGNOSING DIRD NEWS CONTACT

**The Drug-Induced Respiratory Disease Website**  
Philippe Camus, M.D.  
Dijon, France

Search by » KEYWORD DRUG / PATTERN

Search results :

Drugs 3 Patterns 1 Publications 93 Medias 0

**Anti-CD20 antibody therapy**  

**Rituximab**   
I.a I.b I.d I.g I.l I.v II.a II.b II.i III.a III.c IV.a  
IV.c IV.d IV.f IV.j IV.k VII.g VIII.x IX.t IX.ab X.b X.f X.g  
X.k X.n X.s X.ao XI.n XII.f XII.g XV.c XV.j XVII.a XVII.b XVII.e  
XVII.g XVII.n XVII.g XVII.w XIX.e XXI.c

**Rituximab-CHOP regimen (R-CHOP)**   
I.b I.d III.a XV.a XVI.u XVII.g

ABOUT COOKIES CONTACT

Powered by MOBILE HEALTH

Nathalie, 57 ans

Sclerose en plaques connue depuis 1990

Ocrelizumab (anti-CD20) 2019-2023

Ofatumumab depuis novembre 2023

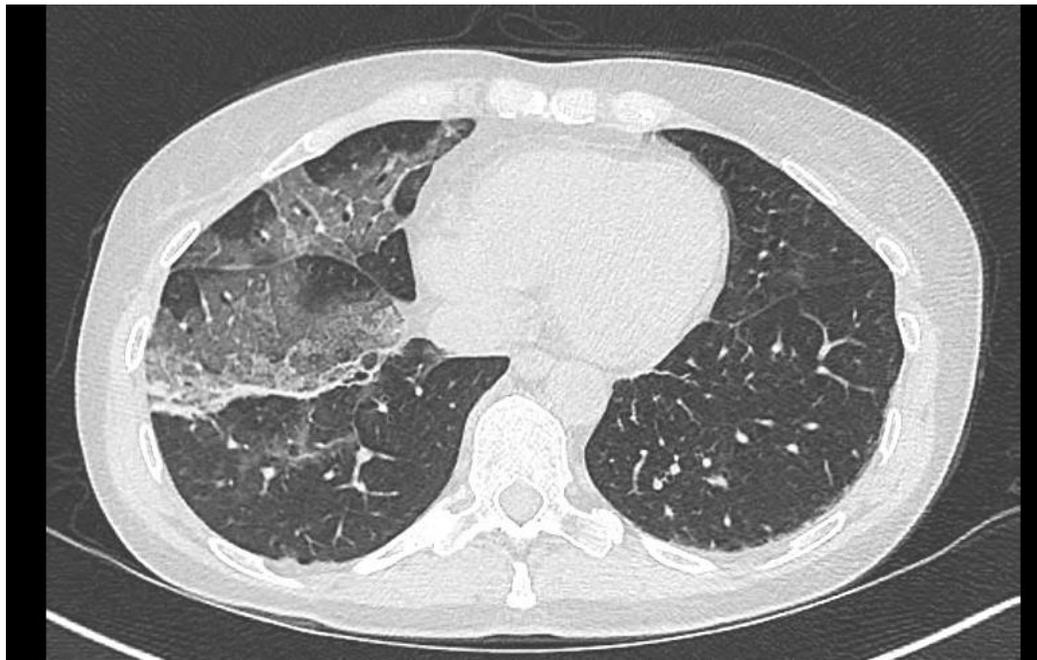
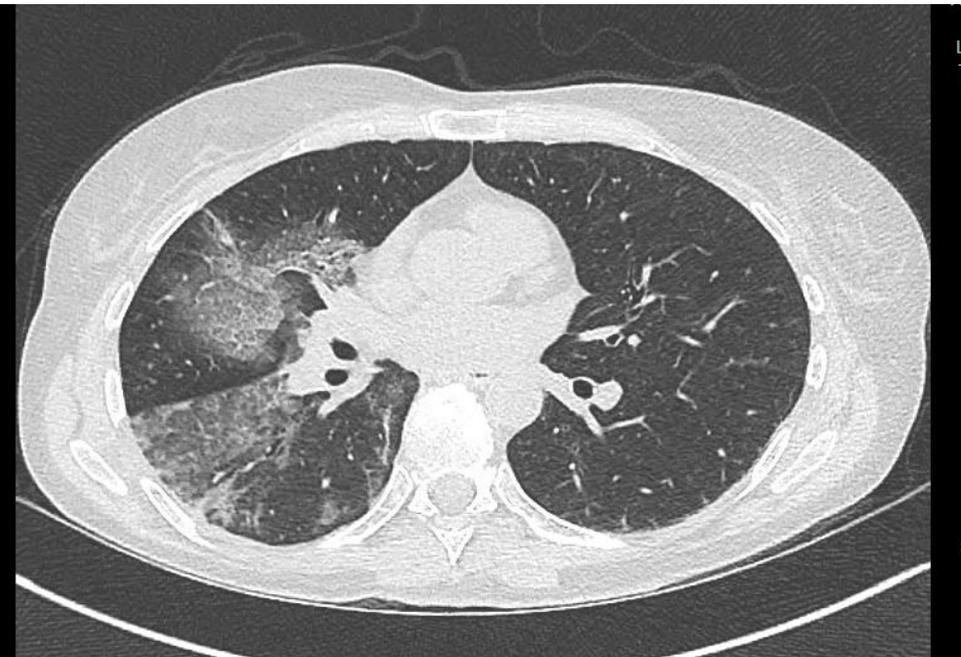
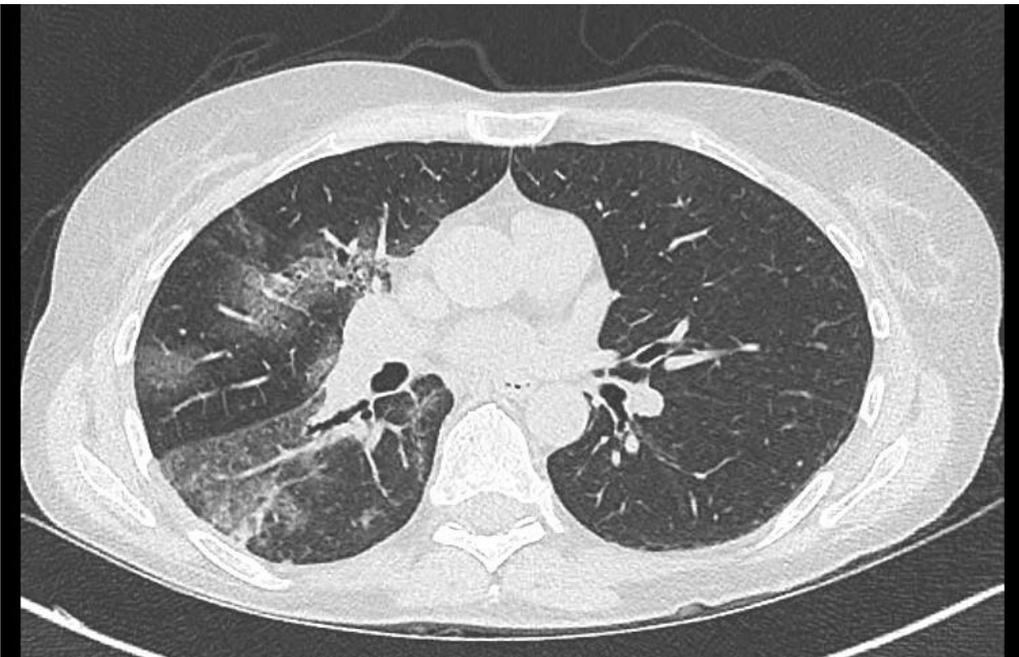
Toux depuis plusieurs mois, majorée depuis octobre 2023 avec asthénie croissante

