

# Hématologie et prévention du risque infectieux

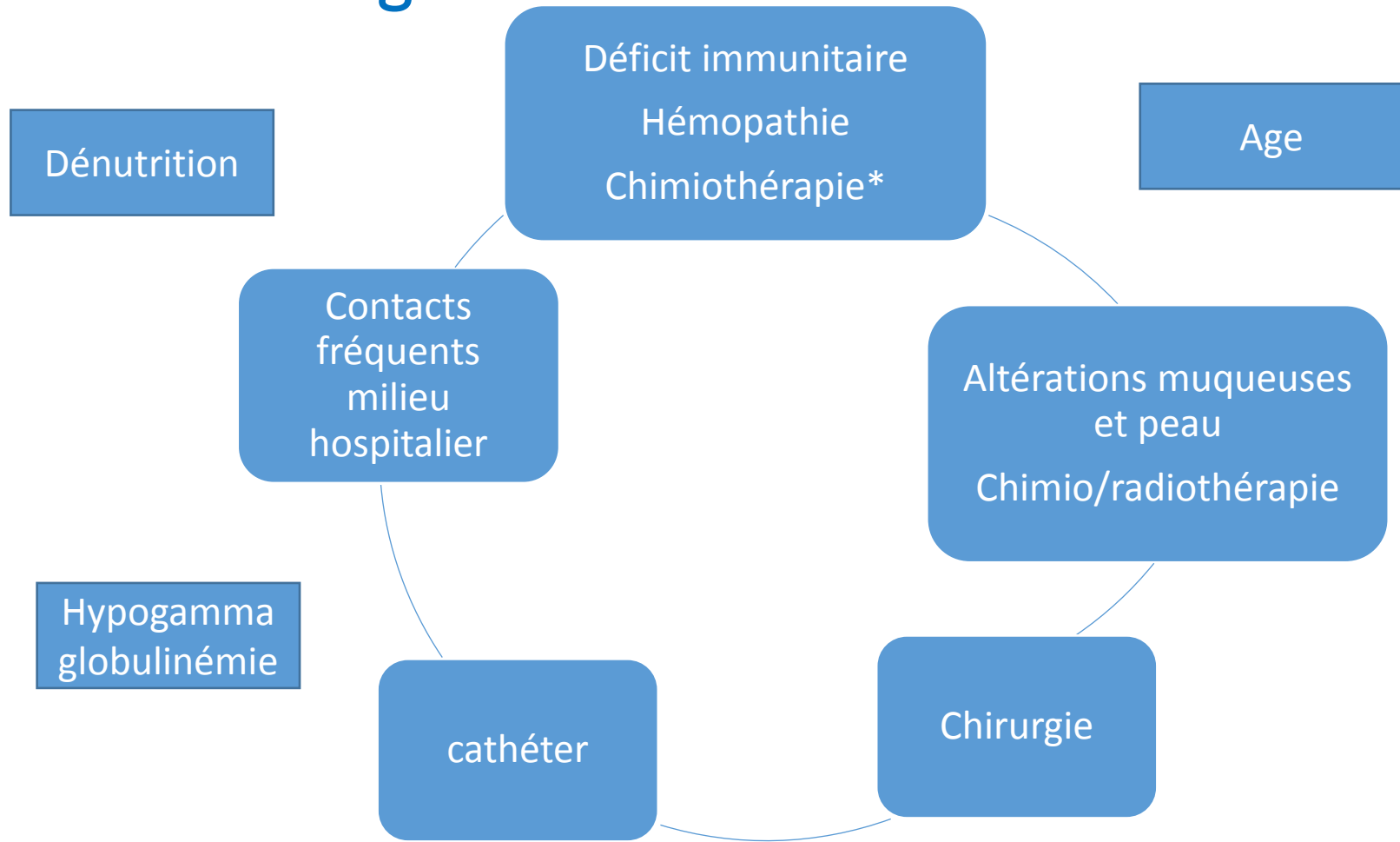
Dr THIEBAUT Anne

Grenoble

# Conflits d'intérêts

- Boards
  - Astellas
  - Gilead
  - Pfizer
  - MSD

# Les risques infectieux des patients d'hématologie



\* neutropénie, déficit lymphocytes T, déficit humoral

# Les risques microbiologiques

- Bactéries → tous
  - Virus → allogreffes, Ac monoclonaux...et les autres!
  - Mycologie → allogreffes, LAM
- 
- Allogreffes, autogreffes, LAM exclues
  - Adultes

# Molécule idéale/prophylaxie

- Objectif : diminuer la survenue d'évènements infectieux
- Améliorer la survie globale
- Diminuer le recours aux traitements empiriques et curatifs
- Spectre large
- Formulation galénique appropriée : per os
- Pharmacocinétique reproductible
- Peu toxique
- Pas/peu d'interactions médicamenteuses
- Coût acceptable
- Schéma thérapeutique en cas d'échec

# Mme P. 73 ans

- Antécédents
  - RGO
  - HTA
- Décembre 2009 : Prise en charge pancytopenie profonde
  - GB 1.6 G/l PNN 0.2 G/l
  - Hb 94 g/l VGM 88 fl
  - Pl 67 G/L
- Myélogramme : signes de dysgranulopoïèse avec excès de blastes : 14%
- Caryotype normal
- 2 infections urinaires E. Coli et Morganella morganii multi-sensible
- Décision : VIDAZA

# Evolution neutropénie

|     | CURE       | PNN |
|-----|------------|-----|
| 1   | 07.05.2012 | 0,3 |
| 2   | 04.06.2010 | 0,2 |
| 3   | 05.07.2010 | 0,7 |
| 4   | 02.08.2010 | 0,3 |
| 5   | 01.09.2010 | 0,3 |
| ... |            |     |
| 8   | 20.12.2010 | 0,4 |
| 14  | 27.05.2011 | 0,4 |

## Prise en charge anti infectieuse?

- Devant cette neutropénie profonde et prolongée, vous proposez sur le plan du risque infectieux
  - **Abstention**
  - Prophylaxie antibactérienne
  - Prophylaxie antivirale
  - Prophylaxie antifongique

