



Article scientifique

Article

2023

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Hypogammaglobulinémie et déficits immunitaires dans le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique

Matthes, Thomas; Jandus, Peter

How to cite

MATTHES, Thomas, JANDUS, Peter. Hypogammaglobulinémie et déficits immunitaires dans le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique. In: Revue médicale suisse, 2023, vol. 19, n° 821, p. 668–673. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.821.668

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:179779>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2023.19.821.668](https://doi.org/10.53738/REVMED.2023.19.821.668)

Hypogammaglobulinémie et déficits immunitaires dans le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique

Pr THOMAS MATTHES^a et Dr PETER JANDUS^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 668-73 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.821.668

Les infections sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les maladies lymphoprolifératives malignes telles que le myélome multiple (MM) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Les causes des infections sont souvent multifactorielles et peuvent être secondaires à des facteurs liés à la maladie ou au traitement. Les nouvelles thérapies ont permis d'améliorer le taux de survie des maladies lymphoprolifératives malignes, ce qui a entraîné une augmentation de l'incidence des déficits immunitaires secondaires (DIS) dans ces maladies.

Hypogammaglobulinemia and immunodeficiency in multiple myeloma and chronic lymphoid leukemia

Infections are among the leading causes of morbidity and mortality in lymphoproliferative malignancies such as multiple myeloma (MM) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). The causes of infections are often multifactorial and may be due to disease- or treatment-related factors. New therapies have improved survival in lymphoproliferative malignancies, resulting in an increased incidence of secondary immune deficiencies (SID) in these diseases.

INTRODUCTION

Les déficits immunitaires primaires sont un groupe hétérogène de maladies causées par des troubles du développement et/ou du fonctionnement du système immunitaire, tandis que les déficits immunitaires secondaires (DIS) sont principalement la conséquence de différentes maladies ou d'effets secondaires de traitements. L'absence partielle ou totale d'anticorps est appelée hypo- ou agammaglobulinémie qui peut être congénitale (primaire) ou acquise au cours de la vie (secondaire) et qui peut entraîner des infections graves et récurrentes, quelle qu'en soit la cause.¹

Les patients atteints de maladies lymphoprolifératives malignes à cellules B sont particulièrement vulnérables aux infections. Cela peut être dû, d'une part aux maladies malignes elles-mêmes qui entravent la fonctionnalité du système immunitaire, ou d'autre part aux thérapies utilisées (par

exemple chimio-immunothérapie ou thérapies ciblées plus récentes). Ainsi, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple (MM) sont plus souvent associés à un déficit en anticorps que d'autres maladies hématologiques.²

Ces dernières années, des progrès ont été réalisés dans le traitement des maladies lymphoprolifératives malignes. Ainsi, les nouvelles possibilités de traitement ciblent la différenciation, la fonction et l'apoptose des cellules B. Ces nouvelles thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton et de la phosphoinositide 3-kinase (PI3Kδ), ont enrichi le traitement de la LLC et les cellules T chimériques du récepteur de l'antigène (CAR-T) qui ciblent CD19 représentent une approche révolutionnaire.³ Ces nouveaux traitements ont permis d'améliorer le taux de survie des maladies lymphoprolifératives malignes, ce qui a également conduit à une augmentation de l'incidence des infections dans les hémopathies malignes.²

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET INFECTIONS

La LLC est la leucémie la plus fréquente dans le monde occidental, avec une prévalence de 4,1 pour 100 000 personnes. Elle est plus fréquente chez les hommes (ratio = 1,7: 1) et l'âge moyen au moment du diagnostic est de 67 ans. L'évolution de la maladie est hétérogène et va de formes à évolution lente à des formes très agressives.³ Le diagnostic de la LLC repose sur 3 critères: $\geq 5000/\mu\text{l}$ lymphocytes B clonaux dans le sang périphérique; des petits lymphocytes matures sur le frottis sanguin; et un immunophénotype typique à la surface des cellules avec coexpression de CD5, CD19, CD20 et CD23, ainsi qu'une faible expression des immunoglobulines de surface (preuve de la monoclonalité des cellules de LLC).⁴

