



**CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE REIMS**



**UNIVERSITE DE REIMS  
CHAMPAGNE-ARDENNE**

---

# **risques infectieux des hémopathies lymphoïdes**

---

**Alain DELMER**  
Hématologie Clinique  
Hôpital Robert Debré

**Association des Internes en Hématologie (AIH)**  
**Strasbourg - 5 octobre 2008**

## déficits immunitaires secondaires (*déficits de l'immunité humorale*)

---

- **syndromes lymphoprolifératifs chroniques**
  - leucémie lymphoïde chronique (LLC)
  - SLPC apparentés
- **lymphomes non Hodgkiniens**
- **myélome multiple**
- **syndrome de malabsorption**
- **malnutrition (enfants)**
- **fuites protéiques**
  - digestives (entéropathies exsudatives)
  - rénales (syndrome néphrotique)
  - cutanées (brûlures étendues)

# hémopathies lymphoïdes et déficit immunitaire

---

- **maladie de Hodgkin**
  - déficit immunitaire cellulaire (d'autant plus marqué que stade avancé)
  - défaut hypersensibilité retardée
  - altération réponse vaccinale (vaccination anti-pneumococcique)
- **lymphomes B à petites cellules**
  - hypogammaglobulinémie
- **lymphomes T (associés à HTLV1 ou non)**
  - déficit de l'immunité cellulaire
- **leucémie à tricholeucocytes (monocytopénie)**
  - infections à germes intracellulaires (légiennellose, tuberculose)
- **myélome**
  - hypogammaglobulinémie

# leucémie lymphoïde chronique (LLC) / déficit immunitaire

---

- **hypogammaglobulinémie** (pas de différence entre VH muté et non muté)
- **inhibition de la prolifération B**
- **déficit immunitaire cellulaire**
  - anomalies fonctionnelles des lymphocytes T
  - défaut de coopération B et T
  - altérations des cellules NK, de la cytotoxicité anticorps-dépendante, de l'hypersensibilité retardée, ...
- **neutropénie**
- **anomalies fonctionnelles des neutrophiles (phagocytose, bactéricidie, chimiotactisme)**
- **altérations de la voie du complément**