Plusieurs choix sont possibles

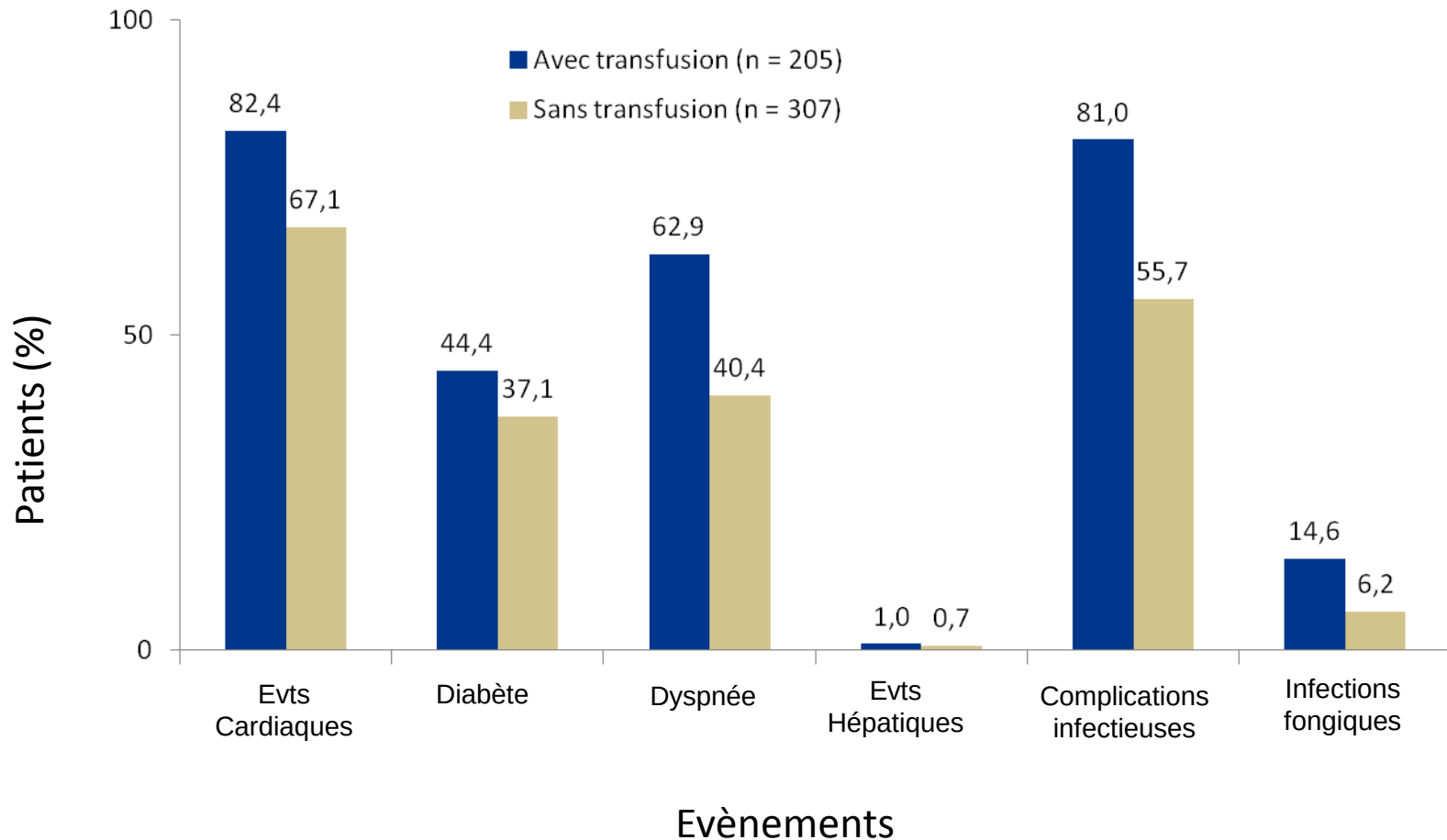
## Risque bactérien

- Vous proposez systématiquement une prophylaxie bactérienne par
  - amoxicilline au long cours
  - quinolone
  - bithérapie
  - autre
- Vous ne proposez pas de prophylaxie mais une prise en charge empirique en cas de fièvre

# Risque fongique

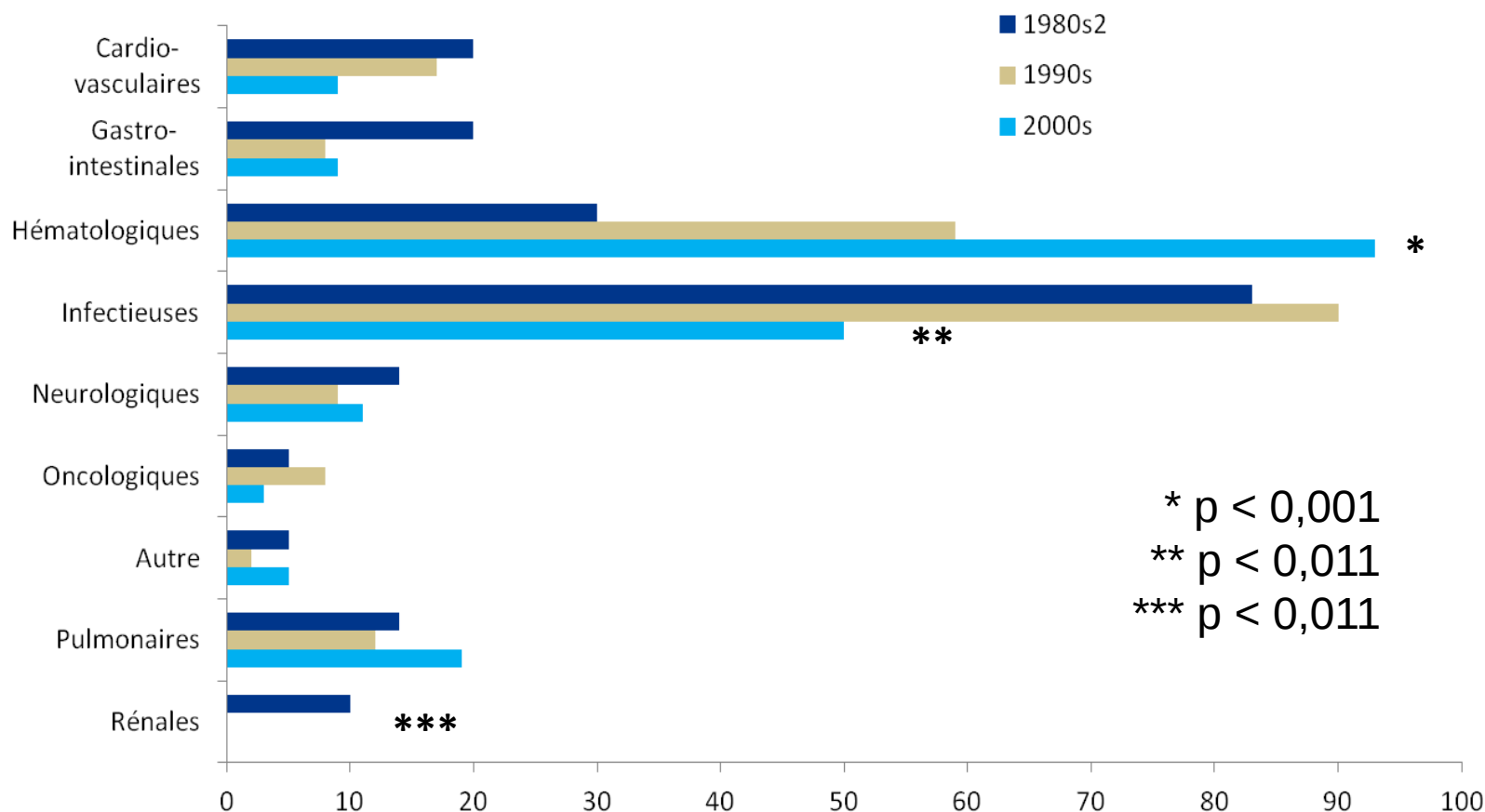
- Vous proposez une prophylaxie systématique antifongique par
  - Fluconazole
  - Itraconazole
  - Voriconazole
  - Posaconazole
  - Caspofungine