Il n'existe aucun symptôme caractéristique de la LLC. Au début, la maladie évolue généralement de manière asymptomatique, si bien qu'elle est généralement découverte par hasard lors d'un examen sanguin de routine, en raison d'une lymphocytose. L'augmentation constante des cellules tumorales peut, au cours de la maladie, entraver la formation normale du sang dans la moelle osseuse. Cela peut se manifester sous la forme d'une anémie, d'une thrombocytopénie ou d'une sensibilité accrue aux infections en raison de l'absence de lymphocytes B et T fonctionnels. Chez environ 10% des patients atteints de LLC, on observe une transformation de Richter qui conduit à des lymphomes à cellules B très agressifs (par exemple, lymphome diffus à grandes cellules B).⁵

^aService d'hématologie, Département d'oncologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService d'immunologie et allergologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14

Une hypogammaglobulinémie est diagnostiquée chez 27 à 52% des patients atteints de LLC, la prévalence pouvant atteindre 85% selon le stade de la maladie.⁶ Les infections sont la principale cause de morbidité et de mortalité et représentent 25 à 50% des décès.² Le risque d'infection est en outre encore accru par les traitements mis en place.⁷

Chimiothérapie et anti-CD20

Dans le passé, les stratégies de traitement étaient basées sur des chimiothérapies, par exemple des cytostatiques alkylants (chlorambucil ± corticostéroïdes, cyclophosphamide, bendamustine) ou des analogues des purines (fludarabine, cladribine).^{8,9} Les cytostatiques alkylants peuvent causer des dommages temporaires ou permanents à la moelle osseuse, ce qui est susceptible d'entraîner des infections bactériennes telles que des pneumonies, des infections des voies urinaires et des bactériémies, principalement causées par *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *Klebsiella pneumoniae*.^{8,9} Les analogues des purines bloquent la synthèse de l'ADN et peuvent entraîner des cytopénies et, par conséquent, des infections opportunistes (par exemple, *Cryptococcus* spp., *Pneumocystis jirovecii*, herpès simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV)). Le risque d'infection augmente en cas de mauvaise réponse au traitement, de traitements antérieurs multiples, d'âge avancé, de maladies concomitantes (par exemple, fonction rénale réduite) et/ou de stade avancé de la maladie.^{8,9}

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (par exemple, rituximab, ofatumumab et obinutuzumab) ont révolutionné le traitement de la LLC et amélioré le taux de survie des patients atteints de LLC en combinaison avec une chimiothérapie. Comme effet secondaire de la déplétion en cellules B, on a observé que l'hypogammaglobulinémie qui en résulte peut entraîner une augmentation de l'incidence des infections des voies respiratoires et des complications à long terme telles que les bronchectasies.¹⁰⁻¹²

Thérapies ciblées et risque infectieux

Ces dernières années, une série de thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTKI) et l'inhibiteur spécifique de la protéine anti-apoptotique BCL-2, ont été développées et ont largement remplacé la chimiothérapie dans le traitement initial de la LLC.¹³ Les BTKI comme l'ibrutinib et l'acalabrutinib sont très efficaces même chez les patients à faible risque ou chimioréfractaires. Le vénétoclax, un inhibiteur spécifique de BCL-2 qui déclenche l'apoptose des cellules LLC, et l'idélalisib, un inhibiteur sélectif de la PI3Kδ, élargissent l'arsenal des thérapies ciblées pour le traitement de la LLC.³ En outre, les anticorps monoclonaux anti-CD20 peuvent être combinés avec des inhibiteurs de BTK, BCL2 ou PI3Kδ. Malgré tous ces progrès, on continue à chercher de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de la LLC et les cellules CAR-T sont déjà utilisées dans le traitement des cas réfractaires.³

L'incidence des infections rapportées dans les études cliniques sur l'ibrutinib était légèrement supérieure à 50%. Les plus fréquentes étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les infections urinaires.³ Le risque d'infections fongiques était le plus élevé au cours des six premiers mois de

traitement par ibrutinib, *Aspergillus* étant le plus fréquent et impliqué, dans 61% des cas, tandis que *Cryptococcus* était responsable de 25% des infections fongiques.³ Des infections opportunistes telles que des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* ou des pneumonies virales ont été rapportées dans des études cliniques et des séries de cas.¹⁴