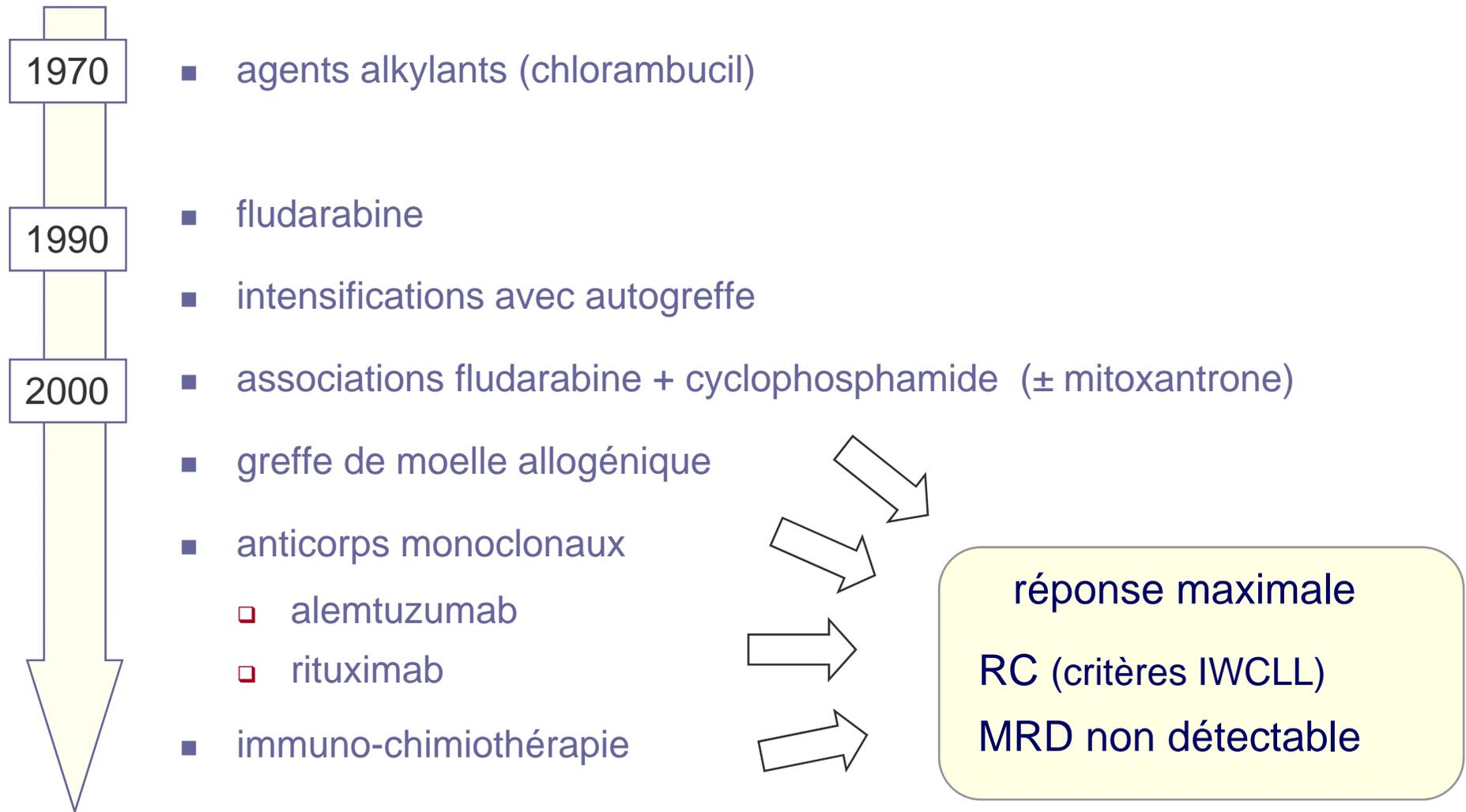
## LLC / hypogammaglobulinémie

---

- **très fréquente** (30 à 67% dans les « vieilles séries »)
- **environ 10-15% des patients au diagnostic**
- **se majore avec le temps indépendamment de la nécessité ou non de mise en route d'un traitement spécifique**
- **suivi régulier du taux de gammaglobulines (x 1 fois/an pour les stades A non traités)**
  
- **pas de récupération après traitement efficace (≠ myélome)**

# LLC / approche thérapeutique / évolution

---



## LLC / évolution des traitements de première ligne

type d'approche	exemple	réponse globale	réponse complète	MRD négative	durée rémission
agents alkylants	CLB	40-60%	< 10%	non attendue	1 à 2 ans
analogues des purines	fludarabine	60-80%	10-20%	rare (< 15%)	1.5 à 3 ans
analogues + alkylants	FC	80-90%	25-35%	quelques (15-25%)	3 à 4 ans
analogues + alkylants + anticorps	FCR	95%	70%	majorité (> 50%)	> 4 ans

from Tam & Keating, Best Pract Res Clin Haematol 2007

## LLC / type de traitement et spectre des complications infectieuses

---

agents alkylants en monothérapie ( $\pm$  corticoïdes)

bactéries pathogènes communes :  
*streptococcus*, *staphylococcus sp*,  
entérobactéries

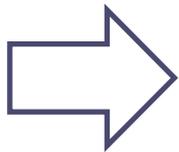
analogues des purines  
(fludarabine)

*candida*, *aspergillus*, virus de type herpes,  
*pneumocystis jiroveci*

## analogues des purines / risques infectieux

---

- lymphopénie CD4 durable (1 à 2 ans après la fin du traitement)
- complications bactériennes usuelles + infections opportunistes : *listeria*, mycobactéries, *nocardia*, *candida*, *aspergillus*, *pneumocystis jiroveci*, *cryptococcus* et virus herpes (CMV, HSV et VZV)
- principal facteur de risque : nombre de traitements antérieurs



**traitement prophylactique des infections  
herpétiques (aciclovir ou valaciclovir )  
et de la pneumocystose (cotrimoxazole)**

## prophylaxie anti-infectieuse inutile ? (fludarabine ± C en 1<sup>ère</sup> ligne)

essai CLL4 GCLLSG (F vs FC) / 346 pts évaluables pour complications infectieuses

	total	FC (n = 173)	FC (n = 173)
épisodes infectieux	196	88	108
Nb pts avec épisode infectieux	126	57 (32.9%)	69 (39.9%)
Nb épisode infectieux/patient		0.51 (1-5)	0.62 (0-4)
Nb infections sévères	29	15 (8.7%)	14 (8.1%)