# Complications MDS



Prevalence of comorbid conditions among transfused and nontransfused patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Patients with MDS experienced higher prevalence of comorbid conditions compared with the general US Medicare population ( $p < 0,001$  for all conditions shown). Transfused patients with MDS experienced greater prevalence of comorbid conditions compared with non transfused MDS patients ( $p < 0,001$  for all conditions except diabetes ( $p = 0,10$ ) and hepatic diseases ( $p = 0,68$ )).

# Mortalité dans les MDS faible risque



# Neutropénie et MDS

- Neutropénie profonde, prolongée
- Ne participe pas au score pronostique IPSS
- Est un facteur de risque de décès
- Infections les + fréquentes (1)
  - pneumopathie (40%)
  - septicémie (38%)
  - 23% des infections n'ont pas de point d'appel clinique
  - Documentation microbiologique seulement dans 30% des cas (pneumopathies)
    - fungi = 58% ; bactéries = 25%; virus = 17%
- G CSF
  - Intérêt probable mais non démontré
  - Aucune étude randomisée
  - Le GCSF ne semble pas diminuer l'incidence des neutropénies fébriles
  - Aucune incidence sur la survie
  - Intérêt certain chez les neutropéniques avec infections récurrentes
  - Pas d'augmentation du risque de transformation

# Données disponibles

- Epidémiologie bactérienne et virale?
- Epidémiologie fongique
  - Pas ou peu d'IFI / MDS hors acutisation
  - SAIF (2005-2007) (1)
    - 424 cas
    - LAM 136 (34.6%)
    - MDS 9 (6.6%)
  - Réseau italien : 7/391 (2)

# MDS

- Epidémiologie?
- Aucun essai randomisé
- Traitement au long cours+++
- Surveillance épidémiologique
- Observance thérapeutique?
- Dosage antifongiques+++
- Pas de recommandation

# Myélome

- Très nette amélioration de la durée de vie (1)
- Maladie chronique, multiples lignes thérapeutiques
- Population âgée : médiane 62-73 ans
- Comorbidités (rein, cœur, os...)
- Profil de risques différents selon schémas et ligne 1 vs suivantes
- Associations médicamenteuses+++
- Risque 2 à 4 premiers mois de traitement

## Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients

by Cecilie Blimark, Erik Holmberg, Ulf-Henrik Mellqvist, Ola Landgren, Magnus Björkholm, Malin L. Hultkrantz, Christian Kjellander, Ingemar Turesson, and Sigurdur Y. Kristinnsson

diagnosed from 1988 to 2004 with follow-up to 2007 and 34 931 matched controls.

Cumulative incidence of first bacterial infection

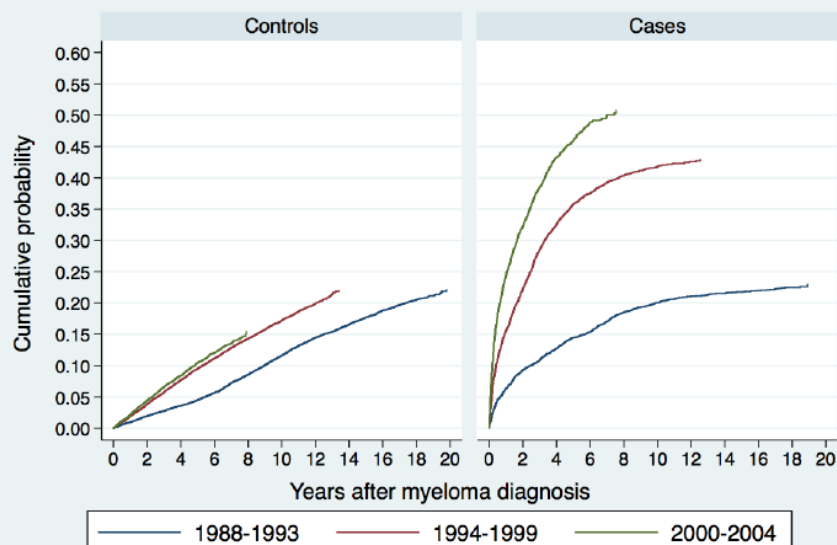


Table 2. Relative risk of selected infections after diagnosis of myeloma compared to matched controls