L'idélalisib est utilisé en association avec le rituximab pour le traitement de la LLC en rechute ou chez des patients avec une LLC à haut risque (délétion 17p, mutation TP53) qui ne sont éligibles à aucun autre traitement, ainsi qu'en monothérapie pour les lymphomes folliculaires réfractaires. Dans une étude portant sur l'idélalisib plus rituximab, des pneumonies (6%) et des neutropénies fébriles (5%) ont été rapportées. En outre, une septicémie a été observée chez 4% des patients.³ Il existe toutefois un risque légèrement accru d'infection à *Pneumocystis jirovecii*. C'est pourquoi, la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ESGICH) recommande une prophylaxie par triméthoprim-sulfaméthoxazole pendant le traitement par idélalisib ainsi que 2 à 6 mois après son arrêt.¹⁴

La cytopénie semble être le principal effet immunosuppresseur du vénétoclax. En combinaison avec le rituximab, des neutropénies ont été observées dans 60% des cas.³ Davids et coll. ont signalé la survenue d'infections chez jusqu'à 72% des patients, les infections des voies respiratoires supérieures étant les plus fréquentes chez 25% des patients, suivies des pneumonies chez 11%, des rhinopharyngites chez 10% et des infections des voies urinaires chez 10%.¹⁵ Il a également été constaté que les patients précédemment traités par la fludarabine présentaient un risque d'infection plus élevé lorsqu'ils étaient ensuite traités par le vénétoclax. L'incidence des infections opportunistes était de 3,1%. Le délai médian de survenue d'une infection opportuniste était de 4,5 mois.¹⁵

Thérapie CAR-T

Les patients qui reçoivent un traitement par cellules CAR-T sont également fortement immunodéprimés en raison d'un grand nombre de facteurs liés à la maladie et au traitement. Par conséquent, les complications liées aux infections sont fréquentes chez eux. En effet, jusqu'à un tiers des patients présentent une infection bactérienne grave dans les 30 jours suivant le traitement. Dans les études sur la perfusion de cellules CAR-T, une hypogammaglobulinémie avec des taux d'IgG < 4 g/l a été observée dans 35% des cas entre les jours 15 et 30, 27% entre les jours 31 et 60, 46% entre les jours 61 et 90 et chez 67% après 90 jours ou plus.¹⁶ Les infections virales des voies respiratoires semblent être les plus fréquentes dans la phase tardive et peuvent être graves. Les infections fongiques et la réactivation du cytomégalovirus (CMV) semblent en revanche plutôt rares.¹⁷

MYÉLOME MULTIPLE ET INFECTIONS

Le myélome multiple (MM) est un cancer du système hématopoïétique qui se développe à partir des plasmocytes de la moelle osseuse.¹⁸ Le diagnostic se fait selon les critères de l'International Myeloma Working Group.¹⁹ En 2005, l'International Staging System (ISS) a été publié qui divise les patients

atteints de MM en 3 sous-groupes pronostiques en déterminant l'albumine sérique et la bêta-2-microglobuline dans le sérum.²⁰ En 2016, cette classification a été élargie avec une évaluation supplémentaire des taux de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la présence de certaines aberrations cytogénétiques (ISS-R).²¹ L'âge moyen au moment du diagnostic est de 72 ans et deux tiers des patients ont plus de 65 ans. Les patients atteints de MM présentent souvent une insuffisance rénale, une hypercalcémie, des douleurs osseuses, des lésions squelettiques, une anémie et/ou des infections. La sensibilité aux infections dans le MM est due à une hypogammaglobulinémie, à une fonction limitée des lymphocytes, des cellules NK et des cellules dendritiques, ainsi qu'à une neutropénie provoquée par l'infiltration de la moelle osseuse.^{7,8} Le risque d'infection augmente avec le traitement stéroïdien, la neutropénie liée à la chimiothérapie, l'atteinte de la barrière muqueuse, les cathéters intravasculaires et les neuropathies d'origine médicamenteuse. D'autres facteurs de risque sont l'âge et les maladies associées, ainsi que des facteurs liés à la maladie tels qu'une diminution des performances physiques.^{8,9} L'utilisation d'opioïdes ou d'autres analgésiques en cas de douleurs osseuses peut altérer la fonction respiratoire. L'insuffisance rénale est un facteur de risque important d'infection chez les patients atteints de MM, puisqu'environ 20% d'entre eux présentent une insuffisance rénale. L'amyloïdose et les lésions organiques (par exemple, l'insuffisance cardiaque et/ou rénale) peuvent survenir au cours du MM et augmenter également le risque d'infection.^{8,9}