- G-CSF peu utilisé (1.7% bras F et 7.5% bras FC)
- pas de prophylaxie par cotrimoxazole ni prophylaxie antivirale
- pas d'épisode d'infection à *pneumocystis jiroveci* (pendant la période de traitement)
- faible incidence des infections virales : *herpes* 11 cas et *zona* 5 cas

## prophylaxie anti HSV-VZV / traitement par analogues des purines

---

antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumors : guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) and the German Society for Hematology and Oncology (DGHO)

- **prophylaxie par aciclovir / valaciclovir recommandée :**
  - **traitement 2<sup>nd</sup>e ligne**
  - **corticothérapie**
  - **CD4 < 50/ $\mu$ l**
  - **âge > 65 ans**
  - **neutropénie grade 3-4 prolongée**

## LLC / type de traitement et spectre des complications infectieuses

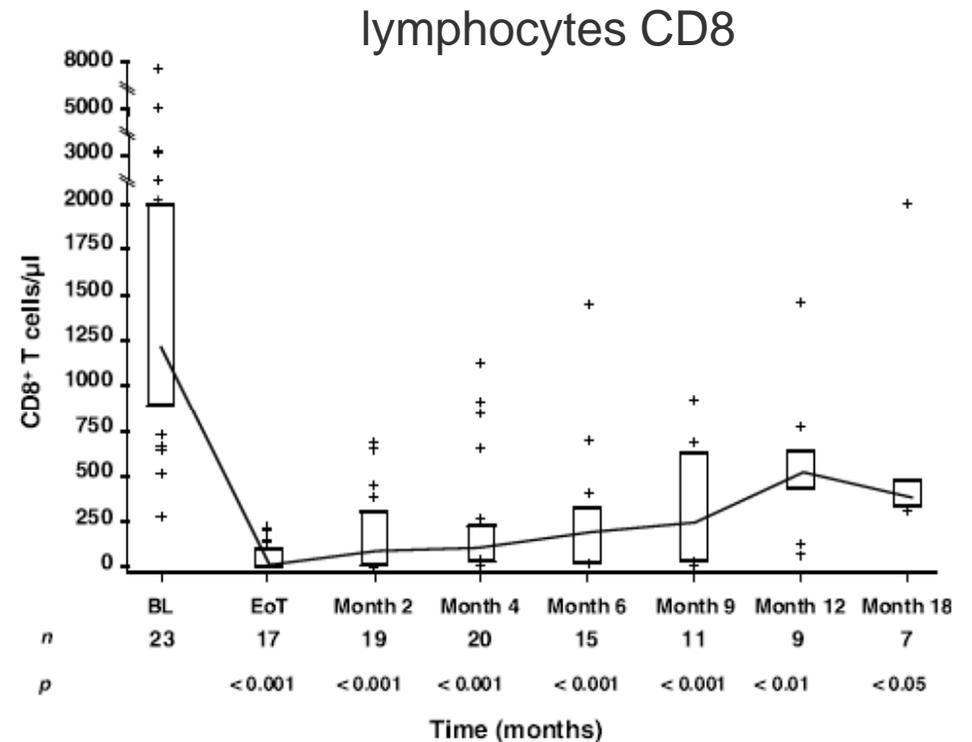
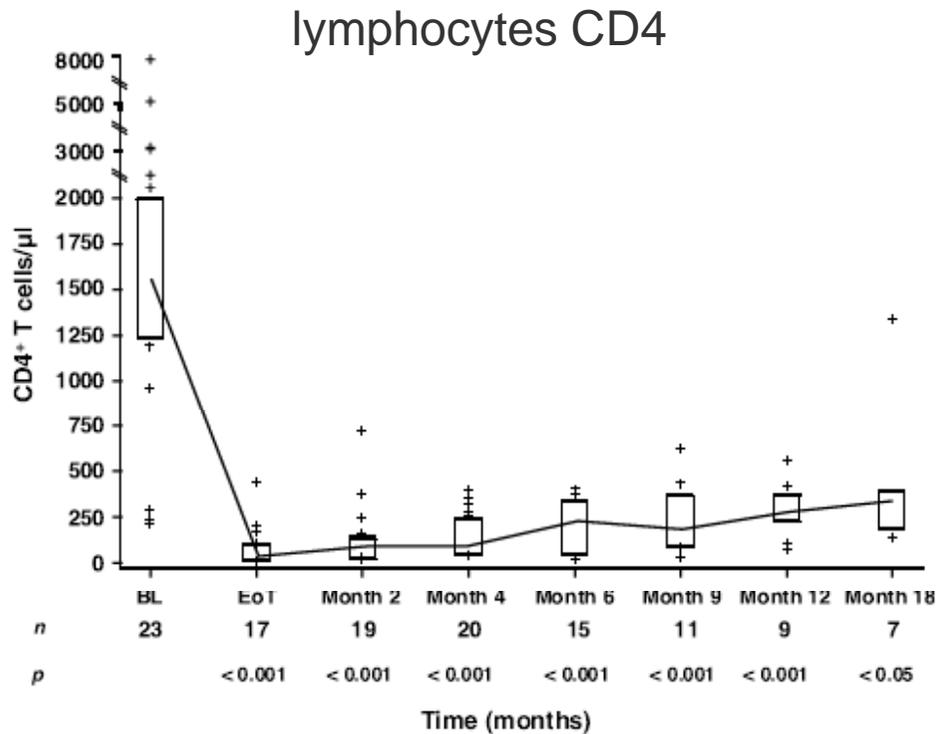
---