Mi-février: fièvre, dyspnée d'aggravation progressive

Antibiothérapie par Amoxicilline/acide clavulanique, sans efficacité

PCR grippe/SARSCov2 négatives à plusieurs reprises

Hospitalisation le 27/02/2024: fièvre 40°; SaO2 94% AA, CRP 44mg/l



Nathalie, 57 ans

Sclerose en plaques connue depuis  
1990

Ocrelizumab (anti-CD20) 2019-2023  
Ofatumumab depuis novembre 2023

Ecouvillon naso-pharyngé

PCR SARS-Cov2/Grippe/VRS négative

PCR multiplex respiratoire (virus + Mycoplasma/Chlamydia)  
négative

Antigénurie légionelle négative

Aggravation malgré Ceftriaxone/Rovamycine; oxygenoréquerance

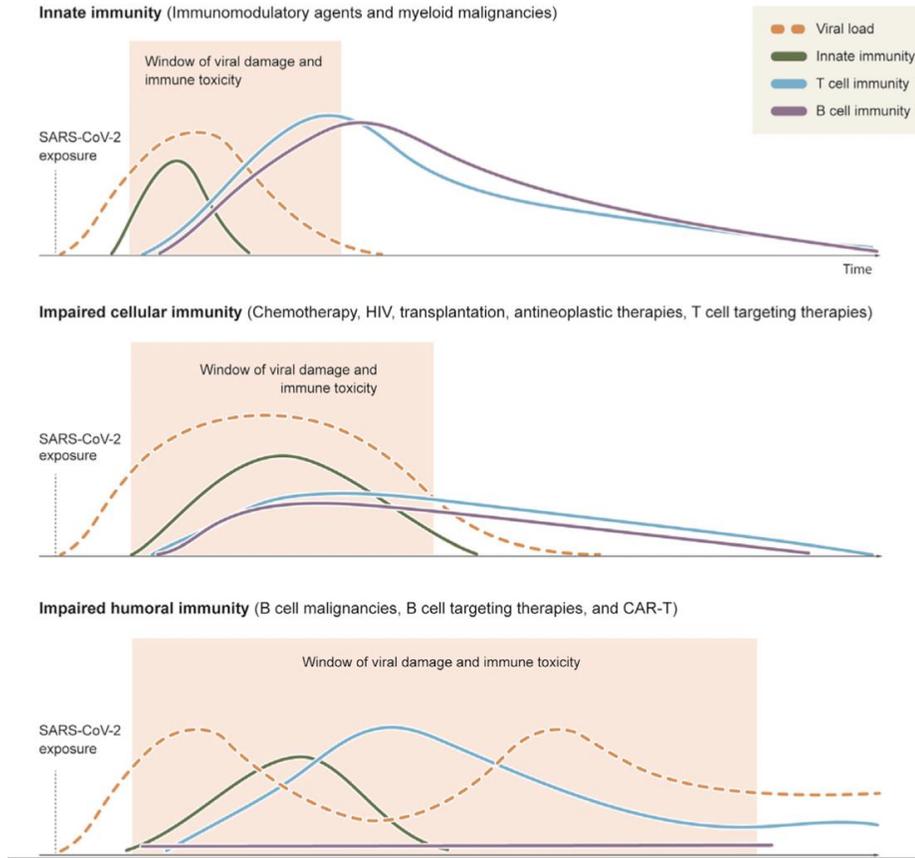
PCR SARS-Cov2 + LBA; PCR Pj négative

PCR SARS-COV2 + sang

-> Dexamethasone/Paxlovid puis Plasmas de Convalescents

# SARS-Cov2 & anti-CD20

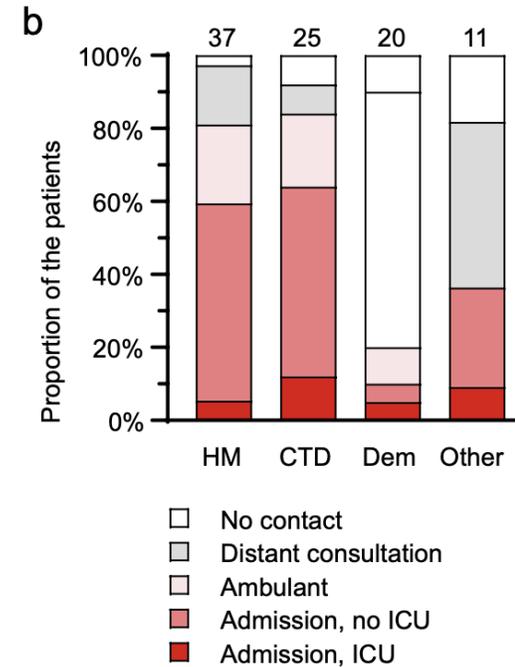
## B Effect of the immunocompromised state on the natural history of COVID-19