| Disease                               | Total                |                        |                     | 1-year follow-up |          |                     |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|------------------|----------|---------------------|
|                                       | Myeloma<br>(n=9 253) | Controls<br>(n=34 931) | HR*<br>(95%CI)      | Myeloma          | Controls | HR<br>(95%CI)       |
| <b>Any infection<br/>(combined)**</b> | 3 781                | 6 519                  | 7.1<br>(6.8-7.4)    | 1 626            | 672      | 11.6<br>(10.6-12.7) |
| <b>Specific infections</b>            |                      |                        |                     |                  |          |                     |
| Bacterial***                          | 3 361                | 5 792                  | 7.1<br>(6.8-7.4)    | 1 388            | 574      | 11.5<br>(10.4-12.7) |
| Pneumonia                             | 2 150                | 3 504                  | 7.7<br>(7.2-8.1)    | 770              | 279      | 12.7<br>(11.1-14.6) |
| Osteomyelitis                         | 37                   | 100                    | 3.5<br>(2.4-5.2)    | 19               | 12       | 6.9<br>(3.4-14.3)   |
| Septicemia                            | 1 336                | 960                    | 15.6<br>(14.3-17.1) | 464              | 69       | 29.9<br>(23.2-38.6) |
| Pyelonephritis                        | 152                  | 570                    | 2.9<br>(2.4-3.5)    | 50               | 51       | 4.3<br>(2.9-6.4)    |
| Cellulitis                            | 164                  | 564                    | 3.0<br>(2.5-3.6)    | 47               | 58       | 3.7<br>(2.5-5.4)    |
| Meningitis                            | 51                   | 28                     | 16.6<br>(10.2-27.1) | 12               | 3        | 17.3<br>(4.9-61.3)  |
| Endocarditis                          | 35                   | 73                     | 5.3<br>(3.4-8.1)    | 12               | 6        | 8.7<br>(3.3-23.1)   |
| Viral****                             | 607                  | 556                    | 10.0<br>(8.9-11.4)  | 215              | 54       | 17.6<br>(13.1-23.8) |
| Influenza                             | 150                  | 245                    | 6.1<br>(4.9-7.6)    | 52               | 22       | 10.5<br>(6.4-17.3)  |
| Herpes zoster                         | 282                  | 171                    | 14.8<br>(12.1-18.2) | 92               | 16       | 25.8<br>(15.2-43.8) |

# Teh BJH, 2015

- Cohorte longitudinale 2008-2012 : 199 MM
- 771 épisodes fébriles
  - 44.6% cliniques
  - 53.5% microbiologiques
  - 19.9% origine indéterminée
- 152 épisodes bactériens
  - BGN : 47.4% : *E. coli* et *Clostridium*
  - BGP 38.8%
  - Multiples 13.8%
- 113 viraux
  - Herpes virus 53.1% : VZV (68%), HSV, CMV
- 16 fongiques : 6 pneumocystoses, 10 IFI
- Facteurs de risque
  - HD Melphalan
  - EDX IV
  - Associations intensives (VAD)
  - Corticoïdes forte dose

# Risques variables (1)

| Schéma                                       | immunité                         | Tx infections                    | Type infections                                                              |
|----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Melphalan-prednisone (2)                     | Hypogamma<br>Neutropénie modérée | 6 à 10%                          | Bactéries (encapsulées,<br>Staph, Pseudo)                                    |
| Dexaméthasone (3)<br>Fortes ou faibles doses | cellulaire                       | 16% (HD) vs 8% (LD)              | Bactéries<br>Virus<br>Champignons<br>Mycobactéries                           |
| Thalidomide (4)                              | Stimulation LyT, NK, IL2         | Pas d'augmentation/MP ou<br>Dexa |                                                                              |
| Bortésomib (5; 6)                            | Neutropénie<br>Ly T, NK          | 10-17%                           | HSV, VZV (13% avec<br>bortesomib vs 5% avec<br>Dexa)<br>Prophylaxie efficace |
| Lénalidomide (7)                             | ...                              | 1 à 16% si Dexa                  | Cf Dexa                                                                      |

1 Nucci M. CID 2009; 2 Facon T. Blood 2005; 3 Rajkumar SV, Blood 2007; 4 Facon T. Lancet 2007; 5 San Miguel JF, NEJM 2008, 6 Richardson PG NEJM 2005, 7 Wang M. Blood 2008

# Myélome

- Pas d'essai de prophylaxie anti-infectieuses
- En pratique : de jamais à prescriptions maximalistes !
  - FQ + BACTRIM® + métronidazole + valacyclovir.....+ antifongique
- Bortesomib et VZV + HSV → valacyclovir
- DEXA HD (40 mg X 4 j) → valacyclovir + BACTRIM®
- VTD → amoxicilline + BACTRIM® + valacyclovir
- Protocoles thérapeutiques imposent prophylaxie :
  - actuellement : valacyclovir + BACTRIM®