agents alkylants en monothérapie ( $\pm$ corticoïdes)	bactéries pathogènes communes : <i>streptococcus, staphylococcus sp,</i> entérobactéries
analogues des purines (fludarabine)	<i>candida, aspergillus,</i> virus de type herpes, <i>pneumocystis jiroveci</i>
anticorps monoclonaux	
rituximab (Mabthéra*)	pas de modification apparente du spectre des infections
alemtuzumab (Mabcampath*)	virus de type herpes incluant le <i>cytomégalovirus, candida, aspergillus,</i> <i>pneumocystis jiroveci</i>

## LLC réfractaires / campath / infections de grade 3/4 (28% des pts)

type d'infection	agent infectieux	nombre de cas (n = 149)	
		N	%
pneumonie	<b>total</b>	<b>23</b>	<b>15.4</b>
	bactérienne	8	5.4
	pneumocystis	5	3.4
	champignon	4	2.7
	interstitielle	2	1.3
	autre	5	3.4
bactériémie	<b>total</b>	<b>15</b>	<b>10.1</b>
	infection KT	8	5.4
	sepsis	7	4.7
virus herpes	<b>total</b>	<b>7</b>	<b>4.7</b>
	infection CMV	4	2.7
	herpes simplex	1	0.7
	varicelle zona	2	1.3