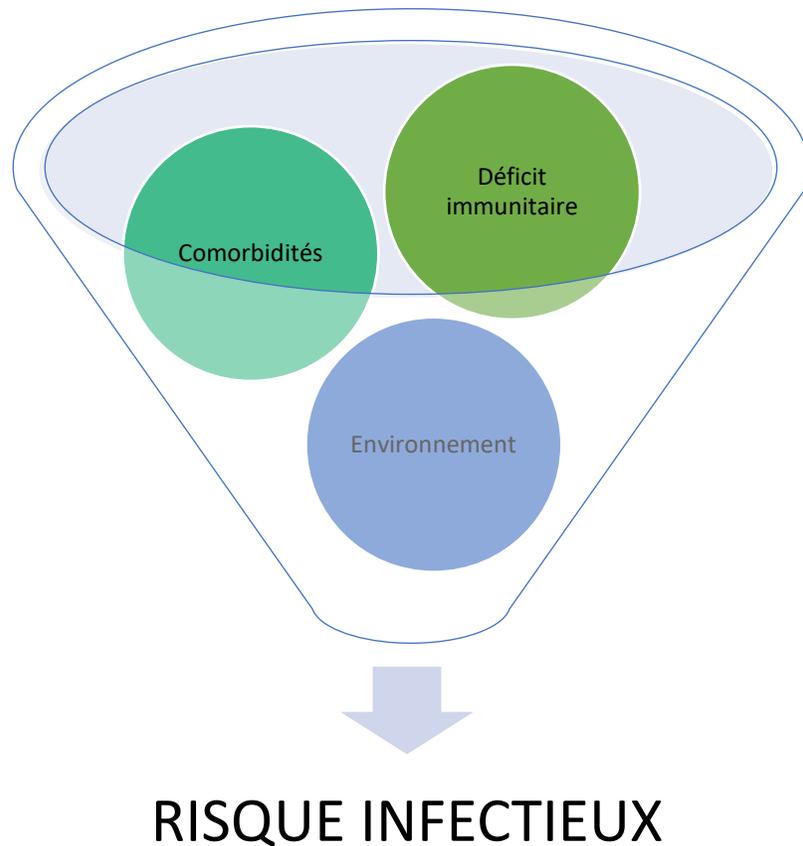
DeWolf et al, Immunity 2022

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

Feuth et al. Eur Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2024



# Take Home Messages



## Déficit immunitaire

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

## Intérêts de l'évaluation du risque infectieux

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



**COMPLICATIONS NON INFECTIEUSES**

# Take Home Message

---



***"When you hear hoofbeats, think horses, not zebras. »***

*Theodore Woodward*

... Mais n'oubliez pas les licornes !!!