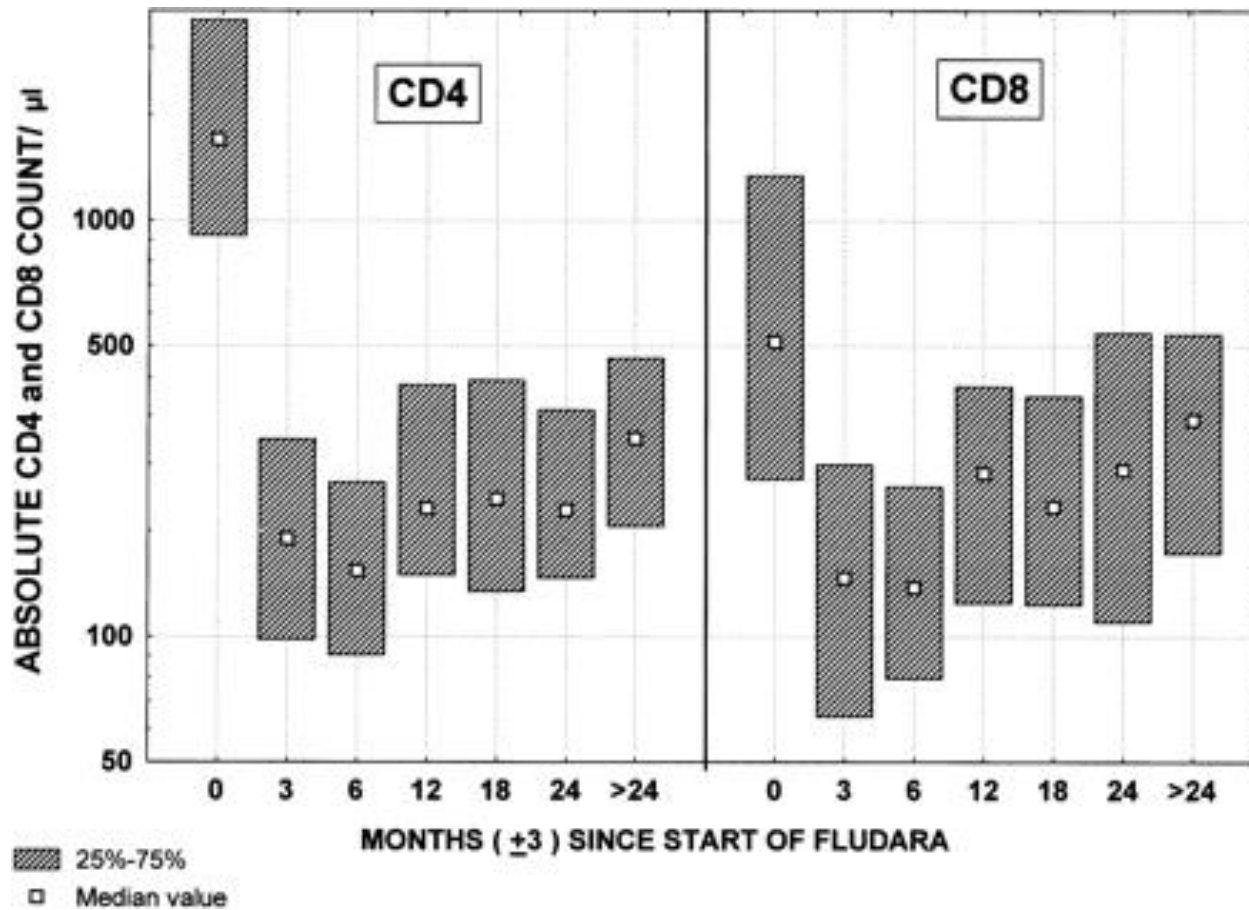
# LLC et risque infectieux

- Risque de l'hémopathie
  - Hypogammaglobulinémie
  - Immunité cellulaire
  - Neutropénie, neutropathie, complément
  - Durée de la maladie
  - Stade de la maladie
- Risque thérapeutique
  - Déficit immunitaire cortico-induit
  - Analogues purines, alemtuzumab : déficit T
  - Neutropénie

# Spectre des infections/traitement

| AGENTS                                                              | INFECTIONS                                                               |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Alkylants                                                           | Bactéries : Strepto, Staph, BGN                                          |
| Analogues purines                                                   | Herpesvirus, opportunistes (Candida, filamenteux, Pneumocystis jiroveci) |
| Anticorps monoclonaux<br>Rituximab<br>Alemtuzumab<br><br>Ofatumumab | Virus<br>Herpesvirus, CMV++, opportunistes<br>Pas de spécificité         |

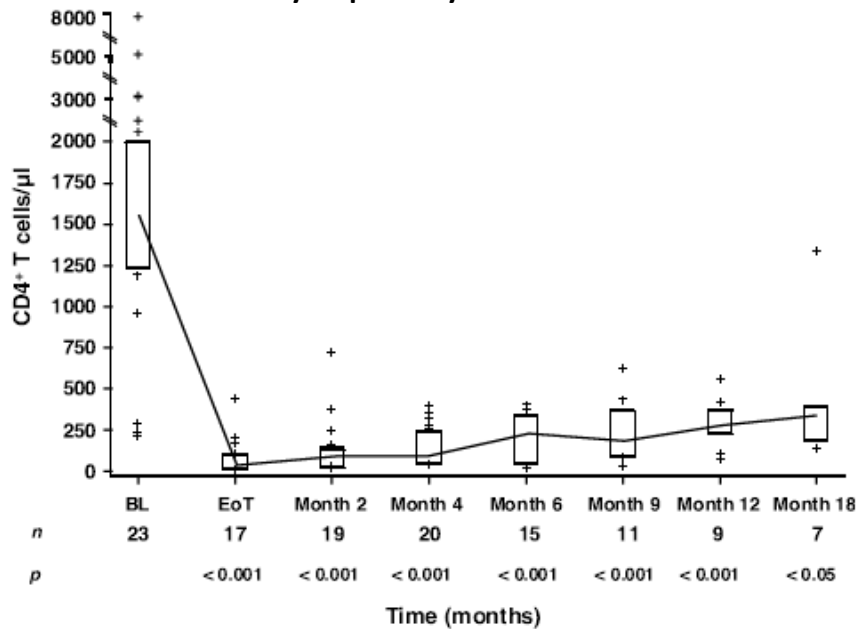
# Fludarabine et déplétion lymphocytaire