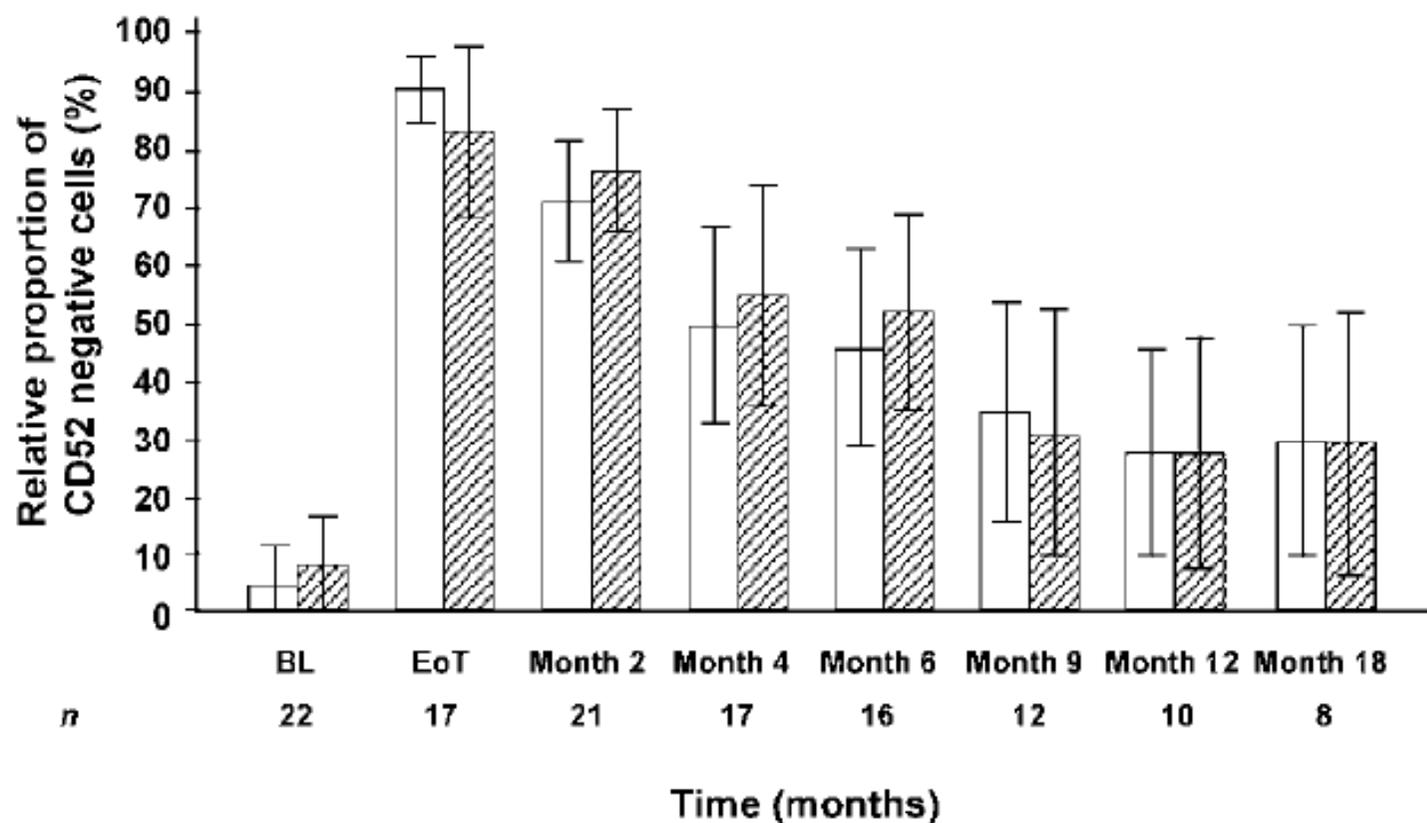
# LLC / alemtuzumab / déplétion lymphoïde durable



même cinétique pour : les cellules T-NK CD3(-) CD56(+) et CD3(+) CD56(+)  
 les lymphocytes B CD19(+) CD5(-)

## LLC / alemtuzumab / émergence de CD4 et CD8 n'exprimant pas CD52

**Figure 6** CD52<sup>-</sup> cells expressed as a percentage of all CD4 (□) and all CD8 (▨) T cells in the blood of B-CLL patients following alemtuzumab treatment.



## LLC / alemtuzumab / stratégies thérapeutiques

---

- **monothérapie**
  - LLC réfractaires, délétion 17p
  - 1<sup>ère</sup> ligne (AMM)
- **consolidation après chimiothérapie (fluda ± C ± ritux)**
- **association avec chimiothérapie : fluda + campath ± C**
- **entretien**

*dose et périodicité des injections différentes selon le type d'utilisation  
(et variables d'une étude à l'autre)*

## LLC / traitement par alemtuzumab / réactivation du CMV

---

- fréquence variable d'une étude à l'autre : 20 à 50%
- réactivation CMV asymptomatique *versus* infection à CMV
- pic de survenue entre les 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> semaine de traitement
- détection : antigénémie (PP65) ou PCR (plus sensible et plus appropriée si leucopénie sévère)

## LLC / 1<sup>ère</sup> ligne / alemtuzumab *versus* chlorambucil (CAM307 study)

- 297 patients inclus
- **Chlorambucil** 40 mg/m<sup>2</sup> x 1 fois toutes les 4 semaines up to 12 mois
- **Mabcampath** 30 mg IV x 3/semaine up to 12 semaines  
prophylaxie Bactrim et famciclovir

	alemtuzumab	chlorambucil
ORR	83%	55%
CR	24%	2%
PFS	14.6	11.7
TFS	23.3 mo	14.7 mo

- **réactivation CMV et infections CMV**
  - Mabcampath : 68/147 (46.3%) et 16/147 (11%)
  - Chlorambucil : 5/147 (3.4%) et 0/147 (0%)
- incidence plus élevée de neutropénie (42% vs 23%)

## LLC / traitement par alemtuzumab / surveillance du CMV

---

- **recommandations publiées non consensuelles à ce jour**
- **monitoring régulier du CMV** (hebdomadaire, bi-mensuel) **ou pas de monitoring systématique ?**
- **PCR plutôt que antigénémie ?**
- **interruption du traitement ?**
- **traitement préemptif (ganciclovir, valganciclovir) si patients asymptomatiques ?** (négativisation spontanée possible même si traitement par campath poursuivi)