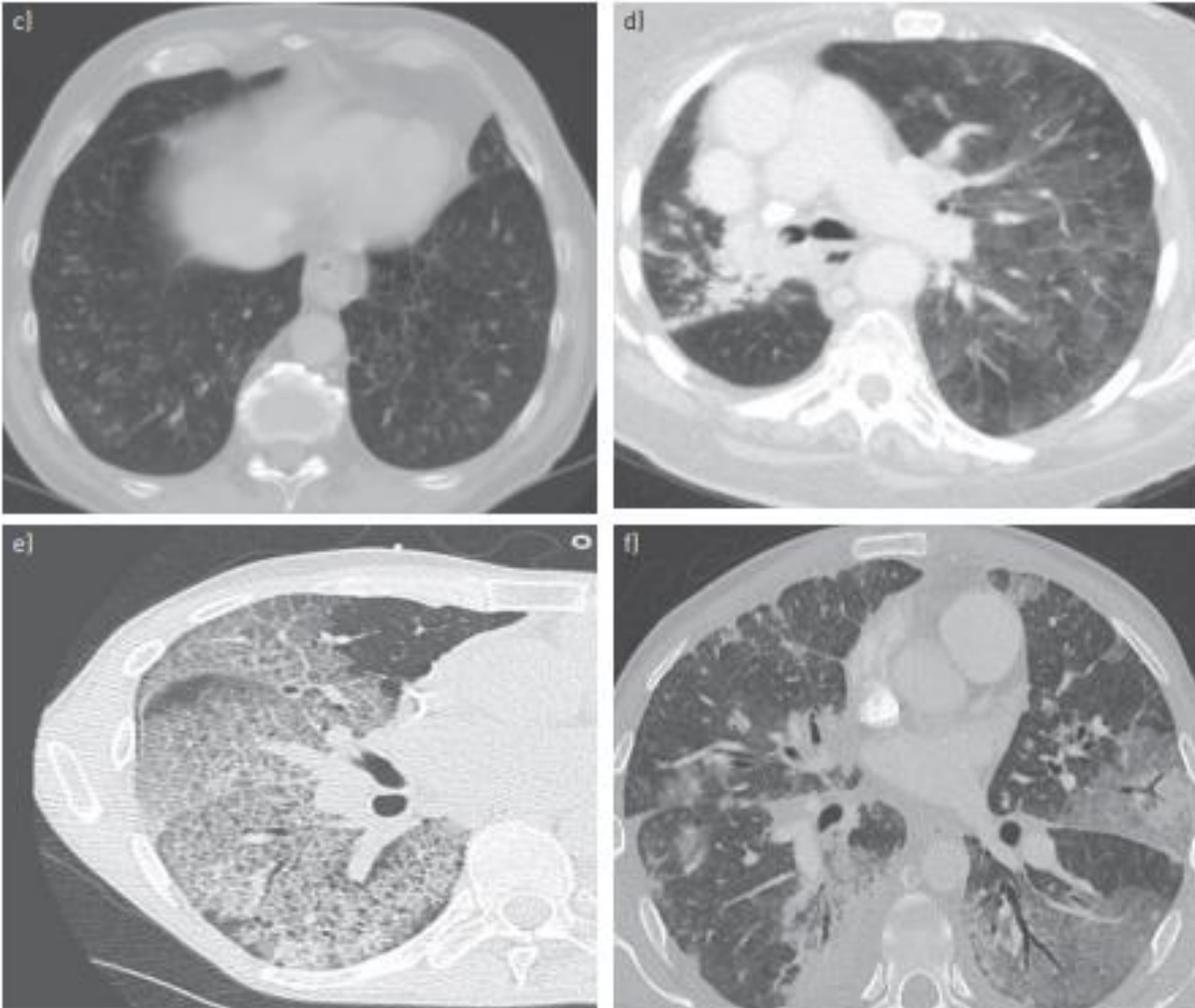
# Check list si suspicion PID médicamenteuse

---



1. Y penser
2. Vérifier l'imputabilité potentielle [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)
3. Recenser exposition molécule(s): dates et doses (pharmacien)
4. Durée exposition: survenue fréquente dans semaines ou mois
5. Aspect clinique et radiologique selon littérature bien que non spécifique
6. Exclusion des autres causes de PID : **infection**, OAP, lymphangite K, progression de maladie sous-jacente
7. Arrêt molécule selon sévérité et à discuter avec médecin référent
8. Récidive en cas de réintroduction : non recommandée parfois proposée en l'absence d'alternative

# DI-ILD : Inh check point immunitaire



## Toutes les classes

3-6 %, 1-2% grade 3-4

## Facteurs de risque

Anti-PDL1 > anti-CTLA2

Association ICI dont anti-CTLA4

Tabac

PID préexistante

Irradiation thoracique

Etat général

Indication cancer poumon vs melanome

## Mediane de survenue 3 mois

Pattern très variable : PO, NSIP, HP, granulomatose

CAT variable selon grade de sévérité et projet/alternatives oncologiques

Mechanisms	Examples
Direct cell toxicity/apoptosis	Bleomycin-induced pulmonary fibrosis Most chemotherapies Radiation
Cell toxicity through drug biotransformation and production of chemically reactive metabolites	Amiodarone
Drugs acting as antigens (or haptens) leading to immune-mediated ( <i>via</i> either drug-specific antibodies or drug-specific T-cells) lung toxicity Previous sensitisation to the drug may be required	Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis DRESS
Production of free oxygen radicals with alterations of the oxidant/antioxidant balance Toxicity may be enhanced by concomitant therapeutic oxygen administration	Alkylating agents Bleomycin Radiation Nitrofurantoin
Intracellular deposition of phospholipids	Amiodarone lung
Dysregulation of the immune system by direct biological effect of the drug	Checkpoint inhibitors Interferon- $\alpha$ (sarcoidosis) Anti-CD20, and other biologicals targeting the immune system
Dysregulation of the immune system: drugs may act as an adjuvant inducing a disorder in immunity	Drug-induced systemic lupus erythematosus DRESS
Direct effect of the drug as facilitator	Alveolar haemorrhage and anticoagulant Vascular damage and capillary leak syndrome: IL-2, <i>i.v.</i> salbutamol
DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; IL: interleukin; <i>i.v.</i> : intravenous.	

**TABLE 7** Main respiratory side-effects induced by biotherapies and other promising inhibitors indicated for the treatment of autoimmune diseases

	Frequency <sup>#</sup>	Exposure delay	ILD severity	ARDS	Exacerbation of pre-existing ILD	Systemic reactions	Sarcoid-like	Nodules	Other respiratory side-effects	Infectious risk
<b>TNF-<math>\alpha</math> inhibitors</b> Etanercept Adalimumab Infliximab Certolizumab Golimumab	5	ILD: >3 months Granulomatosis: 1 month to several years	++ Moderate to severe + Fibrosis	++	++	++ Lupus ++ Autoimmune abnormalities Vasculitis	++ (mainly with etanercept)	+	Pleural effusion AH asthma	+++
<b>Anti-CD20</b> Rituximab	4	Acute: <24 h from the first administration ILD: >4 administration OP, nodules: late	+ Moderate to severe Fibrosis	+	-	+ Autoimmune abnormalities ++ Hypersensitivity ++ Anaphylaxis	+	+	AH Pulmonary oedema OP	+++
<b>Anti-CTLA4-Ig</b> Abatacept	2	Acute	severe	+	+	ANA +	-	-	EP	-
<b>Anti-IL-6</b> Tocilizumab Sarilumab	1	Months (?)	+	-	+	ANA +	+	-	OP	+
<b>Anti-BLyS</b> Belimumab	1	Acute	-	-	-	Anaphylaxis	-	-	-	- ?
<b>Anti-IL-1R</b> Anakinra	1	-	-	-	+ ?	Anaphylaxis	+ (cutaneous)	-	-	+
<b>Anti-IL-1</b> Canakinumab	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<b>Anti IL-12/IL-23</b> Ustekinumab	1	?	+ Subclinical/ moderate (?)	-	-	-	+	-	EP HP	++
<b>Anti IL-23</b> Guselkumab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	? Upper airways
<b>Anti IL-17</b> Secukinumab Ixekizumab	-	-	?	-	-	-	-	-	-	+ Upper airways
<b>Anti-JAK</b> Tofacitinib/anti-JAK 1/3 Baricitinib/anti-JAK 2 Upadacitinib/anti-JAK 1 Filgotinib/anti-JAK 1	2	Weeks (?)	-	-	-	-	-	-	PAH (tofacitinib) ?	++

# Risques infectieux et inh de JAK

## Dépendant du terrain

### Indication psoriasis-dermatite atopique

Surrisque herpès / zona

### Indication PR

Infections respiratoires basses/réactivations virales

### Indication myélofibrose-GVH chronique

Infection respiratoire basse bactérienne précoces

Mycobactéries, IFI + rares

Réactivations virales

FDR : patients âgés / IPSS élevé / infection antérieures