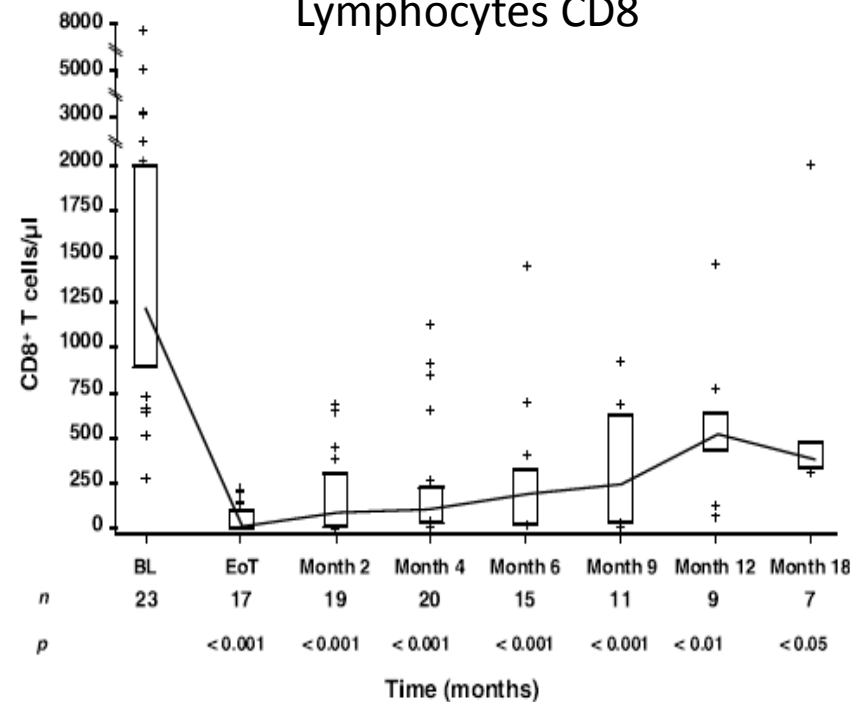
*Keating MJ, Blood, 1998*

# Mabcampath et déplétion lymphocytaire

## Lymphocytes CD4



## Lymphocytes CD8



*Lundin et al, Leukemia 2004, 18 : 484-90*

# RFC vs FC en première ligne

|                                                               | Chemotherapy<br>(n=396) | Chemoimmunotherapy<br>(n=404) | p value | <65 years<br>(n=560) | ≥65 years<br>(n=240) | p value |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------|----------------------|----------------------|---------|
| Total number of patients with at least one grade 3 or 4 event | 249 (63%)               | 309 (76%)                     | <0.0001 | 375 (67%)            | 183 (76%)            | 0.009   |
| Haematological toxicity                                       | 157 (40%)               | 225 (56%)                     | <0.0001 | 254 (45%)            | 128 (53%)            | 0.04    |
| Neutropenia                                                   | 83 (21%)                | 136 (34%)                     | <0.0001 | 146 (26%)            | 73 (30%)             | 0.21    |
| Leucocytopenia                                                | 48 (12%)                | 97 (24%)                      | <0.0001 | 106 (19%)            | 39 (16%)             | 0.37    |
| Thrombocytopenia                                              | 44 (11%)                | 30 (7%)                       | 0.07    | 50 (9%)              | 24 (10%)             | 0.63    |
| Anaemia                                                       | 27 (7%)                 | 22 (5%)                       | 0.42    | 35 (6%)              | 14 (6%)              | 0.82    |
| Autoimmune haemolytic anaemia                                 | 4 (1%)                  | 3 (<1%)                       | 0.69    | 4 (<1%)              | 3 (1%)               | 0.46    |
| Tumour lysis syndrome                                         | 2 (<1%)                 | 1 (<1%)                       | 0.55    | 3 (<1%)              | 0                    | 0.26    |
| Cytokine release syndrome                                     | 0                       | 1 (<1%)                       | 0.32    | 1 (<1%)              | 0                    | 0.51    |
| Infections, total                                             | 85 (21%)                | 103 (25%)                     | 0.18    | 127 (23%)            | 61 (25%)             | 0.4     |
| Infections, not specified                                     | 68 (17%)                | 83 (21%)                      | 0.19    | 104 (19%)            | 46 (19%)             | 0.84    |
| Bacterial infection                                           | 5 (1%)                  | 11 (3%)                       | 0.14    | 6 (1%)               | 10 (4%)              | 0.004   |
| Viral infection                                               | 17 (4%)                 | 17 (4%)                       | 0.95    | 26 (5%)              | 8 (3%)               | 0.4     |
| Fungal infection                                              | 1 (<1%)                 | 3 (<1%)                       | 0.33    | 3 (<1%)              | 1 (<1%)              | 0.83    |
| Parasitic infection                                           | 0                       | 1 (<1%)                       | 0.32    | 0                    | 1 (<1%)              | 0.13    |

Data are number (%), unless otherwise indicated. Chemotherapy=fludarabine and cyclophosphamide. Chemoimmunotherapy=fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab.

**Table 6: Incidence of grade 3 and 4 adverse events**

Halleck M, lancet 2012

# Rituximab

- LLC : FCR vs FCCAM (1)

**Table 2. Eighty-six SAE patients declared infectious and noninfectious**

| Toxicity   | FCCam                                                       | FCR                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Infectious | 10 febrile neutropenia of undetermined origin               | 9 febrile neutropenia of undetermined origin    |
|            | 1 staphylococcal sepsis with septic shock                   | 1 pure red cell aplasia (due to parvovirus B19) |
|            | 1 disseminated mucormycosis                                 | 1 pneumococcal pneumonia                        |
|            | 2 <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia                    | 1 erysipelas                                    |
|            | 1 <i>Clostridium difficile</i> colitis                      | 1 bronchitis                                    |
|            | 2 bronchitis                                                |                                                 |
|            | 1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sepsis                      |                                                 |
|            | 2 bronchopulmonary aspergillosis                            |                                                 |
|            | 1 BK virus infection                                        |                                                 |
|            | 1 adenovirus infection                                      |                                                 |
|            | 4 pneumonia without infectious identification               |                                                 |
|            | 2 meningitis due to <i>Pneumococcus</i> and <i>Listeria</i> |                                                 |
|            | 2 EBV-associated lymphoproliferative disorder               |                                                 |
|            | 1 CMV infection                                             |                                                 |
|            |                                                             |                                                 |
|            |                                                             |                                                 |

1. Leprêtre S., Blood 2012

# Recommandations/LLC

- Pas d'essai randomisé
- Recommandations (1)
  - Azithromycine si hypogamma et bronchectasies
  - BACTRIM® si risque Pneumocystose
  - Herpes si immunosuppression et séro +
  - Durées : 2 mois après fin de traitement ou CD 4 > 0.2
- Alemtuzumab/CMV : ECIL 2007
  - Monitoring par PCR et traitement antiviral
- Protocoles thérapeutiques recommandent
  - Valacyclovir + BACTRIM®
- Ofatumumab, obinutuzumab, ibrutinib ?

# Lymphomes

- Cullen, NEJM 2005
- Prophylaxie lévofloxacine vs placebo : 1565 neutropénies tumeurs solides, lymphomes
- 12,8% lymphomes

|                                | Lévoflo (500 mg)<br>781 (%) | Placebo<br>784 (%) | p      |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------|
| Épisode fébrile (C1)           | 27 (3.5)                    | 62 (7.9)           | <0.001 |
| Episode fébrile (toutes cures) | 84 (10.8)                   | 119 (15.2)         | 0.01   |
| Infection probable             | 267 (34.2)                  | 325 (41.5)         | 0.004  |
| hospitalisation                | 123 (15.7)                  | 196 (21.6)         | 0.004  |
| Infection sévère               | 8 (1)                       | 16 (2)             | 0.15   |
| mortalité                      | 4                           | 4                  |        |

## Autres prophylaxies

- Étude rétrospective R-CHOP 21 vs R-CHOP 14 (1)
  - 132 patients, 5 pneumocystoses
  - 4 R-CHOP 14 vs 1 R-CHOP 21
  - Pas d'évènement si prophylaxie
- Prophylaxie anti herpes
- Facteurs de croissance
  - Recommandés par guidelines EORTC niveau II (2)

# Immunoglobulines

Chapel, H.M., M. Lee, R. Hargreaves, D.H. Pamphilon, and A.G. Prentice, Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. Lancet, 1994. 343(8905): p. 1059-63.

|                                                  | Groupe IgIV | Groupe Placebo | Probabilité |
|--------------------------------------------------|-------------|----------------|-------------|
| Septicémies                                      | 0           | 3              | P=0.045     |
| Pneumonies                                       | 0           | 7              | P=0.005     |
| Infections pulmonaires<br>(autre que pneumonies) | 6           | 18             | P=0.0097    |
| Infection des voies<br>urinaires                 | 8           | 5              | NS*         |
| Infection de la peau/<br>abcès/cellulite         | 2           | 0              | NS*         |
| Fièvre d'origine inconnue                        | 2           | 0              | NS*         |
| autres                                           | 1           | 5              | NS*         |
| Total                                            | 19          | 38             | NS*         |

*Tableau 3 : Infections sévères chez des patients atteints de myélome en fonction de la localisation  
(\* Non significatif).*

# Littérature

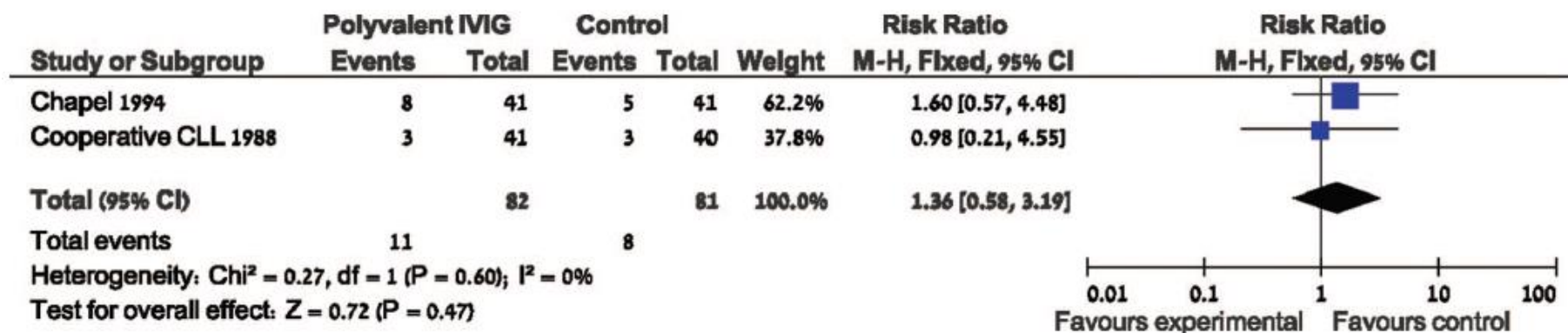


Figure 2. All-cause mortality at end of follow-up in trials comparing polyvalent IVIG *versus* placebo or no treatment [1,2].

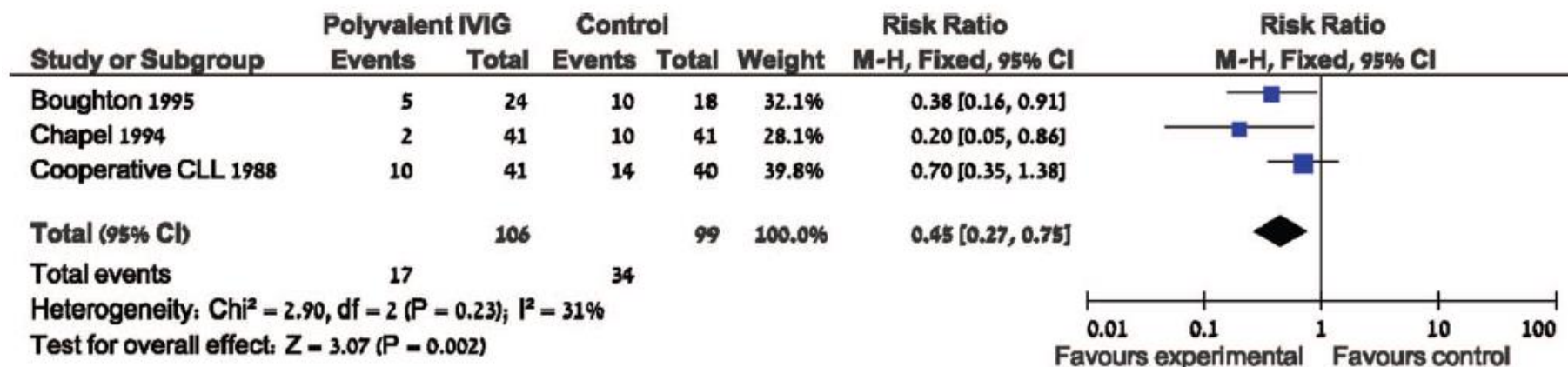


Figure 3. Major infections in trials comparing polyvalent IVIG *versus* placebo or no treatment [1,2,13].

## Ig et LLC

- Très peu d'études randomisées, avant les nouvelles molécules, pas de données sur SC
  - Diminution des infections sévères (1)
  - Pas de bénéfice sur la survie
  - Pas coût-efficaces
- Pas de recommandations possibles mais avis d'expert (2)
- Si 1 infection majeure ou pls mineures : 0.4 mg/kg/3 ou 4 semaines

# Recommendations

- Canada 2007
- EMEA 2009
- IMW 2011
- Australie 2012
- UK 2012
- ANSM 2013

## **Acquired hypogammaglobulinemia (secondary to malignancy)**

### *Adult*

IVIg is recommended for infection prophylaxis in adults with malignant hematologic disorders associated with hypogammaglobulinemia or dysfunctional gammaglobulinemia and either

(i) a recent episode of a life-threatening infection, which is reasonably thought to be caused by low levels of polyclonal immunoglobulins; or

(ii) recurrent episodes of clinically significant infections (eg, pneumonia), which are reasonably thought to be caused by low levels of polyclonal immunoglobulins.

Based on consensus by the expert panel, IVIg may be considered one option for the treatment of acute life-threatening infection in patients with malignant hematologic disorders associated with hypogammaglobulinemia or, more specifically, low levels of polyclonal immunoglobulins.

The panel also recommends that health care providers consider the role of other contributing risks for infection (eg, neutropenia or chemotherapy-related mucositis) in determining the likely role of hypogammaglobulinemia in the development of the infectious process.

# Vaccinations

# Vaccinations et hémopathies malignes

- Efficacité de la vaccination varie en fonction
  - De l'hémopathie, du statut immunitaire
  - Du timing de la vaccination/ttt
- Immunodéprimés : répondent moins souvent, moins bien, moins longtemps
- Vaccins conjugués : meilleure efficacité
- Petites cohortes, hétérogènes
- Efficacité améliorée en cas
  - D'hémopathie peu avancé
  - Absence d'hypogammaglobulinémie
- Autres options

## Critères d'efficacité

- Timing de l'évaluation?
- Diminution incidence infections
- Critères biologiques
  - Moy géométriques des tx d'Ac sp
  - Augmentation tx Ac avant/après
  - Tx minimal d'Ac; nb d'Ag concernés

# Vaccination et hémopathies lymphoïdes

- LLC
  - Vaccin conjugué Hib : 21% réponse
  - Vaccin pneumococcique polysaccharidique inefficace (1)
  - PCV7 : 24% de réponse à 6 Ag (2)
    - Réponse 40% si stade précoce, avant hypogamma
- MM (3)
  - Hib : 75% tx protecteur
  - Grippe (3 souches) : 58% réponses insuffisantes
    - 13% contre 1 souche, 10% contre 2 souches, 19% contre 3 souches
  - PPV23 : 39% de tx protecteur

# Recommandations HCSP (1)

- Vaccins vivants atténués contre-indiqués pendant CT + 6 mois
- Vaccins inactivés
  - Tétanos, diphtérie, polio, coqueluche : 6 mois après arrêt de la chimio
  - Haemophilus influenzae type B : taux protecteurs persistants chez l'adulte, pas de vaccination
  - Méningocoque C : jusqu'à 24 ans, 3 mois après fin de CT : 1 dose de vaccin conjugué
  - Grippe : 1 dose annuelle +/- 1 dose supplémentaire à 1 mois d'intervalle si poursuite de la chimiothérapie.
  - Hépatite B : en cours de chimio, vérif tx d'AC à 4 sem + Rappel 6 mois après fin chimio chez personnes à risque

## Recommandations Pneumocoque HCSP(2)

- Vaccination fortement recommandée pour « tous les patients atteints d'hémopathie maligne »
- Pendant chimio
  - 1 dose de PCV13 puis 2 mois après, 1 dose de PPV 23
- 3 mois après arrêt chimio 1 dose de rappel

# Recommandations IDSA 2013

- Vaccination fortement recommandée pour **tous sauf**
  - Utilisation d'anticorps monoclonal induisant déplétion B
  - Chimio intensives
- 1 dose PCV13 suivie 2 mois après d'1 dose de PPV23
- Donc exclusion des LA et grand nombre de pathologies lymphoïdes

# Conclusion

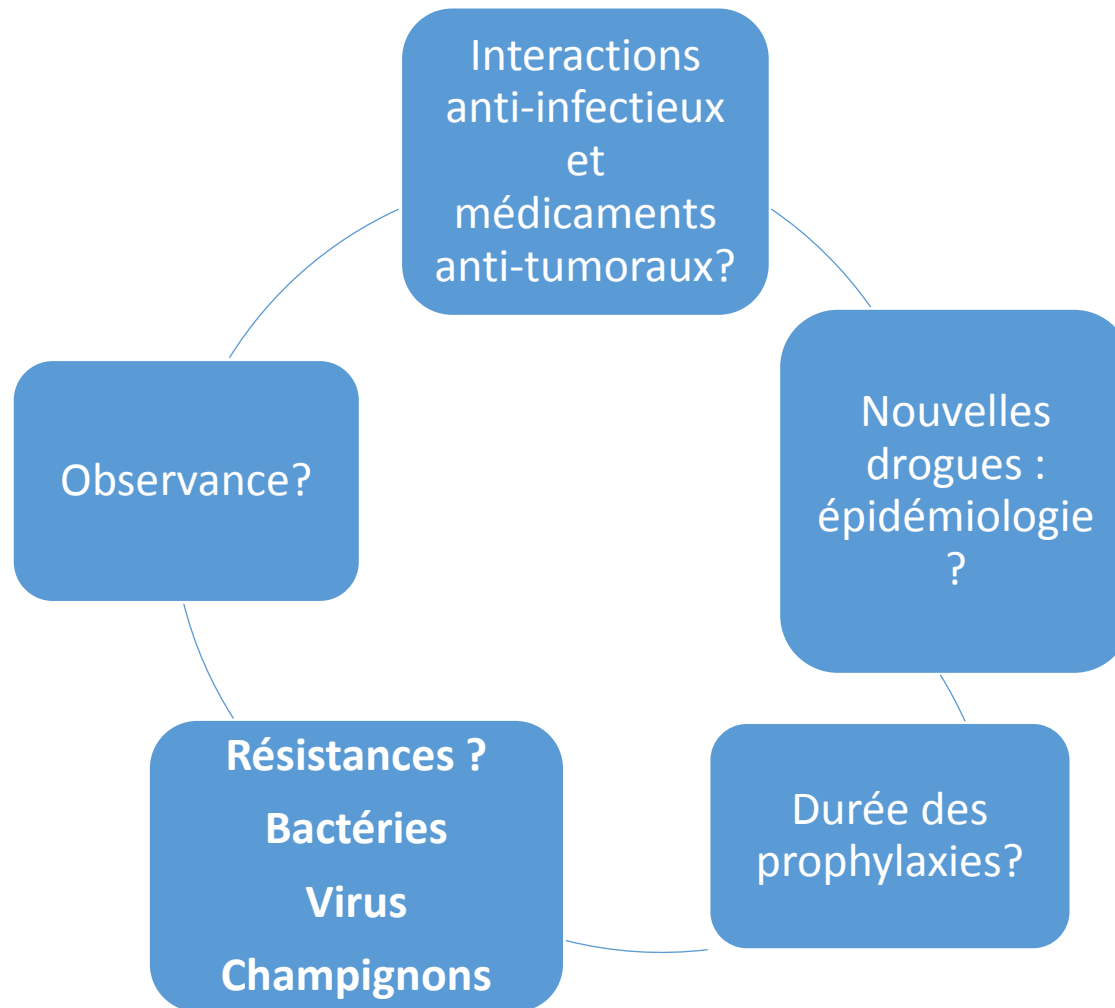
# Moyens diagnostics?

- Démarche différente/neutropéniques profondes et prolongées
- Patients ambulatoires
- Valeurs des tests / antigénémie, PCR?
- Scanner moins précoce, images moins spécifiques
  
- Probable retard diagnostic
- Sous déclaration des cas

# Nouvelles thérapeutiques

- Nouveaux anticorps : obinutuzumab, daratumumab, inotuzumab, nivolumab, blinotumomab...
- Nouveaux inhibiteurs : **idelalisib**, ibrutinib...
- Associations fréquentes +/- corticothérapie
- Surveillance épidémiologique
- Outils diagnostiques

# Réflexions....Questions





EJ. Ariza-Heredia, Clin Lymph, Myel Leuk, 2014

MERCI!