## alemtuzumab / prévention réactivation du CMV / valganciclovir

---

- étude randomisée valaciclovir 500 mg *versus* valganciclovir 900 mg
- traitement par alemtuzumab seul (5 pts) + ritux (2 pts) ou chimio (33 pts)
- LLC (27 pts) ou autres hémopathies (13 pts) [T-PLL, T-NHL, LGL : 8 pts]
- alemtuzumab : 1, 3 ou 12 doses par mois
- antigénémie CMV (PP65) toutes les 2 semaines

	valaciclovir (n = 20)	valganciclovir (n = 20)	
réactivation CMV	7* (IC 14-56%)	0 (IC 0-13%)	p = 0.004

\* fièvre 6/7 pts

*rapport coût / bénéfice utilisation du valganciclovir ?*

## LLC / traitement par alemtuzumab / CMV / traitement préemptif ?

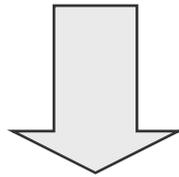
---

Finally, due to lack of evidence it is currently unclear whether asymptomatic CMV low positivity detected by a sensitive assay in these patients necessarily warrants alemtuzumab interruption and preemptive anti-CMV treatment or whether watchful waiting with repeated CMV measurements could be sufficient; or whether weekly CMV surveillance is actually necessary at all.

## LLC / consolidation alemtuzumab après F + rituximab / toxicité

---

- alemtuzumab 30 mg x 3/semaine pendant 6 semaines
- patients en PR ou CR après fludarabine + rituximab (FR)
- intervalle libre 4 mois



- 26% de toxicité inacceptable chez les patients en PR
- 47% de toxicité inacceptable chez les patients en RC

# lymphoproliférations et SAM associé à EBV après alemtuzumab

---

- **syndrome d'activation macrophagique associé à EBV**
  - lymphomes T réfractaires / alemtuzumab IV 30 mg x 3/semaine
  - 14 patients / réactivation CMV : 6, aspergillose : 2 et SAM EBV : 2

*Enblad et al, Blood 2004, 103: 2920-4*

- **lymphoproliférations EBV**
  - lymphomes T 1<sup>ère</sup> ligne / CHOP14 + Campath 30 mg x 3/cycle
  - 3 patients (sur 20 inclus) : lymphome extraganglionnaire EBV associé apparu quelques semaines après fin du traitement

*Kluin-Nelemans et al, Blood 2008, 112 : 1039-41*

# déficits immunitaires secondaires et immunoglobulines intraveineuses

---

## recommandations de bon usage des IgIV - CEDIT (AP-HP)

Il a été démontré que l'utilisation des immunoglobulines par voie intraveineuse pouvait diminuer de façon significative la fréquence des accidents infectieux graves chez des patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique** et de **myélomes** (1, 2).

### CEDIT : Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques

---

(1) Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N. Engl. J. Med* 1988, 319(14): 902-7

(2) Chapel HM, Lee M, Hargreaves R et al. 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): 1059-63

# déficits immunitaires secondaires et immunoglobulines intraveineuses

---

## recommandations de bon usage des IgIV - CEDIT (AP-HP)

**Il est donc légitime de proposer un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) substitutives (200 à 400 mg/kg/injection toutes les trois semaines) chez des patients atteints de ce type d'hémopathies malignes chroniques lorsqu'il existe une baisse importante de la concentration des immunoglobulines polyclonales (IgG polyclonales inférieures à 5 g/l) et/ou que plusieurs accidents infectieux graves ayant nécessité des cures d'antibiotiques aient été observés.**

## LLC / prévention des infections par les IgIV

---

- étude multicentrique randomisée en double aveugle
- 84 pts à “risque infectieux élevé”
  - taux d'IgG  $\leq$  50% de la limite inf<sup>re</sup> de la normale *et/ou*
  - antécédent d'une ou plusieurs infections sévères
- IgIV 400 mg/kg toutes les 3 semaines *versus* placebo pendant 1 an
- **réduction de l'incidence des épisodes infectieux bactériens pendant la durée de l'étude** (mais pas de réduction des épisodes viraux ou fongiques)