Ces dernières années, les progrès réalisés dans le traitement du myélome ont permis d'augmenter le taux de survie.⁸ Cependant, les infections entraînent encore le décès de 20% des patients atteints de MM.²² Le risque d'infection est plus élevé dans les 90 premiers jours suivant le diagnostic et un tiers des patients souffrent d'une infection bactérienne grave, responsable d'environ la moitié des décès prématurés.⁹

Une hypogammaglobulinémie est constatée chez 8% des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués.⁶ En cas d'hypogammaglobulinémie, les infections sont généralement causées par des bactéries encapsulées (par exemple, *Pneumococcus* spp., *H. influenzae*), tandis que les infections des muqueuses sont souvent associées à des bactéries Gram négatif (par exemple, *Escherichia coli*), *Clostridium difficile* et/ou des mycoses opportunistes. Les cytostatiques ont entraîné une augmentation des infections à *S. aureus*, fongiques et virales.^{8,9}

Traitements et risque infectieux

Les traitements cytostatiques tels que la bendamustine, le cyclophosphamide, la doxorubicine ou le melphalan sont utilisés en monothérapie ou en association avec des médicaments immunomodulateurs (IMD) et des inhibiteurs du protéasome (IP) à des doses très variables et contribuent en outre au risque accru d'infection dans le MM.^{8,9}

Immunomodulateurs

La thalidomide fait partie de la classe des IMD et est de moins en moins utilisée en monothérapie ou en association, en raison de sa toxicité (neuropathie et neutropénie) et du développement de nouveaux traitements moins toxiques.²³

Les IMD plus récents, comme le lénalidomide et le pomalidomide, entraînent une neutropénie qui augmente le risque d'infection.^{24,25} Après la progression de la maladie, les infections sont la deuxième cause de décès chez les patients atteints de MM et traités par pomalidomide.²⁴ Le lénalidomide a un effet costimulant plus important sur les cellules CD4+ et CD8+ que la thalidomide, et la neutropénie induite par le lénalidomide, qui est la plus sévère lors des premiers cycles de traitement, diminue avec le temps.²⁵

Inhibiteurs du protéasome

Avec le bortézomib, un IP, les infections sont fréquentes et augmentent en association avec d'autres traitements en raison de l'apparition de neutropénies. Les infections virales (infections à HSV et VZV), fongiques et bactériennes ainsi que la réactivation de la tuberculose ont été décrites comme résultant d'une altération de la fonction des cellules T.^{8,9,26} Une analyse multivariée a montré que l'âge, les antécédents de tabagisme, le diabète, l'administration d'antibiotiques dans les 60 jours précédant le traitement et un profil cytogénétique à haut risque étaient associés à un risque accru d'infections bactériennes.²⁷

Les études menées avec l'IP carfilzomib ont révélé des taux d'incidence des infections respiratoires compris entre 10 et 18,8%, la pneumonie étant l'effet secondaire non hématologique le plus fréquent et le plus grave du carfilzomib.²⁸

L'IP ixazomib s'administre en combinaison avec d'autres thérapies. Dans les études, l'incidence des neutropénies et des infections graves était similaire à celle du groupe témoin sans ixazomib.²⁹ Le risque réel d'infections liées à l'ixazomib chez les patients atteints de MM reste inconnu.

Anticorps monoclonaux

Sous daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38, les infections sont fréquentes et augmentent en association avec d'autres traitements en raison de la survenue de neutropénies.³⁰ Dans les études sur les complications infectieuses après administration de daratumumab dans le MM avancé, en monothérapie ou en association avec d'autres traitements, des infections (bactériennes, virales, fongiques et parasitaires) ont été rapportées dans une proportion allant jusqu'à 39%, dont certaines ont été fatales.³¹

L'élotuzumab, un anticorps monoclonal anti-SLAMF7 qui reconnaît la molécule de signalisation F7 pour l'activation des lymphocytes, s'administre en association avec d'autres agents. Les infections semblent être plus fréquentes dans le groupe élotuzumab; cependant, le risque réel d'infections liées à l'élotuzumab chez les patients atteints de MM reste inconnu. Toutefois, dans les études, le taux d'infections virales par le VZV était plus élevé dans le groupe élotuzumab que dans les groupes témoins.³²

Inhibiteur de l'histone désacétylase

Le panobinostat, un inhibiteur de l'histone désacétylase, est administré en combinaison avec d'autres agents. Actuellement, le risque réel d'infections liées au panobinostat chez les patients atteints de MM est inconnu.³³

QUELS TESTS LORS DE L'ÉVALUATION DU RISQUE D'INFECTION ET COMMENT TRAITER?

Lors de l'évaluation d'un patient, les informations cliniques et radiologiques doivent être évaluées en même temps que les paramètres de laboratoire. Un enregistrement détaillé de toutes les informations pertinentes, notamment des traitements déjà effectués, sert de base aux décisions futures en matière de traitement et permet de comparer les observations et les résultats avec la situation initiale. Les **tableaux 1** et **2** donnent un aperçu des maladies et thérapies pouvant entraîner une hypogammaglobulinémie. Un scanner thoracique peut être utile pour déterminer s'il y a des bronchectasies ou des signes de pneumopathie interstitielle. Les examens de laboratoire doivent comprendre une formule sanguine complète, des analyses rénales et hépatiques, un dosage des taux d'IgG, IgA et IgM, ainsi qu'une mesure des anticorps spécifiques contre le tétanos et le pneumocoque, avec une évaluation des réactions au vaccin après 3 à 4 semaines. D'autres anticorps spécifiques peuvent également être choisis. L'objectif est d'évaluer à la fois la quantité (titre d'IgG) et la qualité (réponse aux vaccins conjugués et non conjugués) de l'immunité humorale. En outre, une mesure quantitative par cytométrie de flux des lymphocytes T et B ainsi que des cellules NK doit être effectuée afin de déterminer si le nombre de lymphocytes B est normal et s'il existe des signes d'anomalies des lymphocytes T ou NK.

Une prophylaxie antibactérienne et antivirale est recommandée chez les patients présentant des infections récurrentes et/ou à très haut risque (par exemple, prophylaxie de *Pneumocystis jirovecii* ou du HSV et du VZV).

Les produits à base d'immunoglobulines contiennent des anticorps IgG provenant d'un pool de plasma de 10000 à 60000 donneurs de sang. Les préparations d'IgG humaines reflètent les contacts avec l'agent pathogène ou les réponses vaccinales et l'immunité des donneurs de plasma. La substitution d'IgG peut se faire par voie intraveineuse (IVIg) ou sous-cutanée (SCIg).³⁴

Ainsi, en Suisse, les produits contenant des IgG sont indiqués chez les patients atteints de DIS dans les situations suivantes: en cas d'infections graves ou récidivantes, en cas de traitement antimicrobien inefficace et soit une augmentation insuffisante avérée des anticorps vaccinaux spécifiques (absence d'une augmentation d'au moins 2 fois du titre des anticorps IgG contre les vaccins antipneumococciques polysaccharidiques et polypeptidiques), soit un taux sérique d'IgG < 4 g/l.³⁵ Dans l'UE, les recommandations sont similaires.³⁶ Un essai de substitution des IgG sur 12 mois doit être envisagé si les tests montrent une réponse vaccinale IgG insuffisante et si des infections bactériennes surviennent malgré une prophylaxie antibiotique. Les infections, le nombre de neutrophiles et le taux d'IgG doivent être contrôlés régulièrement. Après 6 mois, la dose d'immunoglobulines doit être revue et adaptée individuellement au patient en fonction de la fréquence des infections.³⁷ Une valeur cible d'IgG de 6 à 8 g/l, suivie d'un ajustement à la «valeur biologique cible» qui maintient le patient à l'abri des infections, est recommandée dans les directives relatives aux déficits immunitaires primaires et constitue un point de départ approprié lorsqu'une substitution d'IgG a été initiée en cas d'hypogammaglobulinémie

TABLEAU 1	Maladies malignes fréquentes avec hypogammaglobulinémies secondaires
Maladies lymphoprolifératives à cellules B et autres maladies hématologiques	
Leucémie lymphoïde chronique	
Lymphome B	
Myélome	
• Myélome multiple • Myélome multiple indolent • Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	
Autres maladies hématologiques	
• Leucémie (leucémie myéloïde aiguë et leucémie myéloïde chronique) • Syndrome myélodysplasique macroglobulinémie de Waldenström • Tumeurs solides avec amyloïdose et leur traitement	

(Adapté de réf.¹).

TABLEAU 2	Thérapies fréquentes avec hypogammaglobulinémies secondaires
Médicaments	
• Corticostéroïdes • Inhibiteurs du protéasome (p. ex. bortézomib) • Mycophénolate • Agents alkylants (p. ex. cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan) • Analogues de la purine (p. ex. fludarabine, azathioprine) • Méthotrexate • Inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. imatinib, dasatinib, ibrutinib, idélalisib) • Atacicept • Sulfasalazine • Sels d'or • D-pénicillamine • Chlorpromazine • Clozapine • Médicaments antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, valproate de sodium, lamotrigine)	
Anticorps monoclonaux	
• Anti-CD19 (p. ex. blinatumomab) • Anti-CD20 (p. ex. rituximab, ocrélizumab, ofatumumab, obinutuzumab) • Anti-CD22 (p. ex. épratuzumab) • Anti-CD38 (p. ex. daratumumab, isatuximab) • Anti-CD52 (p. ex. alemtuzumab) • Anti-BAFF (p. ex. bélimumab)	
Thérapies cellulaires	
• Transplantation de cellules souches hématopoïétiques • Lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T)	
Élimination des anticorps	
• Plasmaphérèse • Immunoabsorption • Anti-FcRn (p. ex. rozanolixizumab)	

(Adapté selon réf.¹).

secondaire avec infections.³⁸ Toutefois, des concentrations cibles de 4 ou 5 g/l (limites fréquemment citées dans les transplantations d'organes solides et les hémopathies malignes), 7 g/l (limite inférieure de la norme pour les taux d'IgG chez les adultes en bonne santé) ou 10 g/l chez les patients atteints de bronchectasie associée ou de maladie pulmonaire chronique sont des alternatives raisonnables à envisager.³⁸

CONCLUSION

Les infections sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans le MM et la LLC. La pathogenèse est multifac-

torielle, y compris les facteurs liés à la maladie et au traitement qui entraînent des déficits immunitaires secondaires. En raison de la disponibilité de nouvelles thérapies, le taux de survie des patients atteints de LLC et de MM s'est amélioré, ce qui a à son tour augmenté l'incidence des déficits immunitaires secondaires dans ces maladies. Les traitements antérieurs et les thérapies combinées augmentent généralement le risque d'infections. Par conséquent, chez les patients atteints de MM ou de LLC présentant des infections bactériennes récurrentes ou graves, il convient d'envisager une substitution d'IgG après une évaluation minutieuse et sur la base de critères définis, notamment l'échec documenté de la production d'anticorps.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les infections sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le myélome multiple (MM) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- Les nouvelles thérapies ont amélioré le taux de survie des maladies lymphoprolifératives malignes, mais ont augmenté l'incidence des infections.
- En cas d'infections récidivantes, un bilan biologique complet incluant le statut vaccinal est nécessaire.
- Une prophylaxie antibactérienne et antivirale doit être envisagée en fonction des infections récurrentes et/ou du risque.
- En cas d'infections récurrentes avec hypogammaglobulinémie sévère, une substitution des IgG doit être envisagée.

- *Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019 Feb 8;10:33. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00033.
- Na IK, Buckland M, Agostini C, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2019 Jun;102(6):447-56. DOI: 10.1111/ejh.13223.
- *Rivera D, Ferrajoli A. Managing the Risk of Infection in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of New Therapies. *Curr Oncol Rep*. 2022 Aug;24(8):1003-14. DOI: 10.1007/s11912-022-01261-9.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1647-57. DOI: 10.1182/blood-2013-11-516229.
- Cowan J, Do TL, Desjardins S, et al. Prevalence of Hypogammaglobulinemia in Adult Invasive Pneumococcal Disease. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 1;66(4):564-9. DOI: 10.1093/cid/cix836.
- Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):844-62. DOI: 10.1038/s41375-019-0388-x.
- Friman V, Winqvist O, Blimark C, et al. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol*. 2016 Sep;34(3):121-32. DOI: 10.1002/hon.2323.
- Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Immunol*. 2021 Oct 25;12:738915. DOI: 10.3389/fimmu.2021.738915.
- Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol*. 2006 Sep;17(9):1424-7. DOI: 10.1093/annonc/mdl141.
- Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, et al. Hypogammaglobulinemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM*. 2014 Oct;107(10):821-8. DOI: 10.1093/qjmed/hcu094.
- José RJ, Hall J, Brown JS. De novo bronchiectasis in haematological malignancies: patient characteristics, risk factors and survival. *ERJ Open Res*. 2019 Oct;5(4):00166-2019. DOI: 10.1183/23120541.00166-2019.
- Shah HR, Stephens DM. Is there a role for anti-CD20 antibodies in CLL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):68-75. DOI: 10.1182/hematology.2021000234.
- Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24(Suppl.2):S53-70. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.009.
- David MS, Hallek M, Wierda W, et al. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018 Sep 15;24(18):4371-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
- Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia After Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy: Characteristics, Management, and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Feb;10(2):460-6. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.037.
- Stewart AG, Henden AS. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Aug 24;8:20499361211036773. DOI: 10.1177/20499361211036773.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1860-73. DOI: 10.1056/NEJMra041875.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- Abbasi S, Roller J, Abdallah AO, et al. Hospitalization at the end of life in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2021 Mar 31;21(1):339. DOI: 10.1186/s12885-021-08079-x.
- Vasquez J, Ruiz R, Aliaga K, et al. Cyclophosphamide, Thalidomide, and Dexamethasone as Initial Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in a Middle-Income Country: 7-Year Follow-Up. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jul;7:1199-205. DOI: 10.1200/JGO.20.00665.
- Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Aug;28(8):1573-85. DOI: 10.1038/leu.2014.60.
- Ying L, Yin Hui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46593-600. DOI: 10.18632/oncotarget.16235.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98. DOI: 10.1056/NEJMoa043445.
- Bici A, Pianko MJ, Nachar VR. Incidence and risk factors for bacterial infection using bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (Rvd) in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2023 Feb;64(2):407-14. DOI: 10.1080/10428194.2022.2138380.
- Wongsaengsak S, Kopel J, Behera TR, Chakraborty R, Ball S. Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(2):e95-7. DOI: 10.1111/bjh.16735.
- Kumar S, Moreau P, Hari P, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(4):571-82. DOI: 10.1111/bjh.14733.
- Johnsru AJ, Johnsru JJ, Susani-bar SA, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):187-9. DOI: 10.1111/bjh.15433.
- Girmeria C, Cavo M, Corso A, et al. Management of infectious risk of daratumumab therapy in multiple myeloma: A consensus-based position paper from an ad hoc Italian expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Apr;172:103623. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103623.
- Trudel S, Moreau P, Touzeau C. Update on elotuzumab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: patients' selection and perspective. *Oncotargets Ther*. 2019 Jul 18;12:5813-22. DOI:10.2147/OTT.S174640.
- Yee AJ, Raje NS. Panobinostat and Multiple Myeloma in 2018. *Oncologist*. 2018 May;23(5):516-7. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0644.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1-46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- Compendium.ch. Privigen® [En ligne]. Disponible sur: compendium.ch/product/1098406-privigen-inf-los-5-g-50ml-i-v/mpro#
- Agence européenne des médicaments

ments. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 16 décembre 2021. (Cité le 10 décembre 2022). Disponible sur: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immun

oglobulin-intravenous-administration-ivi-g-rev-6_en.pdf
37 Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. Eur J Haematol. 2021 Apr;106(4):439-49.

DOI: 10.1111/ejh.13580.
38 **Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Commit-

tees. J Allergy Clin Immunol. 2022 May;149(5):1525-60. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.01.025.

* à lire
** à lire absolument