	IgIV (n = 41)	placebo (n = 40)	
cohorte entière	23	42	<i>p = 0.01</i>
pts ayant reçu un an de traitement (n = 57)	14 (28 pts)	36 (29 pts)	<i>p = 0.001</i>

# LLC / prévention des infections par les IgIV

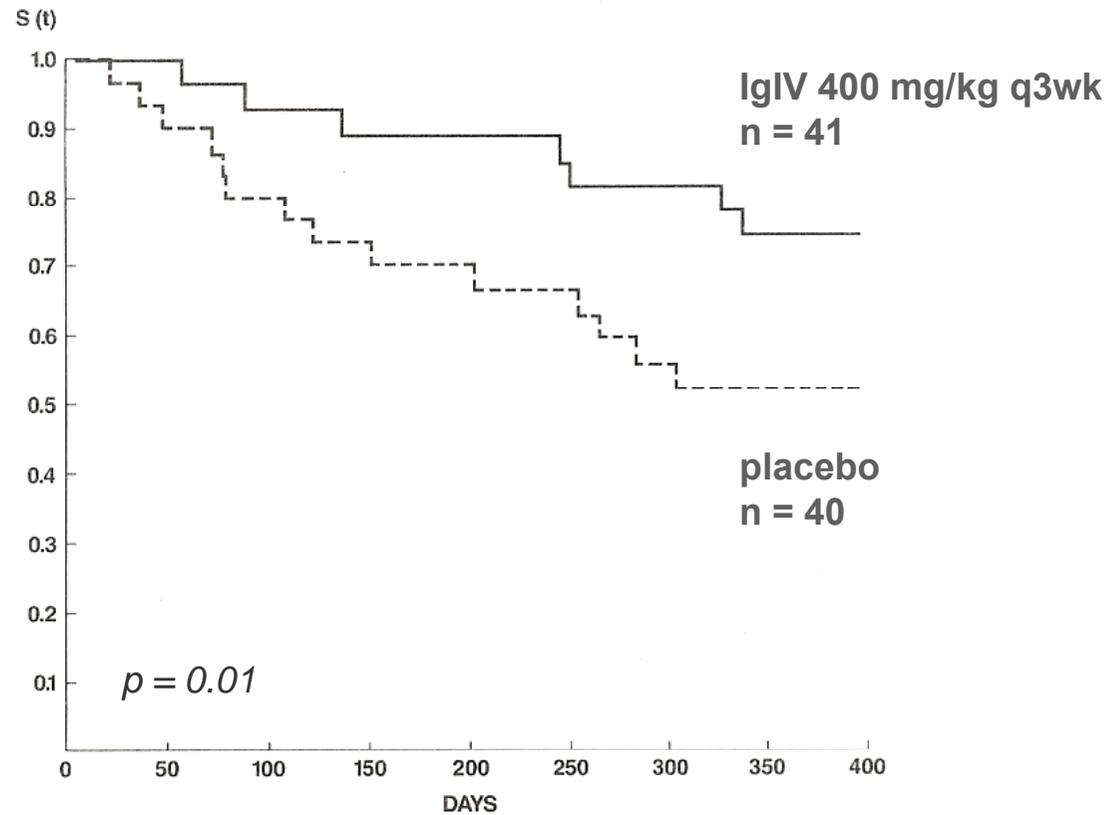


Figure 1. Probability of Remaining Free of Serious Bacterial Infection after Entering the Study.

Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in CLL, *N Engl J Med* 1988, 319 : 902-8

## LLC / prévention des infections par les IgIV / études disponibles

référence	Nbre pts	pts de stade avancé	type d'étude	dose IgIV	Durée (mo)	taux infections pdt IgIV
Cooperative Group	81	32 (40%)	randomisée double aveugle	400 mg/kg/21 jrs	12	diminué
Jurlander et al.	15	8 (53%)	pilote	10 g/28 jrs	12	diminué
Chapel et al.	34	15 (44%)	randomisée, double aveugle	250 mg/kg vs 500 mg/kg/28 jrs	12	diminué
Sklenar et al.	31	2 (6%)	dose finding	100 à 800 mg/kg ts les 21 jrs	4.5	diminué
Griffiths et al.	10	3 (30%)	randomisée double aveugle	400 mg/kg/21 jrs	12	diminué
Boughton et al.	42	15 (36%)	Randomisée	18 g/21 jrs	12	diminué
Molica et al.	30	25 (83%)	randomisée cross over	300 mg/kg/28 jrs	6 ou 12	diminué

from Molica et al, *Haematologica* 1996, 81 : 121-6

## myélome multiple / amélioration du pronostic

---

- **augmentation de l'espérance de vie des patients grâce à l'apparition de nouveaux agents :**
  - ❑ thalidomide
  - ❑ bortezomib (Velcade\*)
  - ❑ lenalidomide (Revlimid\*)
- **utilisés de façon séquentielle ou concomitante**
- **melphalan haute dose + autogreffe chez les sujets jeunes (< 65 ans)**
- **melphalan + prednisone (MP) : le standard depuis plus de 30 ans détrôné par MP + thalidomide (MPT) pour les plus de 65 ans**

## myélome multiple / déficit immunitaire humoral

---

- hypogammaglobulinémie bien visualisée sur l'EPP dans les MM à chaînes légères et les myélomes IgA (pic en  $\beta$ )
- répression de la synthèse des immunoglobulines normales
- déficit de l'immunité non restreint au seul déficit humoral
- sensibilité particulière aux bactéries encapsulées
  
- correction (partielle) possible après traitement efficace

## myélome multiple / prévention des infections par les IgIV

---

- étude multicentrique randomisée en double aveugle
- 82 pts avec un myélome stable (plateau)
- IgIV 400 mg/kg tous les mois *versus* placebo pendant 1 an

	IgIV (n = 41)	placebo (n = 41)	
infections sévères (total 57 dont bactériennes 44)	19	38	<i>p</i> = 0.019
septicémie / pneumopathie	0	10	<i>p</i> = 0.002

- ▶ patients sans traitement ( n = 31) : 1 seule infection sévère bras IgIV (*versus* 9, *p* = 0.01)
- ▶ patients sous chimiothérapie (n = 11) : 2 infections sévères bras IgIV (*versus* 8, NS)

## autres hémopathies lymphoïdes / hypogammaglobulinémie

---

- **lymphomes folliculaires et lymphome de la zone marginale**
  - principalement observée après traitement
  - risque des traitements d'entretien prolongé par rituximab ?
- **lymphomes B à grandes cellules**
  - hypogammaglobulinémie plus marquée après chimiothérapie et autogreffe depuis l'utilisation du rituximab

## autres hémopathies lymphoïdes / hypogammaglobulinémie

---

- **lymphomes folliculaires et lymphome de la zone marginale**
  - principalement observée après traitement
  - risque des traitements d'entretien prolongé par rituximab ?
- **lymphomes B à grandes cellules**
  - hypogammaglobulinémie plus marquée après chimiothérapie et autogreffe depuis l'utilisation du rituximab
- **surveillance périodique du taux de gammaglobulines fortement recommandée**
- **Hypogammaglobulinémie et lymphome (B à grandes cellules) : déficit secondaire ou primitif ?**  
(incidence plus élevée des lymphomes chez les patients atteints de DICV)

# déficits immunitaires secondaires et immunoglobulines intraveineuses

---

## recommandations de bon usage des IgIV - CEDIT (AP-HP)

Il a été démontré que l'utilisation des immunoglobulines par voie intraveineuse pouvait diminuer de façon significative la fréquence des accidents infectieux graves chez des patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique** et de **myélomes** (1, 2).

L'utilisation d'**anticorps monoclonaux** déplétant de façon durable les lymphocytes B, dans le traitement de **lymphomes**, de **maladies auto-immunes** et de **syndrome lymphoprolifératif après transplantation** peut provoquer dans quelques cas (avec antécédents de lourds traitements immunosuppresseurs) des accidents infectieux. Lorsque ces conditions sont réunies, l'emploi des IgIV est recommandable.

*mise à jour mars 2006*

---

(1) Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N. Engl. J. Med* 1988, 319(14): 902-7

(2) Chapel HM, Lee M, Hargreaves R et al. 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): 1059-63

## déficits immunitaires secondaires

---

- surveillance du taux de gammaglobulines chez les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes
- traitements spécifiques plus efficaces mais ne corrigeant pas l'hypogammaglobulinémie (et majorant souvent le déficit immunitaire : lymphopénie CD4, neutropénie, ...)
- **supplémentation en immunoglobulines si hypogammaglobulinémie et complications infectieuses (nbre de cures d'ATB/an)**
- quel taux cible d'IgG ? 4, 6 ou 8 grammes ?
- immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées ?