

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2020

N°2020-161

**RISQUE INFECTIEUX ASSOCIE AU DARATUMUMAB  
EN TRAITEMENT DU MYELOME.**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
Spécialité médecine interne**

**Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2020**

**Par**

**Mathilde LACROIX**

**PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT**

**MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT  
Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU  
Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

**DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Valéry SALLE**

*À mon Maître et Président de thèse,*

**Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine Interne)

Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Je vous remercie pour votre sens clinique, votre intégrité et votre humanité, qui m'accompagneront toujours.*

*Merci également pour votre enseignement en recherche clinique sans lequel je n'aurais pas pu élaborer ce travail qui, je l'espère, vous fera honneur.*

*Merci enfin pour vos conseils avisés et votre soutien pour les projets que j'ai entrepris et j'espère pour ceux à venir.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.*

*À mon Maître et Juge,*

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.*

*Je vous remercie également d'avoir confirmé par votre pédagogie et votre enthousiasme mon intérêt pour l'infectiologie.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.*

*À mon Maître et Juge,*

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Hématologie, transfusion)

Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de ma thèse.*

*Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail et j'espère que vous y trouverez un réel intérêt.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.*

*À mon Maître et Juge,*

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Médecine interne)

*Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de ma thèse.*

*Je vous remercie pour votre patience et votre aide précieuse pour l'élaboration de ce travail.  
Merci pour votre bienveillance et merci d'avoir partagé votre savoir et votre manière de soigner que j'admire sincèrement.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.*

*À mon Directeur de thèse,*

**Monsieur le Docteur Valéry SALLE**

Praticien Hospitalier (Médecine interne)

*Merci de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger cette thèse, c'est un grand honneur pour moi.*

*Travailler avec vous a été un plaisir, merci pour votre disponibilité, votre patience et votre gentillesse. Je n'aurai de cesse d'essayer de m'investir auprès des patients autant que vous le faites.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.*

*Je dédie également ce travail,*

***A Simon,***

*Merci de croire en moi.*

*Merci de m'avoir supporté pendant cette année particulière et d'être toujours là.*

*Tu as réussi à me faire aimer le Nord alors que ce n'était pas gagné,*

*Et je sais dorénavant que tant que je serai avec toi, la vie sera douce partout où j'irai.*

*J'ai hâte de commencer cette nouvelle partie de notre histoire, et de découvrir toutes celles qui vont suivre.*

A l'équipe de médecine interne du CHU d'Amiens,  
**Dr SMAIL** pour vos présentations passionnantes au staff du mardi.  
**Florentina** pour ta gentillesse et ta patience.  
**Clément G**, toi qui m'as si bien accueilli, rassuré et encadré au tout début de l'internat.  
**Xavier**, pour ta puissance tout simplement.  
**Emilie et Martine**, vous qui avez adouci ces mois de dur labeur dans mon bureau de professeurE.  
**Brigitte, Martine, Elise, Laïla, Léonie, Claire, Mélanie** et tous les collègues avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

A l'équipe de pneumologie de Saint-Quentin, sans aucun doute la meilleure équipe de pneumologues qui existe,  
**Youcef**, toi qui a été le premier à me faire découvrir et aimer l'infectiologie, merci pour ta patience et ta bonne humeur.  
**Houcine**, merci de m'avoir tout de suite fait confiance et laissé le BIP d'avis (même si ce n'était pas toujours facile).  
**Charles, Manu, Isa, Rémi, Charlotte**, merci pour le semestre inoubliable passé à vos côtés.

A l'équipe de néphrologie du CHU d'Amiens,  
**Maiïté, Dimitri, Maryam**, pour tout ce que vous m'avez appris, et bien sûr pour les pancartes.

A l'équipe de cardiologie de Saint-Quentin, sans aucun doute la meilleure équipe de cardiologues qui existe,  
**Dr HAMID, Pierre, Florent, Bilal**, merci pour votre patience (notamment pour les ETT) et votre gentillesse.  
**Dr DOUCY et Dr MILLIEN**, parce que vous êtes « excellents » et pour tous les bâtons de plaisir.

A l'équipe de maladies infectieuses du CHU de Fort de France, merci de m'avoir permis de venir me former dans votre service.  
**Karine, Lise, Fanny**, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A l'équipe de maladies infectieuses du CHU d'Amiens,  
**Jean-Philippe**, merci pour ta patience et ton calme (même lorsque je t'écrivais plusieurs mails de détresse par jour) et pour tout ce que tu m'as appris.  
**Cédric**, j'ai beaucoup progressé en étant ton Pikachu et je te remercie pour ça.  
**Youssef**, merci pour ta disponibilité.  
**Véronique et Isabelle**, merci pour votre gentillesse et pour les pauses café.

A l'équipe de maladies infectieuses du CHU de Lyon, avec qui j'ai eu l'honneur de travailler.  
**Dr MIAILHES**, j'ai particulièrement apprécié travailler avec vous, merci pour votre gentillesse.  
**Mélo**, j'espère que je serai une aussi bonne cheffe que toi.

A l'équipe de réanimation médicale du CHU d'Amiens,  
**Pauline et Romain**, pour toutes ces gardes où je n'ai pas pu dormir, mais où vous m'avez tellement appris.  
A l'équipe paramédicale de folie : **Sophie, Chloé, Aymeric, Matthieu, Clémentine, Guillaume, Jérôme, Fabienne, Typhaine, Elodie, Julie** ... et tous les autres !

Aux biologistes de virologie, bactériologie et parasito-mycologie du CHU d'Amiens, notamment le **Dr HAMDAD** pour sa contribution à ce travail.

Je remercie également, **Dr CHOURBAGI** pour sa contribution à ce travail.



*A ma famille,*

*Partir loin de vous pendant 5 ans m'a fait réaliser à quel point j'ai besoin d'être près de vous et je suis très heureuse de revenir.*

*A ma mère, merci pour ton soutien et ton amour sans faille. Merci de me donner confiance en moi. Merci pour ta force sur laquelle je sais que je pourrai toujours compter et dont je pourrai m'inspirer si elle venait à me manquer.*

*A mon père, merci de m'avoir inculqué ta rigueur et de me donner l'ambition de faire toujours de mon mieux pour être digne de toi. Tu es la personne la plus intelligente que je connaisse et je suis fière d'être ta fille.*

*A Jocelyne, merci pour votre amour. Je suis certaine que vous êtes très fière de là où vous êtes.*

*A Grand-père, tu es pour moi une grande source d'inspiration et d'admiration. Même si je connais ton avis sur les médecins en général, je serai toujours là si jamais tu en as besoin (et pour te convaincre de te faire vacciner chaque année).*

*A Bonne-Maman, je te remercie d'être un exemple d'altruisme pour moi. Je penserai toujours à toi comme modèle lorsque je prendrai en charge mes patients.*

*A Bon-papa, la « carabine » est maintenant docteur. Merci d'être là.*

*A Brice, c'est probablement grâce à toi que ma vocation est née dès mon plus jeune âge, alors merci de m'avoir ouvert le chemin des études médicales. A Séverine, Corentin, Ambre et Hortense qu'il me tarde de pouvoir voir plus souvent.*

*A Antoine, merci de m'avoir soutenue lors de la P1 et supporté lors de la D4. Si j'en suis arrivée là c'est aussi grâce à toi (même si je ne suis pas chirurgien...). A Philippine, merci de me faire confiance pour prendre soin de notre Auguste, à qui je dédie également cette thèse puisqu'il a égayé ces mois de travail grâce à sa naissance, ses bouilles, son baptême.*

*A Gauthier et Julie, je me suis dépêchée pour finir ma thèse avant vous, mais je sais que cela n'a aucune commune mesure avec l'ouvrage de référence que vous allez faire chacun. Je suis très heureuse de rentrer à temps pour Romane.*

*A Eléonore, merci de me donner toujours envie de me dépasser pour que tu sois fière de moi. Merci d'être le ciment de cette famille. Merci pour ta bienveillance et ta générosité, notamment pour tous les habits que j'ai pu t'emprunter (parfois sans que tu le saches...).*

**A mes amis,**

*Ceux qui ont tenu la longueur et la distance,*

**Laura**, merci d'être présente depuis plus de 10 ans, d'avoir égayé ma P1, et d'être venue me voir aux quatre coins de la France (plusieurs fois à Amiens et même en Martinique)!

**Noé**, merci pour tous les moments exceptionnels que l'on a passé ensemble, je suis fière d'être ton amie.

*Au G3, qui restera toujours le G3 :*

**Mon Marin**, **Queen M**, princesse des nuits sonores, j'ai hâte de me balader sur les quais de Saône avec toi après avoir joué les petits rats de l'opéra. Merci de m'avoir tirée vers le haut pour l'ECN et d'être pour moi un exemple de détermination.

**Mon Claro**, merci pour ton humour inimitable et toutes les expressions que j'ai pu te piquer. Merci d'avoir été là pendant l'un des plus beaux voyages de ma vie et aussi l'un des choix les plus importants. Merci d'être toujours là, malgré les 1000km qui nous séparent.

*A l'équipe inséparable de Saint-Q : ces cinq années sont passées si vite avec vous, vous allez me manquer.*

**Anne-So**, ma louloute, miss Picardie,, merci pour ta joie de vivre et merci de nous avoir fait rencontrer **Quentin**. **Quentin**, merci pour tes bons petits plats toujours dans les grands (sauf le bœuf carotte).

**Godefroy et Marion**, merci de n'avoir trop rien dit les nombreuses fois où nous sommes venus squatter sur votre balcon. Ne vous inquiétez pas, quand vous aurez votre jardin on viendra aussi !

**Mathilde et Antoine**, merci d'être « pas trop mauvais » en listes. Vivement les prochaines vacances avec vous !

**Clément et Caro**, merci de nous avoir ouvert les yeux sur ce qu'est un « hit couple ».

**Simon et Héloïse**, vous êtes les deux personnes les plus douces que je connaisse, merci pour votre gentillesse.

**Chloé**, pour ton humour qu'on espère avoir de temps en temps à Lyon.

**Maelle et Rémi**, **Arnaud et chaton** merci pour votre bonne humeur.

*Aux Hiboux, les meilleurs colocs, merci de m'avoir supporté pendant ces 6 mois croix-roussiens. Je suis très heureuse que vous deveniez nos voisins d'ici peu.*

***Audrey**, merci pour tes petits mots doux au petit-déjeuner, merci pour ta spontanéité. Pour toi, j'essaierai d'être bonne en antibiothérapie « probabyliss ».*

***Hadrien**, merci d'être un bon jésuite et un bon radiologue (surtout en IRM 3 TESLA).*

*A **Geoffrey, Kazoo, Lucas, Olivier**, merci pour la trancheuse.*

*A **Ratich'**, le seul chirurgien orthopédiste avec un stéthoscope.*

*A **Riccie**, alias Largo, pour m'avoir fait rêver avec tes voyages improbables !*

*A mes colocs de Martinique, **Doudou Larrebiche, Camille, Guilhem et Maxime**, merci pour la coloc' Mango !*

*A mes co-internes, merci d'avoir rendu cet internat inoubliable à vos côtés.*

*Pauline, merci d'avoir été mon exemple à suivre dès le premier jour.*

*Audrey, merci pour ta douceur et ta gentillesse qui m'ont réconforté dans les moments difficiles du début de l'internat.*

*Thibaut, merci pour ta patience lors des soirées jeux de société.*

*Jean-den', merci pour les soirées home cinéma. J'espère toujours pouvoir faire un jour un tour dans la lotus.*

*Clément B, d'abord mon co-interne puis mon chef tu es aussi mon ami, et je te remercie pour tout ce que tu m'as appris mais aussi pour les pique-niques, molkky et tutti quanti.*

*Alexis et Alice, le couple infernal de pneumo, merci pour le semestre passé à vos côtés, les petits déjeuners à rallonge et les « c'est vous l'docteur ».*

*Les bolossettes, être avec vous pendant ce semestre était vraiment incroyable. Merci pour tous ces CNB. Lydia merci pour ta spontanéité et les potins au relai H. Nacera, j'espère que maintenant je ne suis plus une petite « bapou » fragile à tes yeux. Ivona, merci d'être la rebelle de la bande.*

*Marco, pour ces trajets en voiture avec toi où, je peux te le dire maintenant, j'avais un peu peur... Pour tous ces bâtons de plaisir, ces congrès, ces retards...*

*Amelle, merci pour les bons moments passés, mais aussi les mauvais : grâce à toi je sais que je ne referai jamais de soupe aux choux.*

*Caroline, pour m'avoir divertie avec ta narcolepsie, Quentin, pour ton humour décapant, Camille, pour toutes les « yeux » que tu as mis sur mes prescriptions pendant mon internat, qui ont certainement rattrapés de belles bêtises.*

*Elise, mon coup de cœur 2019, le rayon de soleil de Chalier ! Merci pour ta présence revigorante et pour tous nos afterworks pendant un semestre pas toujours facile !*

*Clément, merci pour ton accent franc comtois et tes blagues d'ANDOUILLE. Etienne, merci pour le boudin, et le torch' tab'.*

*Damien, merci pour les afterworks quotidiens en terrasse où on a bien rigolé. Vincent, merci de t'être souvent laissé traquenarder. Momo, merci pour tes histoires à dormir debout, « de par tes compétences ». Fatima et Pierre, merci pour l'ambiance que vous avez mis dans le bureau pendant tout le semestre !*

*Amandine, je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu m'as apporté à un des moments les plus stressant de ma vie ! C'était vraiment top d'être ton binôme de consultation.*

*Estelle, Marine, Marion, Tracy, merci pour votre gentillesse !*

*Kaies, merci d'avoir pris le temps de m'expliquer quelques bases de statistique.*

# **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	14
<b>CONTEXTE</b> .....	16
<b>1. Définitions</b> .....	16
<b>2. Historique</b> .....	17
<b>3. Epidémiologie</b> .....	17
<b>4. Physiopathologie</b> .....	18
<b>5. Classification</b> .....	19
<b>6. Traitement</b> .....	21
<b>INTRODUCTION</b> .....	24
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	26
<b>1. Type d'étude</b> .....	26
<b>2. Méthode de sélection</b> .....	26
<b>3. Méthode d'évaluation</b> .....	26
<b>4. Analyse statistique</b> .....	28
<b>5. Ethique</b> .....	28
<b>RESULTATS</b> .....	29
<b>1. Patients et traitements</b> .....	29
1.1. Caractéristiques démographiques.....	29
1.2. Caractéristiques des myélomes au diagnostic .....	29
1.3. Traitement initial .....	30
1.4. Traitement par daratumumab .....	30
1.5. Caractéristiques des patients sous daratumumab.....	31
<b>2. Critère de jugement principal</b> .....	33
<b>3. Critères de jugement secondaires</b> .....	40
3.1. Prophylaxie.....	40
3.2. Evolution du nombre d'infections en fonction du temps d'exposition au daratumumab..	42
3.3. Facteurs de risque d'infections sous daratumumab .....	43
<b>DISCUSSION</b> .....	45
<b>CONCLUSION</b> .....	50
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	51

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CMV : Cytomégalovirus

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRAB : Critères “CRAB” (Hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

EBV : Epstein-Barr virus

ECCMID : European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EPP : Electrophorèse des protéines plasmatiques

FISH : Fluorescent in situ hybridization

HHV6 : Human herpes virus 6

HHV8 : Human herpes virus 8

HSV : Herpes simplex virus

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IFM : Intergroupe Francophone du Myélome

IgIV: Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

IMiDs : Immunomodulateurs

IMWG : International Myeloma Working Group

IP : Inhibiteur du protéasome

ISS: International Staging System

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome

MM : Myélome multiple

NK : Natural killer

PNN : Polynucléaires neutrophiles

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VZV : Varicelle zona virus

# CONTEXTE

## 1. Définitions

Le myélome est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération et l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse.

Les plasmocytomes sont des tumeurs localisées composées de plasmocytes, qui peuvent se développer à l'intérieur des os (plasmocytomes intramédullaires) ou à l'extérieur des os (plasmocytomes extra-médullaires ou des tissus mous). Lorsque l'on observe des plasmocytomes multiples à l'intérieur ou à l'extérieur des os, on parle également de myélome multiple.

Le myélome multiple est défini selon l'International Myeloma Working Group (IMWG) par une plasmocytose médullaire >10% (ou plasmocytome prouvé histologiquement) ET :

- présence d'au moins un critère « CRAB » : hypercalcémie (> 0,25 mmol/L par rapport à la normale ou > 2,75 mmol/L), insuffisance rénale (créatinine > 177 mmol/L ou clairance de la créatinine < 40 ml/min), anémie (hémoglobine < 2 g/dL par rapport à la normale ou < 10g/dL), ≥ 1 lésion ostéolytique (radiographie standard, scanner corps entier faible dose, TEP scanner) ;

ET/OU au moins un des critères suivants :

- plasmocytose médullaire > 60%
- rapport chaînes légères libres affectée/non affectée > 100
- plus d'une lésion osseuse focale à l'IRM

Le myélome multiple asymptomatique est défini par la présence de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse compris entre 10 % et 60 % et/ou la présence d'un composant monoclonal sérique > 3,0 g/dl et/ou une protéinurie de Bence Jones ≥ 500 mg/24 h, mais sans critère « CRAB » ou d'autres indicateurs de myélome actif (amylose).



## **2. Historique**

Le premier diagnostic de myélome, appelé alors « mollities and fragilitas ossium » (os mous et fragiles), fut réalisé par le Dr William Macintyre en 1845 à Londres. L'anomalie urinaire qu'il a découverte a fait l'objet de recherches menées par le Dr Henry Bence Jones, qui publie ses résultats en 1848. Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires commencent à être utilisées à une plus grande échelle et le développement de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires améliorent à la fois le dépistage et le diagnostic (1).

## **3. Epidémiologie**

Le myélome est le second cancer hématologique le plus courant et représente environ 12 % des hémopathies malignes diagnostiquées. On estime qu'environ 114 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde. En France métropolitaine en 2018, 5 442 nouveaux cas ont été diagnostiqués avec un taux d'incidence standardisé Europe de 6,2 pour 100 000 habitants pour les hommes et 4,4 pour 100 000 habitants pour les femmes (2).

L'incidence varie d'un pays à l'autre, allant de moins de 1/100 000 habitants en Chine à environ 4/100 000 habitants dans la plupart des pays occidentaux industrialisés. L'incidence du myélome augmente avec l'âge avec un âge médian au diagnostic de 70 ans (3). De meilleures techniques diagnostiques et l'augmentation de l'âge moyen de la population générale peuvent expliquer, en partie, l'augmentation de l'incidence observée au cours des dernières décennies (2).

Cependant, la tendance à une augmentation du nombre de cas de myélomes diagnostiqués avant l'âge de 55 ans semble indiquer l'apparition d'importants facteurs environnementaux au cours des 60 dernières années. Plusieurs études récentes ont évalué les causes ou prédispositions au myélome, et l'exposition environnementale ou professionnelle à des produits chimiques toxiques de même qu'aux radiations ionisantes constitue une cause certaine (4) (5). Il existerait également des facteurs de prédisposition génétique du myélome et une étude sous l'égide de l'IFM est actuellement en cours à Lyon.

En 2005, la survie relative à 5 ans était d'environ 40% (3), en augmentation depuis l'utilisation de nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide, bortézomib) avec un taux de survie à 5 ans maintenant proche de 50% (6).

#### **4. Physiopathologie**

Les principales manifestations de la maladie résultent de l'accumulation anormale de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse, entraînant :

- un dysfonctionnement de la moelle osseuse, se traduisant par une anémie et/ou une leucopénie ou thrombopénie ;
- la destruction et l'invasion de l'os et des zones avoisinant la moelle osseuse;
- une diminution de la fonction immunitaire normale, se traduisant par une baisse des taux d'immunoglobulines normales et une sensibilité accrue aux infections.
- la production et la sécrétion, par les cellules myélomateuses, d'une protéine monoclonale (composant d'immunoglobuline) dans le sang et/ou les urines ;

Les protéines monoclonales anormales produites en excès s'accumulent dans le sang et/ou sont excrétées dans les urines. Elles ont la capacité de se fixer les unes aux autres et/ou de se fixer aux cellules sanguines, aux parois vasculaires et à d'autres composants sanguins entraînant une réduction du flux sanguin et de la circulation sanguine, provoquant un syndrome d'hyperviscosité augmentant le risque de thromboses veineuses. Elles peuvent également se fixer aux facteurs de coagulation, notamment le facteur VIII, entraînant des manifestations hémorragiques type hémophilie acquise, ou aux nerfs entraînant une neuropathie.

Dans environ 30 % des cas, les chaînes légères sont produites en quantité trop importante par rapport au nombre nécessaire pour créer des combinaisons avec les chaînes lourdes afin de former une molécule d'immunoglobuline complète. Ces chaînes légères en excès sont appelées protéines de Bence Jones, et sont suffisamment petites pour passer librement dans les urines.

Les chaînes légères libres comme les immunoglobulines complètes peuvent se fixer les unes aux autres et/ou se déposer dans les tissus, entraînant différentes complications telles que :

- une amylose AL : maladie dans laquelle les chaînes légères libres (généralement lambda) s'associent pour former une structure « bêta-plies » symétrique, et se

déposent dans les tissus de l'organisme, notamment dans les reins, les nerfs et le tissu cardiaque ;

- la néphropathie à cylindres myéломateux : précipitation de cylindres formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall dans les tubules distaux.
- une maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales le long des membranes basales dont la plus fréquente est la maladie de Randall

La maladie osseuse est secondaire à une production par les cellules myéломateuses, de cytokines et de facteurs d'activation des ostéoclastes, associée à une inhibition des ostéoblastes. La destruction osseuse peut se compliquer d'une hypercalcémie.

L'anémie est multifactorielle, provoquée d'une part par l'insuffisance médullaire secondaire à l'infiltration plasmocytaire, d'autre part par l'effet de cytokines sécrétées par les plasmocytes, comme l'interleukine 6 et certaines protéines morphogénétiques osseuses augmentant le taux d'hepcidine et provoquant une diminution de l'hémoglobine (7). De plus, l'anémie peut être aggravée par l'inflammation et une carence relative en érythropoïétine secondaire à l'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale implique différents mécanismes liés aux protéines myéломateuses, en particulier les chaînes légères libres. Il peut s'agir d'une atteinte des tubules rénaux due à l'accumulation de grandes quantités de chaînes légères précipitées, aux effets liés aux dépôts amyloïdes de protéines myéломateuses ou aux atteintes sélectives des tubules rénaux entraînant les effets métaboliques d'une maladie appelée syndrome de Fanconi (fuite d'acides aminés et de phosphate dans les urines).

## **5. Classification**

En 1975, la classification de Durie et Salmon a été mise au point (*Tableau 1*). Cette classification établit une corrélation entre les principaux paramètres cliniques et la masse tumorale mesurée. La classification de Durie et Salmon est de moins en moins utilisée mais elle fournit une bonne corrélation directe entre les caractéristiques cliniques observées chez chaque patient et la masse tumorale.

*Tableau 1: Classification de Durie et Salmon*

	<b>Stade I</b> (myélome multiple asymptomatique) < 0,6 x 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup> de la surface corporelle	<b>Stade II</b> > 0,6 x 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup> de la surface corporelle	<b>Stade III</b> > 1,2 x 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup> de la surface corporelle
<b>Critères</b>	<u>Tous les critères suivants :</u> - Hb > 10 g/dL - structure osseuse normale à l'examen radiologique standard ou présence de lésions osseuses solitaires uniques - taux faible de l'immunoglobuline monoclonale : IgG < 5,0 g/dL ou IgA < 3,0 g/dL chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale urinaire détectée en électrophorèse < 4 g/24 h	Ne comprend ni les éléments du stade I ni ceux du stade III	<u>Au moins un des critères suivants :</u> - Hb < 8,5 g/dL - calcium sérique > 12 mg/dL lésions lytiques osseuses multiples (grade 3) - taux élevé de l'immunoglobuline monoclonale : IgG > 7,0 g/dL ou IgA > 5,0 g/dL chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale urinaire détectée en électrophorèse > 12 g/24 h
Le stade est complété d'une sous-classification en fonction de l'atteinte rénale			
<b>Fonction rénale</b>	<b>Stade A :</b> créatinine sérique < 2 mg/dL (< 177 µmol/L) → pas d'atteinte de la fonction rénale	<b>Stade B :</b> créatinine sérique ≥ 2 mg/dL (≥ 177 µmol/L) → atteinte de la fonction rénale	

En 2005, un nouveau système de score pronostique a été mis au point par l'IMWG, appelé ISS (International Staging System), et composé de la combinaison des taux sériques de  $\beta$ 2-microglobuline et d'albumine (*Tableau 2*).

*Tableau 2 : Score pronostique international (ISS)*

	<b>Stade I</b>	<b>Stade II</b>	<b>Stade III</b>
<b>Critères</b>	$\beta$ 2-microglobuline < 3,5 mg/L <b>et</b> Albumine ≥ 3,5 g/dL	$\beta$ 2-microglobuline < 3,5 mg/L <b>et</b> Albumine < 3,5 g/dL <b>ou</b> 3,5 mg/L < $\beta$ 2-microglobuline < 5,5 mg/L	$\beta$ 2-microglobuline > 5,5 mg/L
<b>Survie médiane</b>	62 mois	45 mois	29 mois

En 2015, le score pronostique international ISS est revisité (R-ISS) avec adjonction du taux de LDH et des caractéristiques cytogénétiques des cellules par hybridation in situ en fluorescence (FISH) (Classification R-ISS *Tableau 3*).

*Tableau 3 : Score pronostique international revisité (R-ISS)*

	Stade I	Stade II	Stade III
<b>Critères</b>	ISS stade I <b>et</b> anomalie chromosomique à risque standard (FISH) <b>et</b> LDH normaux	R-ISS ni stade I ni stade III	ISS stade III <b>et</b> anomalie chromosomique à haut risque (FISH) <b>ou</b> taux de LDH augmenté
<b>Survie médiane</b>	62 mois	45 mois	29 mois

## 6. Traitement

Les indications de traitement du myélome sont les suivantes :

- myélome symptomatique
- myélome multiple asymptomatique ou indolent à haut risque : présence d'au moins 60% de plasmocytes dans la moelle osseuse ; ratio de 100 minimum entre les chaînes légères libres impliquées et les chaînes légères libres non impliquées ; 2 lésions focales à l'IRM ou plus.

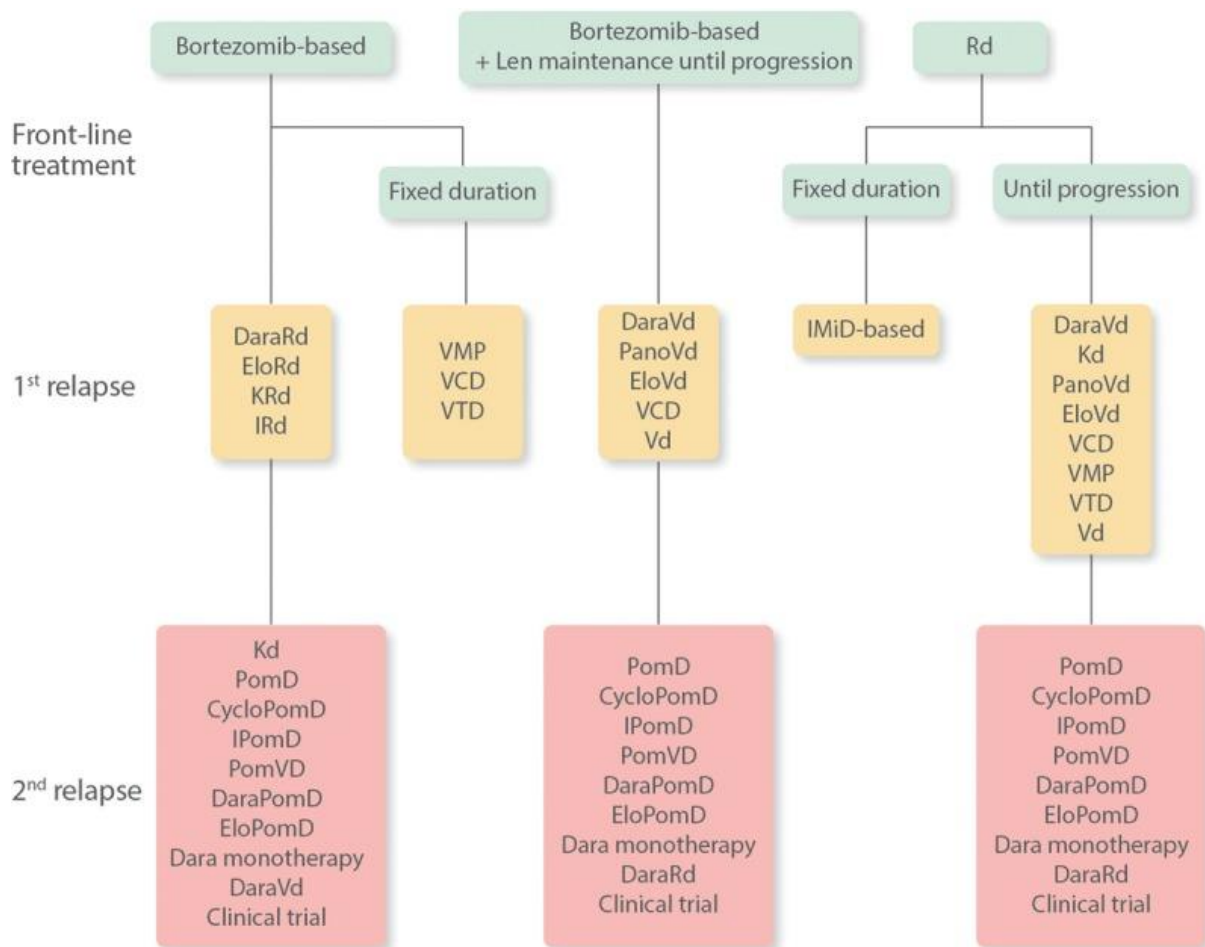
Il existe de nombreuses molécules disponibles pour le traitement du myélome. La première utilisée en 1962 est le melphalan. Dans les années 1980, les doses élevées de melphalan combinées à la greffe de cellules souches faisaient partie des quelques techniques visant à réduire la charge tumorale du myélome et à obtenir de meilleurs résultats. Grâce à l'introduction du thalidomide comme traitement du myélome en 1997, les options thérapeutiques se sont élargies. D'autres nouveaux agents ont suivi à un rythme soutenu, appartenant à la classe des inhibiteurs du protéasome (IP) comme le bortézomib (Velcade®, en 2003), le carfilzomib (Kyprolis®, en 2012) et le ixazomib (Ninlaro®, en 2016), à la classe des immunomodulateurs (IMiDs) comme le lénalidomide (Revlimid®, en 2005) ou le pomalidomide (Pomalyst/Imnovid®, en 2013), et un inhibiteur d'histones désacétylases le panobinostat (Farydak®, en 2015).

Le daratumumab (Dazarlex®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1k ayant obtenu l'AMM en France en 2016 : 1) en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ; 2) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

De nombreux essais ont été réalisés et sont actuellement en cours pour étudier l'efficacité et la tolérance du daratumumab en association avec d'autres molécules telles que le bortézomib (étude CASTOR (8)), le lénalidomide (études POLLUX (9), MAIA (10)), le pomalidomide (étude EQUULEUS (11)), le carfilzomib (étude CANDOR (12)) et des combinaisons de ces molécules telles que bortézomib et melphalan (étude ALCYONE (13)), bortézomib et lénalidomide (étude GRIFFIN (14)), bortézomib et thalidomide (étude CASSIOPEIA (15)), bortézomib et cyclophosphamide (étude LYRA (16)). Le traitement seul ou en association a fait ses preuves et sa tolérance semble acceptable même en association.

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de facteurs individuels comme l'âge, les facteurs génétiques, la fonction rénale, les comorbidités, l'état général, les traitements antérieurs et les circonstances de la rechute. Le réseau européen du myélome (European Myeloma Network) a cependant récemment proposé un algorithme de traitement simplifié pour les patients atteints de myélome multiple à la première et à la deuxième rechute [*Figure 1*] (17).

Figure 1 : Algorithme de traitement simplifié pour les patients atteints de myélome multiple à la première et à la deuxième rechute.



CycloPomD=cyclophosphamide, pomalidomide, and dexamethasone, Dara=daratumumab, DaraPomD=daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone, DaraRd=daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone, DaraVd=daratumumab, bortezomib, and dexamethasone, EloPomD=elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone, EloRd=elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone, Elo Vd=elotuzumab, bortezomib, and dexamethasone, IPomD=ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone, IRd=ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone, Kd=carfilzomib and dexamethasone, KRd=carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone, Len=lenalidomide, Pano-Vd=panobinostat, bortezomib, and dexamethasone, PomD=pomalidomide and dexamethasone, PomVD=pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone, Rd=lenalidomide and dexamethasone, VCD=bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, Vd=bortezomib and dexamethasone, VMP=bortezomib, melphalan, prednisolone, VTD=bortezomib, thalidomide, and dexamethasone.

## INTRODUCTION

Les infections représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de myélome de par le déficit immunitaire inhérent à la pathologie et à ses thérapies (18) (19). Les patients atteints de myélome ont un risque infectieux bactérien et viral jusqu'à dix fois plus important que la population générale, résultant principalement de l'hypogammaglobulinémie et de la diminution des lymphocytes T, secondaires à la maladie (20). Au cours de cette dernière décennie, le risque infectieux s'est modifié avec l'évolution des thérapeutiques et d'autres types d'infections notamment fongiques et virales ont été constatées (19). Les avancées thérapeutiques et le nombre croissant de possibilités thérapeutiques, font du myélome une pathologie chronique dont l'immunosuppression et par extension le risque infectieux augmentent conjointement (21).

Le daratumumab a reçu l'approbation de l'administration américaine des aliments et des médicaments (FDA) en novembre 2015 pour son utilisation comme simple agent thérapeutique dans la prise en charge du myélome après au moins 3 lignes thérapeutiques incluant un inhibiteur du protéasome et un médicament immunomodulateur. Depuis 2016 le daratumumab fait partie des nouvelles thérapies du myélome ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, montrant des résultats prometteurs en monothérapie ou en association dans le cadre des myélomes en rechute et réfractaires après au moins une ligne thérapeutique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1 $\kappa$ , premier représentant de la classe des anticorps monoclonaux, ciblant le récepteur transmembranaire CD38 exprimé en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple mais également à faible niveau à la surface des cellules lymphoïdes et myéloïdes normales. Le daratumumab induit la mort des cellules myélomateuses par plusieurs mécanismes : cytotoxicité médiée par le complément, cytotoxicité anticorps dépendante médiée par les cellules NK et les macrophages, et enfin phagocytose anticorps dépendante (22) (23). Les autres effets comportent une répression des cellules T et B régulatrices CD38+ et une expansion des lymphocytes T, pouvant être un facteur ajouté à la survenue d'infections et notamment d'infections opportunistes (22) (24).

Les rares données concernant le risque d'infections chez les patients atteints de myélome traités par daratumumab montrent un risque relativement important d'infection estimé aux alentours de 36 %, et une tendance à un risque surtout marqué par des infections virales respiratoires (25). Les essais thérapeutiques CASTOR et POLLUX ont constaté un taux



d'infections grade 3 ou 4 similaire chez les patients traités avec ou sans daratumumab (21,4% vs 19% et 28,3% vs 22,8% respectivement) (8) (9). Cependant, l'essai ALCYONE comparant l'association bortézomib, melphalan et prednisone avec ou sans daratumumab rapporte un taux d'infections grade 3 et 4 plus important dans le groupe avec daratumumab (23,1% vs. 14,7%) (13). De plus, le daratumumab semble être responsable de réactivations virales herpétiques (26) mais également d'une réactivation du virus de l'hépatite B (23) (27). Peu de données épidémiologiques spécifiques sont disponibles concernant le risque de développer une infection opportuniste sous daratumumab, cependant, des cas de pneumocystose (28), cryptococcose (29) ou de réactivation CMV (30) (31) (32), ont été rapportés dans la littérature.

L'impact du daratumumab sur l'immunité et le risque infectieux reste donc incertain. Les recommandations concernant les prophylaxies à mettre en place en cas de traitement par daratumumab font encore l'objet de discussions (33) (23), alors qu'il existe déjà une grande disparité dans les pratiques de prescription des prophylaxies dans le cadre du myélome, du fait notamment d'une efficacité des prophylaxies antibactériennes qui reste controversée (34) (35) (36) (37) (38).

L'objectif principal de la présente étude est donc d'évaluer le risque d'infections notamment opportunistes chez les patients traités par daratumumab pour un myélome. Les objectifs secondaires sont d'objectiver d'éventuels facteurs de risque d'infections sous daratumumab et d'évaluer les pratiques de prophylaxies anti-infectieuses au centre hospitalier universitaire (CHU) Amiens-Picardie, afin d'améliorer la prise en charge des patients et de diminuer la morbi-mortalité associée au traitement du myélome par les nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD38.

# MATERIELS ET METHODES

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, analytique, monocentrique, sur données.

## 2. Méthode de sélection

La population cible de l'étude était l'ensemble des patients traités par daratumumab pour un myélome au CHU d'Amiens.

Le recensement des patients a été réalisé à partir du registre de prescription de chimiothérapie du CHU d'Amiens (Chimioprod®). Tous les dossiers des patients traités par daratumumab au CHU d'Amiens entre le 01/01/2012 et le 20/09/2019 ont été étudiés *via* la plateforme informatique DXCare®. Les patients traités par daratumumab pour un myélome entre le 01/01/2012 et le 20/09/2019 ont été inclus de manière rétrospective. Les patients étaient exclus s'ils avaient exprimé leur refus, s'ils étaient traités par daratumumab pour une autre pathologie qu'un myélome (amylose, plasmocytome isolé, leucémie à plasmocytes) ou s'ils n'étaient pas suivis au CHU d'Amiens.

## 3. Méthode d'évaluation

Le critère de jugement principal était la survenue d'une infection, définie selon les critères de l'OMS par la présence de symptômes et un examen microbiologique positif et/ou une imagerie en faveur d'une infection dans le contexte clinique, selon les recommandations de pratiques cliniques de la société américaine de maladies infectieuses (IDSA).

Les infections opportunistes étaient définies comme étant des infections dues à des germes habituellement peu agressifs mais étant susceptibles de provoquer de graves complications chez les patients immunodéprimés. Elles étaient considérées dans notre étude si elles appartenaient à la liste suivante : nocardiose (*Nocardia spp*), tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), infection à mycobactérie atypique (*Mycobacterium Avium Complex*), infections à CMV, EBV, HSV 1 et 2, VZV, HHV6, HHV8, JC virus, BK virus, toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), cryptosporidiose (*Cryptosporidium*), microsporidiose (*Microsporidium*), isosporose (*Isospora belli*), cyclospore, candidose (*Candida spp*), cryptococcose (*Cryptococcus neoformans*), histoplasmosse (*Histoplasma capsulatum*), coccidioïdomycose (*Coccidioides immitis* ou

*posadasii*), blastomycose (*Blastomyces dermatidis*), pénicilliose (*Talaromyces mameffei*), aspergillose (*Aspergillus fumigatii*), pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*) et leishmaniose viscérale.

Ce critère était recueilli de manière rétrospective par l'investigateur de l'étude dans les dossiers médicaux de chaque cas patient depuis la date de diagnostic de myélome (considéré comme la date du premier myélogramme ou de la première consultation où le diagnostic était confirmé si la date du myélogramme n'était pas retrouvée) à la date d'arrêt du daratumumab ou la date de fin de suivi si le daratumumab n'était pas arrêté (soit le 29/02/2020).

Différentes données ont été recueillies, à partir des dossiers médicaux de chaque patient: la date de l'infection, le type d'infection (bactérien, viral exogène ou réactivation virale, fongique ou parasitaire, non classé), le germe impliqué s'il était retrouvé, la localisation de l'infection, la sévérité de l'infection selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) allant du grade 1 à 5 (les infections de grades 1 et 2 étaient définies comme peu sévères et les grades  $\geq 3$  étaient définies comme très sévères) (39), le passage ou non dans un service de réanimation. La présence ou non d'une antibioprophylaxie ciblant le type d'infection était recueillie pour chaque infection (aciclovir pour les réactivations virales herpétiques, sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) pour les pneumocystoses, antibiotique pour les infections bactériennes).

Les critères de jugement secondaires étaient : la prescription ou non d'une antibioprophylaxie durant la totalité du traitement du myélome (de la date du diagnostic à la date d'arrêt du daratumumab ou la date de fin de suivi si le daratumumab n'était pas arrêté) ; la prescription ou non d'une supplémentation en immunoglobulines polyvalentes (Ig) durant la totalité du traitement du myélome et si oui, par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC); la réalisation ou non de vaccinations durant la durée du traitement pour le myélome (antipneumococcique, antigrippale, anti-*Haemophilus influenzae*, anti-méningocoque ou autre). Ces critères ont été recueillis de manière rétrospective dans les dossiers médicaux de chaque cas, par l'investigateur de l'étude.

Les données pouvant influencer sur la survenue d'infections ont également été recueillies de manière rétrospective dans les dossiers médicaux des patients afin d'évaluer les facteurs de risque d'infections sous daratumumab : traitements réalisés avant daratumumab et associés au daratumumab; comorbidités favorisant les infections au diagnostic et sous daratumumab (diabète, insuffisance rénale selon la classification KDIGO, BPCO, obésité, dénutrition,

cirrhose, hépatite virale chronique B ou C, infection par le VIH, splénectomie, transplantation d'organe solide, tabagisme, traitement immunosuppresseur, néoplasie évolutive) ; marqueurs d'évolution de la maladie et de son retentissement au moment de la mise sous daratumumab (valeur de la protéine monoclonale, taux d'albumine, échelle de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [*Tableau 4*], taux de gammaglobulines) ; taux de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN) au moment de la mise sous daratumumab.

*Tableau 4 : Echelle de Performance (ECOG)*

---

0	Activité normale (peut réaliser un travail).
1	Symptomatique mais quasiment ambulatoire.
2	Alité mais moins de 5% de la journée.
3	Alité plus de 50% de la journée, mais pas en permanence.
4	Grabataire.

---

#### **4. Analyse statistique**

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour synthétiser les données : moyenne [écart-type] pour les variables de distribution gaussienne, et médiane [intervalle interquartile] pour les variables non gaussiennes. La comparaison de proportions entre sous-groupes a été réalisée avec un test du Chi-2 ou test exact de Fischer pour les variables catégorielles. Les variables continues ont été comparées entre les groupes par un test de Wilcoxon.

Une analyse univariée permettant, à partir de tests usuels (test du Chi-2, ou test de student), de comparer les deux groupes sur le critère de jugement principal a été réalisée afin d'évaluer les facteurs de risque d'infections. Tous les tests étaient bilatéraux, et une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. L'analyse a été effectuée sous logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Inc.).

#### **5. Ethique**

Cette recherche n'impliquait pas la personne humaine et entrainé dans le cadre de la « Méthodologie de référence n°4 » de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (MR004). Conformément à la législation française, le traitement des données était déclaré auprès de la CNIL. L'étude était réalisée en accord avec les principes de la Déclaration de Helsinki.

# RESULTATS

## 1. Patients et traitements

Quatre-vingt-quatre patients ont été traités par daratumumab au CHU Amiens-Picardie entre le 01/01/2012 et le 20/09/2019. Sept patients ont été exclus car non traités pour un myélome (quatre leucémies à plasmocytes, une amylose, une leucémie myéloïde, une leucémie aigüe lymphoblastique), un patient a été exclu car non suivi au CHU d'Amiens et un patient a été exclu car il n'avait pas été traité selon les recommandations habituelles du fait d'une erreur diagnostique initiale.

### 1.1. Caractéristiques démographiques

Nous avons inclus un total de 75 patients traités par daratumumab pour un myélome entre le 01/01/2012 et le 20/09/2019 au CHU d'Amiens, dont 64 (85%) dans le service d'hématologie et 11 (15%) dans le service de médecine interne. L'âge médian au diagnostic était de 62,9 ans [55,8-68,8] et 60% étaient des hommes.

### 1.2. Caractéristiques des myélomes au diagnostic

Dans 35 cas (46,7%) il s'agissait d'un myélome à isotype IgG kappa, dans 16 cas (21,3%) d'un myélome à chaînes légères et dans 2 cas (2,7%) d'un myélome non sécrétant. Les myélomes étaient symptomatiques au diagnostic chez 73 patients (97,3%) avec une atteinte osseuse dans 82,7% des cas (dont 14 plasmocytomes), une anémie dans 52% des cas, une atteinte rénale dans 36% des cas et une hypercalcémie dans 29,3% des cas.

Les tests cytogénétiques par hybridation in situ en fluorescence (FISH) étaient disponibles pour 50 patients et 12 (24%) étaient considérés à haut risque (délétion 17p, translocation t4;14, gain 1q).

Sur les 68 patients pour lesquels l'ISS était disponible : 44,1%, 27,9% et 27,9% avaient un ISS I, II et III respectivement.

### 1.3. Traitement initial

L'âge médian au début du traitement de première ligne était de 63,4 ans [56,4-69] et la durée médiane de traitement avant mise sous daratumumab était de 40,7 mois [17,8-79,8]. Les patients étaient lourdement traités avant de débiter le daratumumab avec un nombre médian de lignes antérieures de 2 lignes [1-3]. Au total, 23 patients (30,7%) ont reçu 3 lignes thérapeutiques ou plus.

Trois patients ont reçu le daratumumab d'emblée, et sur les 72 patients qui ont reçu au moins une ligne de traitement avant le daratumumab : 98,6% ont reçu au moins un inhibiteur du protéasome (IP) et 88,9% ont reçu au moins un immunomodulateur (IMiD). Un total de 63,9% des patients a bénéficié d'au moins une autogreffe, et la totalité des patients ont reçu de la dexaméthasone. Le détail des traitements réalisés est résumé dans le Tableau 5.

### 1.4. Traitement par daratumumab

Le délai médian de mise sous daratumumab depuis le diagnostic était de 4,3 ans [1,6-7,1]. Les perfusions de daratumumab étaient administrées selon les recommandations actuelles et poursuivies jusqu'à l'apparition d'une rechute pour 30 patients (40%), d'une rémission pour 4 patients (5,3%), la fin d'un protocole pour 4 patients (5,3%), une toxicité imputable au traitement (carcinomes cutanés récidivants) pour 2 patients (2,7%), l'impossibilité de réaliser le traitement (départ dans un autre pays) pour 1 patient (1,3%), la décision d'une limitation des soins actifs pour 5 patients (6,7%) ou le décès pour 7 patients (9,3%). Le reste des patients (29,3%) ont bénéficié des perfusions jusqu'à la fin du suivi de l'étude.

Le nombre moyen de perfusions administrées par patient était de 21+/-12,4. La durée médiane de traitement par daratumumab était de 10 mois [4-21,5].

Le daratumumab était administré en bithérapie associé à la dexaméthasone dans 16% des cas. Il était administré en trithérapie avec le pomalidomide et la dexaméthasone dans 33,3% des cas, avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans 30,7% des cas, avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone dans 12% des cas et avec le bortézomib et la dexaméthasone dans 9,3% des cas. Six patients (8%) ont bénéficié d'une autogreffe associée au daratumumab, dont 2 patients (2,7%) où le daratumumab était associé au pomalidomide et à la dexaméthasone, et 3 patients (4%) où il était associé au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole

CASSIOPEIA). Huit patients ont bénéficié de deux lignes de combinaison différente avec le daratumumab. Au total, la dexaméthasone était prescrite dans 97,3% des cas.

### 1.5. Caractéristiques des patients sous daratumumab

Les patients étaient significativement plus âgés au moment de la mise sous daratumumab avec âge médian de 68,1 ans [62,1-72,8] contre 63,4 ans [56,4-69] au traitement initial (p=0,004).

Pendant le traitement par daratumumab 4 patients (5,3%) ont développé un diabète cortico-induit, 10 (13,3%) une insuffisance rénale qui n'était pas présente au moment du diagnostic, et 1 patient (1,3%) a été diagnostiqué pour une néoplasie non connue auparavant, qui était un carcinome basocellulaire localisé traité chirurgicalement.

Quarante patients (53,3%) avaient une lymphopénie < 1 000/mm<sup>3</sup> au moment de la mise sous daratumumab. Vingt-huit (37,3%) avaient un taux de polynucléaires neutrophiles compris entre 1 500 et 3 000/mm<sup>3</sup>, 5 (6,7%) entre 1 000/mm<sup>3</sup> et 1 500/mm<sup>3</sup> et 6 (8%) < 1 000/mm<sup>3</sup>.

Le *Tableau 5* compare les caractéristiques des patients au moment du premier traitement et au moment de la mise sous daratumumab. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'état général des patients, hormis sur la proportion de patients ayant une dénutrition (c.-à-d. albumine < 30g/L), qui était plus importante pendant le daratumumab (17,8% versus 5,3%) (p=0,034). Le taux d'albumine médian pendant le daratumumab était de 37,3g/L [31,7-41,4].

*Tableau 5 : Caractéristiques des patients et traitements*

	Avant daratumumab (N=75)	Pendant daratumumab (N=75)	p-value
<b>AGE DEBUT TRAITEMENT</b>			
Médian - ans [IQR]	63,4 [56,4 - 69]	68,1 [62,1-72,8]	0,004
< 65ans - n (%)	45 (60)	26 (34,7)	0,003
65-74 ans - n (%)	21 (28)	32 (42,7)	0,088
≥ 75 ans - n (%)	9 (12)	17 (22,7)	0,130
<b>SEXE FEMININ - n (%)</b>	30 (40)	30 (40)	1,000
<b>ISOTYPE - n/N (%)</b>			1,000
IgG kappa	35/75 (46,7)	35/75 (46,7)	
IgG lambda	11/75 (14,7)	11/75 (14,7)	
IgA kappa	7/75 (9,3)	7/75 (9,3)	
IgA lambda	4/75 (5,3)	4/75 (5,3)	
Chaines légères kappa	10/75 (13,3)	10/75 (13,3)	
Chaines légères lambda	6/75 (8)	6/75 (8)	
Non sécrétant	2/75 (2,7)	2/75 (2,7)	

<b>ISS - n/N (%)</b>			
I	30/68 (44,1)	-	
II	19/68 (27,9)	-	
III	19/68 (27,9)	-	
<b>PRESENTATION DU MYELOME - n/N (%)</b>			
Hypercalcémie	22/75 (29,3)	-	
Insuffisance rénale	27/75 (36)	-	
Anémie	62/75 (82,7)	-	
Atteinte osseuse	39/75 (52)	-	
<b>PROFILS CYTOGENETIQUES -n/N (%)</b>			
<b>Standard</b>	38/50 (76)	-	
<b>Haut risque</b>	12/50 (24)	-	
Délétion 17p	6/12 (50)	-	
Translocation 4;14	4/12 (33,3)	-	
Gain 1q	2/12 (16,7)	-	
<b>COMORBIDITES - n/N (%)</b>			
Diabète	11 (14,7)	15/ (20)	0,517
Dénutrition	4/75 (5,3)	13/73 (17,8)	<b>0,034</b>
Néoplasie évolutive	3/75 (4)	1/75 (1,3)	0,612
Insuffisance rénale	26/75 (34,7)	25/75 (33,3)	1,000
Traitement immunosuppresseur	0/75 (0)	-	
Infection VIH	1/75 (1,3)	-	
VHB ou VHC chronique	0/75 (0)	-	
Splénectomie	0/75 (0)	-	
Transplantation d'organe solide	0/75 (0)	-	
Cirrhose	2/75 (2,7)	-	
BPCO	4/75 (5,3)	-	
Tabagisme actif	28/75 (5,6)	-	
Obésité	17/75 (3,4)	-	
<b>ECHELLE DE PERFORMANCE (ECOG) - n/N (%)</b>			
PS 0	37/73 (50,7)	42/75 (56)	0,629
PS 1	29/73 (39,7)	26/75 (34,7)	0,641
PS 2	6/73 (8,2)	5/75 (6,7)	1,000
PS 3	1/73 (1,4)	1/75 (1,3)	1,000
PS 4	0/73 (0)	1/75 (1,3)	1,000
PS ≥ 2	8/73 (10,9)	7/75 (9,3)	0,606
<b>HYPOGAMMAGLOBULINEMIE &lt;8g/L -n/N (%)</b>	21/69 (30,4)	31/66 (46,9)	0,072
<b>TYPE DE TRAITEMENT ASSOCIE- n/N (%)</b>			
<b>IP</b>	71/72 (98,6)	11/75 (14,7)	<0,001
Bortézomib	70/72 (97,2)	11/75 (14,7)	<0,001
Carfilzomib	4/72 (5,5)	0/75 (0)	0,118
Ixazomib	3/72 (4,2)	0/75 (0)	0,229
<b>IMiDs</b>	64/72 (88,9)	52/75 (69,3)	0,006
Lénalidomide	56/72 (77,8)	24/75 (32)	<0,001
Pomalidomide	20/72 (27,8)	27/75 (36)	0,372
Thalidomide	31/72 (4,2)	3/75 (4)	<0,001
Dexaméthasone	72/72 (100)	73/75 (97,3)	0,494
Autogreffe	46/72 (63,9)	6/75 (8)	<0,001
Allogreffe	6/72 (8,3)	0/75 (0)	0,033
Melphalan	47/72 (65,3)	5/75 (6,7)	<0,001
Cyclophosphamide	38/72 (52,8)	10/75 (13,3)	<0,001
Doxorubicine	5/72 (6,9)	0/75	0,062
Vincristine	4/72 (1,4)	0/75	0,118
Bendamustine	2/72 (2,8)	0/75	0,458

*p-value calculée par le test du Chi-2 ; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group ; PS=Performans status*



## **2. Critère de jugement principal**

### INFECTIONS GLOBALES

Un total de 153 évènements infectieux sont survenus chez 52 (69%) des patients traités par daratumumab. Le nombre médian d'infections par patient était de 2 [0-3] avec un maximum de 11 infections pour un patient. Le taux d'incidence d'infections globales sous daratumumab était de 176 pour 100 patients-années (IC 95 [149,72-205,54]) alors qu'il était de 65 pour 100 patients-années (IC 95 [57,06-74,06]) avant daratumumab.

Sur les 153 évènements infectieux sous daratumumab, 61 (39,9%) étaient d'origine bactérienne, 56 (36,6%) étaient non classés, 28 (18,3%) étaient d'origine virale exogène, 8 (5,2%) étaient d'origine fongique [*Figure 2*]. La majorité des infections étaient non documentées (71,9%). La répartition globale des localisations infectieuses et des germes identifiés sont représentées sur le *Tableau 6* et la *Figure 3*. A noter qu'il n'y avait pas de différence significative de répartition de localisations entre les infections avant et sous daratumumab.

Figure 2 : Répartition des types d'infections sous daratumumab

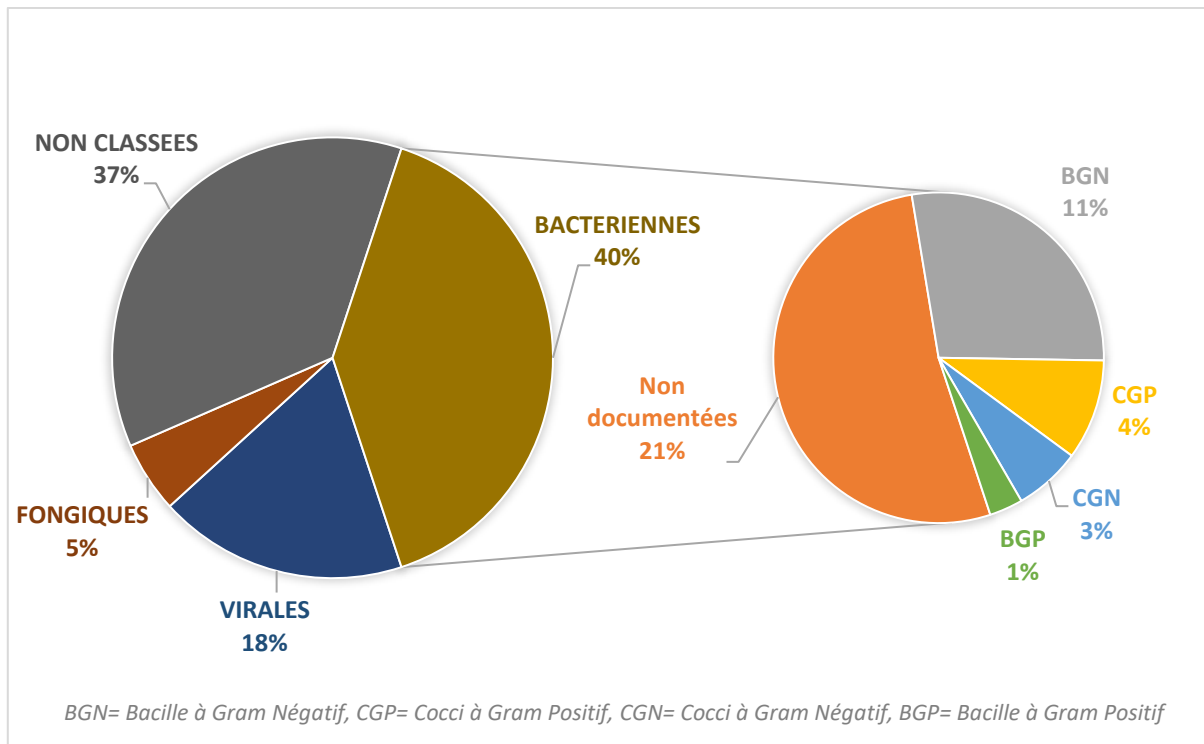
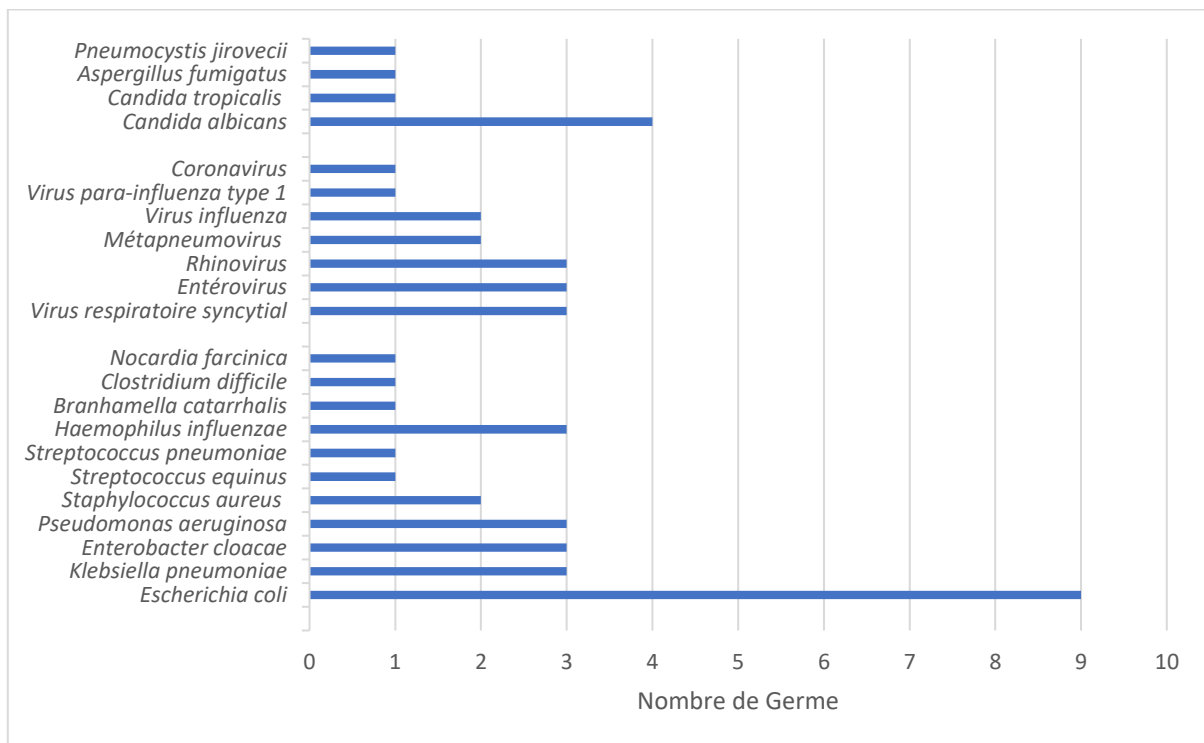


Figure 3 : Répartition des germes sous daratumumab



*Tableau 6 : Répartition des localisations infectieuses*

LOCALISATIONS - n /N (%)	Avant daratumumab (N=243)*	Pendant daratumumab (N=162)**	p-value
<b>INFECTIONS VOIES RESPIRATOIRES INFERIEURES</b>	120/243 (49,4)	79/162 (48,8)	0,984
Bronchite	80	52	
Pneumopathie	40	27	
<b>INFECTIONS VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES</b>	33/243 (13,6)	24/162 (14,8)	0,838
Rhinopharyngite	21	18	
Sinusite	2	3	
Laryngite	1	1	
Otite	3	1	
Angine	6	0	
Abcès dentaire	0	1	
<b>INFECTIONS URINAIRES</b>	11/243 (4,5)	15/162 (9,3)	0,090
Cystite	4	7	
Pyélonéphrite	2	3	
Prostatite	4	1	
Epididymite	0	1	
Infection urinaire sans précision	1	3	
<b>INFECTIONS CUTANEOUQUEUSES</b>	26/243 (10,7)	12/162 (7,4)	0,348
Dermohypodermite/cellulite	3	7	
Abcès cutané	6	2	
Candidose cutanéomuqueuse	2	3	
Zona	12	0	
Eruption cutanéomuqueuse HSV	3	0	
Eruption cutanée HHV6	1	0	
<b>INFECTIONS SANGUINES</b>	26/243 (10,7)	12/162 (7,4)	0,348
Bactériémie isolée	11	3	
Bactériémie secondaire	15	6	
Fongémie	0	3	
<b>INFECTIONS DIGESTIVES</b>	11/243 (4,5)	10/162 (6,2)	0,615
Gastroentérite	6	8	
Colite /Diverticulite	3	2	
Candidose digestive	2	0	
<b>INFECTIONS DE CATHETER</b>	14/243 (5,8)	5/162 (3,1)	0,314
Infection de cathéter compliquée de bactériémie	11	3	
Infection de cathéter isolée	3	1	
Infection fongique de cathéter	0	1	
<b>NEUTROPENIE FEBRILE</b>	1/243 (0,4)	0/162 (0)	1,000
<b>INFECTIONS OCULAIRES</b>	1/243 (0,4)	0/162 (0)	1,000
Kératite VZV	1	0	
<b>INFECTIONS OSSEUSES</b>	0/243 (0)	3/162 (1,9)	0,124
Spondylodiscite	0	1	
Arthrite	0	1	
Ostéite sur matériel	0	1	
<b>INFECTION GENITALE BASSE</b>	0/243 (0)	1/162 (0,6)	0,838
<b>ABCES CEREBRAL</b>	0/243 (0)	1/162 (0,6)	0,838

\* 15 infections avec localisations multiples (15 bactériémies secondaires)

\*\* 8 infections avec localisations multiples (6 bactériémies secondaires, 1 dermohypodermite compliquée d'ostéite, 1 pneumopathie associée à 1 fongémie)

## INFECTIONS BACTERIENNES

Trente-cinq patients (46,7%) ont présenté au moins une infection bactérienne sous daratumumab. Les patients ont présenté en moyenne 0,8 +/-1,1 infections bactériennes durant le suivi, avec un maximum de 5 infections bactériennes chez un même patient. Le taux d'incidence d'infections bactériennes sous daratumumab était de 70 pour 100 patients-années (IC 95 [54,3-89,7]) versus 26 pour 100 patients-années avant daratumumab (IC 95 [21,3-32,2]).

Sur les 61 événements infectieux bactériens sous daratumumab, huit étaient compliqués d'une atteinte d'un deuxième site infectieux (six compliqués de bactériémies, un d'ostéite et un de thrombophlébite septique). La majorité étaient des infections des voies respiratoires inférieures (34,4%), suivi par les infections urinaires (24,6%), puis dans les mêmes proportions : les bactériémies (14,8%) et les infections cutanées (14,8%). La moitié des infections bactériennes étaient non documentées (52,5%), spécifiquement 66,7% des infections respiratoires inférieures et supérieures étaient non documentées [[Tableau 7](#)].

Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient les bacilles à gram négatif (BGN) (29,5%), majoritairement représentés par *Escherichia coli* (50%). *Haemophilus influenzae* était le germe le plus fréquemment retrouvé dans les infections respiratoires (14,3%), alors que le pneumocoque représentait 4,8% des infections des voies respiratoires inférieures.

Enfin, la moitié des infections bactériennes étaient de grade  $\geq 3$  (54,1%).

*Tableau 7 : Détail des infections bactériennes*

LOCALISATION	n/N (%)	DOCUMENTATION	n'/n (%)
<b>Infections voies respiratoires inférieures</b>	<b>21/61 (34,4)</b>	<b>dont 8 documentées</b>	<b>8/21 (38,1)</b>
Bronchite	6	<i>Haemophilus influenzae</i>	1
Pneumopathie isolée	14	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Branhamella catharralis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 2 1 1 1
Pneumopathie compliquée (bactériémie)	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<b>Infections voies respiratoire supérieures</b>	<b>3/61 (4,9)</b>	<b>dont 0 documentée</b>	<b>0/3</b>
Sinusite	3		
<b>Abcès dentaire</b>	<b>1/61 (1,6)</b>	<b>dont 0 documentée</b>	<b>0/1</b>
<b>Infections urinaires</b>	<b>15/61 (24,6)</b>	<b>dont 9 documentées</b>	<b>9/15 (60)</b>
Cystite	7	<i>Escherichia coli</i>	2
Pyélonéphrite isolée	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Pyélonéphrite compliquée (bactériémie)	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa + E.cloacae</i>	1 1
Prostatite	1	<i>Escherichia coli</i>	1
Epididymite compliquée de bactériémie	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
Infection urinaire sans précision	3	<i>Escherichia coli</i>	2
<b>Infections cutanées</b>	<b>9/61 (14,8)</b>	<b>dont 2 documentées</b>	<b>2/9 (22,2)</b>
Dermohypodermite isolée	5	<i>Staphylococcus aureus méticilline sensible</i>	1
Dermohypodermite compliquée d'ostéite	1		
Dermohypodermite compliquée d'une thrombophlébite septique sur cathéter	1	<i>Staphylococcus aureus méticilline sensible</i>	1
Abcès cutané	2	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<b>Bactériémies isolées</b>	<b>3/61 (4,9)</b>	<b>dont 3 documentées</b>	<b>3/3 (100)</b>
		<i>Streptococcus equinus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>	1 1 1
<b>Infections digestives</b>	<b>2/61 (3,3)</b>	<b>dont 1 documentée</b>	<b>1/2 (50)</b>
Colite	2	<i>Clostridium difficile</i>	1
<b>Infections de cathéter</b>	<b>3/61 (4,9)</b>	<b>dont 3 documentées</b>	<b>3/3 (100)</b>
Infection de cathéter isolée	1	<i>Escherichia coli</i>	1
Infection de cathéter compliquée de bactériémie	2	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 1
<b>Infections osseuses</b>	<b>2/61 (3,3)</b>	<b>dont 2 documentées</b>	<b>2/2 (100)</b>
Spondylodiscite	1	<i>Escherichia coli</i>	1
Arthrite	1	<i>Staphylococcus aureus méticilline résistant</i>	1
<b>Infection génitale basse</b>	<b>1/61 (1,6)</b>	<b>dont 0 documentée</b>	<b>0/1</b>
<b>Abcès cérébral</b>	<b>1/61 (1,6)</b>	<b>dont 1 documentée</b>	<b>1/1 (100)</b>
		<i>Nocardia farcinica</i>	1
<b>Total infections bactériennes (N)</b>	<b>61</b>	<b>Total infections bactériennes documentées</b>	<b>29/61</b>

## INFECTIONS VIRALES

Vingt-quatre patients (32%) ont présenté au moins une infection virale exogène sous daratumumab. Le nombre moyen d'infections virales par patient était de 0,4 +/-0,6. Le taux d'incidence d'infections virales exogènes était plus élevé sous daratumumab (32 pour 100 patients-années, IC 95 [21,9-46]) comparativement au taux d'incidence sous traitement antérieur (5 pour 100 patients-années, IC 95 [3,2-8,1]).

Ces infections étaient des infections des voies respiratoires dans 75% des cas, dont 39,3% touchaient les voies respiratoires inférieures (huit pneumopathies et trois bronchites) et 35,7% les voies respiratoires supérieures (neuf rhinopharyngites et une angine). Le reste des cas d'infections virales était constitué de gastroentérites non documentées.

Les principaux virus retrouvés sont détaillés dans la *Figure 3*. 71,4% des infections virales étaient non documentées. Les seules infections virales documentées étaient des pneumopathies, et la moitié étaient plurimicrobiennes.

La majorité des infections virales exogènes étaient de grade < 3 (67,9%).

Aucune réactivation virale à VZV ou HSV n'a été constatée sous daratumumab alors que le taux d'incidence des réactivations herpétiques avant daratumumab était à 5 pour 100 patients-années (IC 95 [3-7,8]).

## INFECTIONS OPPORTUNISTES

Sept patients (9,3%) ont présenté au moins une infection opportuniste pendant le traitement par daratumumab. Le taux d'incidence des infections opportunistes sous daratumumab était à 10 pour 100 patients-années (IC 95 [5,9-20,4]), alors qu'il était à 6 pour 100 patients-années avant daratumumab (IC 95 [3,9-9,1]). De même le taux d'incidence d'infections fongiques sous daratumumab était à 8 pour 100 patients-années, (IC 95 [3,6-15,9]) versus un taux à 1 pour 100 patients-années avant daratumumab (IC 95 [0,4-2,8]).

Un total de neuf infections opportunistes sont survenues sous daratumumab dont un abcès intracérébral à *Nocardia farcinica*, une aspergillose pulmonaire, une pneumocystose, six candidoses. Les candidoses étaient constituées de : deux candidémies isolées (l'une à *Candida albicans*, l'autre plurimicrobienne à *Candida albicans* et *Candida tropicalis*), une infection de cathéter compliquée d'une candidémie à *Candida albicans*, une candidose cutanée, et enfin deux candidoses buccales.

La majorité (66,7%) des infections opportunistes étaient de grade  $\geq 3$ , parmi lesquels 62,5% des infections fongiques étaient de grade  $\geq 3$ .

### INFECTIONS NON CLASSEES

Concernant les infections non classées, la quasi-totalité étaient des infections des voies respiratoires (98,2%) principalement des bronchites (76,8%), et rhinopharyngites (16,1%). Seulement deux pneumopathies étaient non classées, une laryngite et enfin une gastroentérite. La plupart de ces infections (87,5%) étaient de grade 2, et seulement 3 (5,4%) étaient de grade  $\geq 3$ .

### SEVERITE GLOBALE

Sept patients (9,3%) sont décédés à cause d'une infection sous daratumumab, dont un atteint de pneumocystose associée à une candidémie, un atteint de nocardiose, trois d'une pneumopathie (l'une à *Streptococcus pneumoniae*, l'une à *Pseudomonas aeruginosa* et la dernière non documentée) et deux atteints d'une bactériémie (l'une secondaire à une épididymite à *Escherichia coli* et l'autre à *Pseudomonas aeruginosa*). Cinq patients (3,3%) ont nécessité une hospitalisation en réanimation.

Au total, 50 infections ont été de grade  $\geq 3$  sous daratumumab, soit 32,7% des cas. Le taux d'incidence des infections de grade  $\geq 3$  sous daratumumab était de 58 infections pour 100 patients-années (IC 95 [47,1-67,9]) versus 22 infections pour 100 patients-années avant daratumumab (IC 95 [17,6-26,3]).

### **3. Critères de jugement secondaires**

#### **3.1. Prophylaxie**

##### **3.1.1. Description des prophylaxies sous daratumumab**

###### **PROPHYLAXIE ANTIBACTERIENNE**

La proportion de patients traités par daratumumab qui avaient une prophylaxie antibactérienne était de 54/75 (72%) dont 53/75 (70,67%) par amoxicilline. Un patient avait eu de l'oracilline d'emblée devant un antécédent d'allergie connue à l'amoxicilline.

Avant daratumumab, 11 données étaient manquantes sur la présence ou non d'une prophylaxie antibactérienne mais 54/64 (84,4%) patients pour lesquels nous disposions des données avaient une prophylaxie antibactérienne (p=0,123).

D'autres antibiotiques avaient été utilisés chez 4 patients sous daratumumab et 9 patients avant daratumumab, principalement suite à une réaction allergique sous amoxicilline (4% d'allergie sous daratumumab, 8% avant daratumumab). Dans ce cas, l'antibiotique prescrit était principalement l'oracilline, mais aussi l'érythromycine, l'azithromycine, le céfuroxime ou encore la colimycine.

###### **PROPHYLAXIE ANTI-PNEUMOCYSTOSE**

La prophylaxie anti-pneumocystose était prescrite chez 65 patients (86,7%) sous daratumumab, dont 60 patients (80%) par sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) et 5 patients (6,7%) par aérosols de pentacarinate.

Avant daratumumab, les données concernant la prophylaxie anti-pneumocystose n'étaient disponibles que pour 61 patients et 49 (80,3%) avaient une prophylaxie dont 45 par sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) et 4 par aérosols de pentacarinate (p=0,447).

Les aérosols de pentacarinate étaient prescrits dans la majorité des cas en remplacement du sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) lors de réactions allergiques ou apparition de contre-indications (23/28 sous daratumumab et 6/10 avant daratumumab).



### PROPHYLAXIE ANTIVIRALE

La prophylaxie antiherpétique par aciclovir était prescrite chez 74/75 patients, soit 98,7 % des cas pendant le daratumumab, et chez les 68 patients pour lesquels les données étaient disponibles avant daratumumab (p=1,000).

### VACCINATIONS

Au total 26/75 (34,7%) des patients ont reçu au moins un vaccin durant le suivi sous daratumumab. La trace de la réalisation d'une vaccination antigrippale n'était retrouvée que dans 20% des cas sous daratumumab et 14,7% des cas avant daratumumab (p=0,518). De façon similaire, une vaccination contre le pneumocoque était retrouvée pour seulement 26,7% des patients sous daratumumab et avant daratumumab (p=1,000), et une vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* dans 10,7% des cas sous daratumumab et 14,7% avant le daratumumab (p=0,623).

### IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

La prescription d'immunoglobulines polyvalentes était réalisée chez 19/75 patients (25,3%) sous daratumumab, dont 16 par voie intraveineuse et 3 par voie sous cutanée d'emblée, alors qu'elles étaient uniquement prescrites par voie intraveineuse pour 7/70 patients (10%) avant daratumumab (p=0,018).

#### 3.1.2. Infections et prophylaxie sous daratumumab

Pendant le traitement par daratumumab, 36/59 infections bactériennes (61%) ont eu lieu alors que le patient était sous prophylaxie antibactérienne (amoxicilline ou molécule de remplacement). Ces infections étaient respiratoires dans 47,2% des cas, urinaires ou digestives dans 22,2% des cas, des bactériémies dans 13,9% des cas, des infections de cathéter dans 13,9% des cas, des infections cutanées dans 13,9% des cas. Il n'y avait pas de différence significative de risque de survenue d'une infection bactérienne sous daratumumab entre les patients qui avaient une prophylaxie antibactérienne et ceux qui n'en avaient pas (p=1,000).

Aucun patient n'a présenté de réactivation virale herpétique alors qu'il était sous traitement prophylactique par aciclovir sous daratumumab. 68,8% des récurrences herpétiques avant daratumumab sont survenues en l'absence d'une prophylaxie antiherpétique.

Le seul patient ayant présenté une pneumocystose était sous sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) au moment de l'infection.

Les dix-neuf patients (100%) qui étaient supplémentés par immunoglobulines polyvalentes pendant le traitement par daratumumab ont tous présenté au moins une infection durant le suivi, alors que seulement 33 patients (58,9%) qui n'ont jamais été supplémentés en ont présenté au moins une ( $p=0,002$ ).

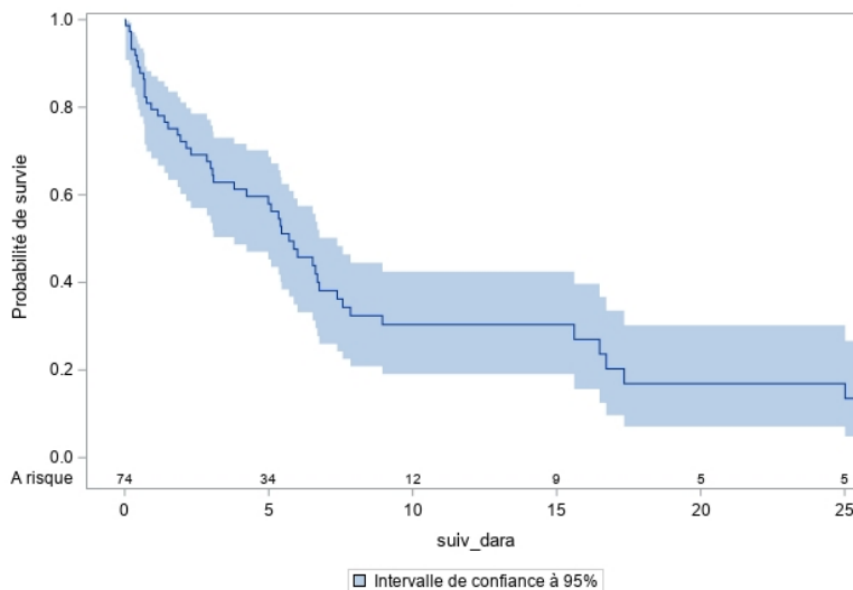
Les données concernant une éventuelle vaccination adaptée au moment des pneumopathies à pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et virus influenza, n'étaient disponibles pour aucun des six patients. Les 15 patients ayant été vaccinés contre la grippe n'ont pas présenté de pneumopathie grippale, de même les 20 patients ayant été vaccinés contre le pneumocoque n'ont pas présenté de pneumopathie à pneumocoque et les 8 ayant été vaccinés contre l'*Haemophilus influenzae* n'ont pas présenté de pneumopathie à *Haemophilus influenzae*.

### 3.2. Evolution du nombre d'infections en fonction du temps d'exposition au daratumumab

50% des évènements infectieux sont survenus dans les 6 premiers mois de suivi sous daratumumab (IC 95 [3,8-7,4]) et 75% dans les 16 premiers mois (IC 95 [7,4-35,5]). Le délai médian de survenue de la première infection sous daratumumab était de 94 jours [22-203] et de la deuxième infection de 227 jours [94,8-353,8].

La durée moyenne de survie sans infections était de 10,39 mois alors qu'elle était de 32,05 mois avant daratumumab. La *Figure 4* représente la probabilité de survie sans infection en fonction du temps d'exposition au daratumumab.

*Figure 4 : Courbe de survie sans infection sous daratumumab*



### 3.3. Facteurs de risque d'infections sous daratumumab

L'analyse des facteurs de risque d'infections sous daratumumab est résumée sur le Tableau 8. Aucun facteur de risque d'infections sous daratumumab n'a pu être mis en évidence en analyse univariée.

Tableau 8 : Facteurs de risque d'infections sous daratumumab

	Total patients n=75	Infections sous daratumumab (n=52)	Pas d'infection sous daratumumab (n=23)	p-value
<b>Age au début du daratumumab</b>				
Age moyen +/- ec type	67,6 +/-9	67,3 +/-8,6	68,3 +/- 10	0,649
≥ 75 ans- n/N (%)	17/75 (22,7)	11/52 (21,2)	6/23 (26)	0,766
<b>Sexe féminin - n/N (%)</b>	30/75 (40)	22/52 (42,3)	8/23 (34,8)	0,615
<b>Antécédents - n/N (%)</b>				
Cirrhose	2/75 (2,7)	2/52 (3,8)	0/23 (0)	1,000
Obésité	17/75 (22,7)	15/52 (28,8)	2/23 (8,7)	0,074
BPCO	4/75 (5,3)	3/52 (5,8)	1/23 (4,3)	1,000
Tabagisme	28/75 (37,3)	19/52 (36,5)	9/23 (39,1)	0,968
VIH	1/75 (1,3)	1/52 (1,9)	0/23 (0)	1,000
IRC	4/75 (5,3)	1/52 (1,9)	3/23 (13)	0,083
Tabagisme	30/74 (40,5)	21/52 (40,4)	9/22 (40,9)	0,318
<b>Isotype - n/N (%)</b>				0,825
IgG	46/75 (61,3)	32/52 (61,5)	14/23 (60,9)	
IgA	11/75 (14,7)	6/52 (11,5)	5/23 (21,7)	
Chaînes légères	16/75 (21,3)	12/52 (23,1)	4/23 (17,4)	0,762
Non sécrétant	2/75 (2,7)	2/52 (3,8)	0/23 (0)	
<b>ISS - n/N (%)</b>				0,880
I	30/68 (44,2)	21/48 (43,7)	9/20 (45)	1,000
II	19/68 (27,9)	13/48 (27,1)	6/20 (30)	1,000
III	19/68 (27,9)	14/48 (29,2)	5/20 (25)	0,958
<b>Anomalie cytogénétique haut risque - n/N (%) *</b>	12/50 (24)	9/36 (25)	3/14 (21,4)	1,000
<b>Présentation du myélome - n/N (%)</b>				
Hypercalcémie	22/75 (29,3)	16/52 (30,8)	6/23 (26,1)	0,787
Insuffisance rénale	27/75 (36)	20/52 (38,5)	7/23 (30,4)	0,606
Atteinte osseuse	62/75 (82,7)	45/52 (86,5)	17/23 (73,9)	0,201
Anémie	39/75 (52)	31/52 (59,6)	18/23 (78,3)	0,188
<b>Nombre de lignes de traitements antérieures</b>				
Médian [IQR]	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [2-3]	0,653
≥ 3 lignes – n/N(%)	23/75 (30,7)	15/52 (28,8)	8/23 (34,8)	0,808
<b>Durée médiane du traitement antérieur mois [IQR]</b>	40,7 [17,8-79,8]	41,3 [19,4-84,1]	34,2 [11,3-76,6]	0,238
<b>Infection avant dara - n/N (%)</b>	59/75 (78,7)	42/52 (80,8)	17/23 (73,9)	0,548

<b>PS début dara - n/N (%)</b>				
PS 0-1	68/75 (90,7)	46/52 (57,7)	22/23 (52,2)	
PS ≥ 2	7/75 (9,3)	6/52 (11,5)	1/23 (4,3)	0,427
<b>Comorbidités sous dara - n/N (%)</b>				
Diabète	15/75 (68)	11/52 (21,2)	4/23 (17,4)	1,000
Dénutrition	13/73 (17,8)	7/51 (13,7)	6/22 (27,3)	0,291
Insuffisance rénale	25/75 (33,3)	18/52 (34,6)	7/23 (30,4)	0,795
Néoplasie	1/75 (1,3)	1/52 (1,9)	0/23 (0)	1,000
<b>Taux de lymphocytes sous dara</b>				
Médian [IQR]	900 [600-1300]	850 [500-1212,5]	900 [628,3-1400]	0,269
<1000/mm3 - n/N (%)	40/75 (53,3)	27/52 (51,9)	13/23 (56,5)	0,804
<b>Taux de PNN sous dara</b>				
Médian [IQR]	2800 [1800-4000]	2850 [1750-4125]	2500 [1905-3700]	0,745
1500-3000/mm3 -n/N (%)	28/75 (37,3)	17/52 (32,7)	11/23 (47,8)	0,312
<1500/mm3 -n/N (%)	11/75 (14,7)	10/52 (19,2)	1/23 (4,3)	0,156
<b>Albumine sous dara -n/N(%)</b>				
<35g/L	30/73 (41,1)	18/51(35,3)	12/22 (54,5)	0,202
<30g/L	13/73 (17,8)	7/51 (13,7)	6/22 (27,3)	0,291
<b>Hypogammaglobulinémie (&lt;8g/L) sous dara - n/N (%)</b>	31/66 (47)	20/47 (42,5)	11/19 (57,9)	0,288
<b>Traitement associé au dara - n /N (%)</b>				
Bortézomib				
Lénalidomide	11/75 (14,7)	7/52 (13,5)	4/23 (17,4)	0,728
Pomalidomide	24/75 (32)	19/52 (36,5)	5/23 (21,7)	0,318
Thalidomide	27/75 (36)	18/52 (34,6)	9/23 (39,1)	0,796
Cyclophosphamide	3/75 (4)	2/52 (3,8)	1/23 (4,3)	1,000
Dexaméthasone	10/75 (13,3)	6/52 (11,5)	4/23 (17,4)	0,750
Autogreffe	73/75 (97,3)	50/52 (96,2)	23/23 (100)	0,860
	6/75 (8)	5/52 (9,6)	1/23 (4,3)	0,754
<b>Trithérapie ou plus -n/N (%)</b>	62/75 (82,7)	43/52 (82,7)	19/23 (82,6)	1,000

ec type=écart type ; [IQR]=intervalle interquartile ; \*del 17p, t4;14, gain 1q

## DISCUSSION

L'efficacité du daratumumab chez les patients atteints d'un myélome en rechute ou réfractaire, en fait un nouvel agent prometteur en immunothérapie amené à être utilisé de plus en plus fréquemment. Nous avons montré dans cette étude une proportion importante d'infections sous daratumumab chez 69% des patients, avec un taux d'incidence de 176 pour 100 patients-années et une mortalité directement liée à ces infections de 9,3% confirmant la nécessité d'apporter une attention particulière au risque infectieux sous cette immunothérapie.

Le taux d'infections sous daratumumab que nous avons retrouvé est globalement supérieur à celui identifié dans la littérature bien qu'il soit très variable entre les différentes études allant de 37 à 91% (36,6% dans l'essai CASTOR, 45,9% dans l'essai POLLUX, 66% dans l'essai ALCYONE, 65% dans l'essai CASSIOPEIA et 90,9% dans l'essai GRIFFIN ; 36,5% dans l'étude de Johnsrud *et al.*, 39% dans l'étude de Nahi *et al.*) (9) (8) (13) (15) (14) (40) (26). Contrairement aux études de sûreté d'utilisation du médicament (CASTOR et POLLUX, ALCYONE), nous avons répertorié l'ensemble des infections survenues sous daratumumab et pas seulement les infections les plus fréquentes ce qui explique en partie la constatation d'un taux plus élevé. De plus, nous avons inclus une population différente de celles étudiées dans les essais thérapeutiques puisque nos patients n'étaient pas exclus en fonction de leurs comorbidités alors qu'ils l'étaient dans les essais s'ils avaient un PS > 2, une BPCO, une néoplasie évolutive, une insuffisance rénale ou une neutropénie <1.10<sup>9</sup>/L. Enfin le taux d'incidence des infections sous daratumumab semble plus important lorsque celui est utilisé en trithérapie associée à la dexaméthasone et à au moins une autre molécule (IMiDs ou IP) ce qui est le cas chez 69,3% de nos patients (25) (40).

Nos résultats confirment que le taux d'infections observé chez les patients traités par daratumumab est plus important que chez les patients traités par d'autres schémas thérapeutiques ne comportant pas de daratumumab, comme dans l'étude ALCYONE évaluant l'association bortézomib-melphalan-dexaméthasone avec ou sans daratumumab (66% vs 48%), dans l'étude POLLUX évaluant l'association lénalidomide-dexaméthasone avec ou sans daratumumab (45,9% vs 33,8%), GRIFFIN évaluant l'association bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec ou sans daratumumab (90,9% vs 61,8%) ou CASSIOPEIA évaluant l'association bortézomib-thalidomide-dexaméthasone avec ou sans daratumumab (65% vs 57%). Plus important encore, nous avons confirmé que cette différence est également constatée pour les infections sévères de grade  $\geq 3$

(57,5% vs 21,9%), ce qui était évoqué dans l'étude ALCYONE (23,1% vs. 14,7%). Enfin, cette augmentation du taux d'incidence est observée pour chaque type d'infections hormis pour les infections virales exogènes.

Dans cette série, les infections bactériennes étaient les plus fréquentes (39,9%) suivies par les infections virales exogènes (18,3%). Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les caractéristiques des infections sous daratumumab, mais il est constaté également que les infections bactériennes restent les plus fréquentes (26) (28) hormis dans l'étude de Johnsrud *et al.* où le taux d'infections virales (30 à 60%) était supérieur au taux d'infections bactériennes (38 à 41%), mais ceci peut être expliqué par l'absence de distinction entre les infections virales exogènes et les réactivations virales (40). De plus, le taux d'infections virales exogènes est probablement sous-estimée dans notre étude du fait de l'absence fréquente de documentation des infections virales des voies respiratoires.

Cette étude confirme par ailleurs que les voies respiratoires représentent le site infecté le plus fréquent sous daratumumab (26) (22) (41) (9) (8) (13) (14) (15) (42) avec notamment une proportion non négligeable d'infections bactériennes à *Haemophilus influenzae* (14,3% des infections des voies respiratoires inférieures bactériennes) et d'infections grippales (18,2% des infections des voies respiratoires inférieures virales), alors que pour ces deux pathologies une vaccination efficace est disponible. Il est bien connu que les patients atteints de myélome ont un risque d'infections pneumococques et grippales supérieur aux patients atteints d'autres pathologies hématologiques (43), et même si chez ces patients la réponse vaccinale semble être diminuée et peut nécessiter l'administration d'une dose supplémentaire, elle est recommandée annuellement contre la grippe et systématiquement avant de débiter le traitement contre le pneumocoque (33) (23). La vaccination anti-*Haemophilus influenzae* est à considérer chez les patients atteints de myélome malgré le manque de données confirmant son efficacité clinique (44). Malgré l'utilisation du daratumumab il persiste une certaine quantité de cellules plasmocytaires normales responsables d'une stabilité de la production d'anticorps IgG en réponse à la vaccination, ce qui est un argument en faveur d'un intérêt à réaliser systématiquement les vaccinations recommandées (22). Malgré cela, dans notre étude la vaccination contre la grippe et le pneumocoque était retrouvée dans moins d'un tiers des cas avant ou pendant le daratumumab. Ces taux sont probablement sous-estimés du fait du caractère rétrospectif de l'étude, ce qui nous alerte également sur le manque de traçabilité des vaccinations chez ces patients à risque.

Même si l'ECCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) ne recommande actuellement pas la prescription systématique d'une prophylaxie antibactérienne sous daratumumab (23), celle-ci reste controversée notamment du fait de son efficacité encore débattue (34) (45) (46). En effet, plus récemment un consensus d'expert a été publié conseillant la prescription d'une prophylaxie antibactérienne par quinolones chez les patients atteints de myélomes en rechute ou réfractaires associés à une neutropénie, ce qui représente une proportion importante des patients sous daratumumab (33). Dans notre étude la proportion de patients sous antibioprofylaxie était supérieure à celle retrouvée dans les séries sous daratumumab mais il n'y avait pas de différence significative entre la proportion de patients ayant présenté une infection alors qu'ils bénéficiaient ou non d'une antibioprofylaxie.

L'absence de réactivation virale herpétique est un élément intéressant de notre étude quand la plupart des autres séries mettent en évidence un risque accru de réactivation virale herpétique (26) (28) (15) (40). En effet, dans l'étude de Nahi *et al.*, une réactivation virale est constatée dans 22% des cas mais la prophylaxie par aciclovir n'était pas prescrite systématiquement et une évaluation systématique des répliquations CMV était réalisée. Dans notre série, au cours des traitements antérieurs au daratumumab, 68,8% des récurrences herpétiques sont survenues en l'absence de prophylaxie antiherpétique ce qui est concordant avec les données de la littérature (33). La réalisation d'une prescription systématique d'aciclovir pour l'ensemble de nos patients sous daratumumab est donc un élément clef pour diminuer le risque de répliquations virales herpétiques.

Les infections opportunistes étaient plus fréquentes sous daratumumab (taux d'incidence à 10 pour 100 patients-années) que sous les combinaisons thérapeutiques antérieures et nécessitent à notre sens une attention particulière au regard de leur sévérité avec 66,7% d'infections de grade  $\geq 3$ , et de leur responsabilité dans plus d'un tiers des décès secondaires à une infection. Les prophylaxies anti-pneumocystoses étaient pourtant prescrites dans 86,7% des cas sous daratumumab et 80,3% avant daratumumab, ce qui est concordant avec les recommandations de l'ESGICH qui considère justifiée la prescription d'une prophylaxie en cas d'association avec une corticothérapie à forte dose. En revanche, la prescription d'une prophylaxie des autres infections fongiques chez les patients traités par daratumumab n'est pas recommandée ni par l'ESGICH ni par le groupe d'expert (en dehors de la période encadrant un greffe de cellules souches hématopoïétiques). Tsai *et al.* ont pu identifier dans une étude récente, qu'un myélome à chaînes légères, une hémoglobine  $< 8\text{g/dL}$ , un taux d'albumine  $< 35\text{g/L}$ , et avoir reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont des facteurs de

risque d'infections fongiques invasives avec un taux d'incidence qui reste cependant inférieur à celui observé dans notre étude (47). Des études à plus grande échelle seraient donc souhaitables afin de déterminer un certain type de patients sous daratumumab chez qui le monitoring des infections fongiques invasives et la prophylaxie antifongique pourraient éventuellement être justifiés.

Actuellement l'efficacité des IgIV dans la prévention des infections chez les patients atteints de myélome reste débattue (48) (49) (50), mais celles-ci sont couramment prescrites comme le montre notre étude, notamment chez les patients ayant un taux de gammaglobulines < 4g/L et présentant des infections à répétitions. Il est important de noter que le daratumumab peut être responsable d'hypogammaglobulinémie profonde pouvant éventuellement être expliquée par un effet sur les plasmocytes à longue durée de vie.

Dans notre série, la moitié des infections sont survenues dans les 6 premiers mois de suivi sous daratumumab, ce qui est cohérent avec les données de la littérature trouvant un pic d'incidence d'infections bactériennes et virales dans les 6 premiers mois, ceci probablement en lien avec la progression de la maladie au moment de la mise sous daratumumab (43).

Cette étude présente plusieurs limites ; premièrement son caractère rétrospectif avec un certain nombre de données manquantes, notamment concernant les types d'infections survenues avant l'utilisation du daratumumab, les vaccinations et également les prophylaxies prescrites pour certains patients dont le diagnostic de myélome était ancien et pour lesquels les dossiers médicaux n'étaient pas encore informatisés.

Ensuite, nous avons réalisé une comparaison avant et pendant daratumumab chez les mêmes patients, afin de palier à l'hétérogénéité des stratégies thérapeutiques, qui n'aurait pas permis de sélectionner un nombre suffisant de patients présentant des caractéristiques initiales similaires. La configuration de cette étude a permis de réaliser une étude représentative de la population cible, mais elle présente plusieurs biais. Le facteur confondant principal est l'âge plus élevé des patients au moment du traitement par daratumumab. En effet, bien que cela n'ait pas été constaté dans notre série, l'augmentation de l'âge semble être un facteur de risque d'infections chez les patients atteints de myélome dans d'autres études (20) (3). De même, la progression de la maladie au moment de la mise sous daratumumab est connue pour être un facteur de risque d'infections et notamment d'infections virales (42). En comparant les marqueurs de progression de la maladie myélomateuse et de son retentissement lors de la première ligne thérapeutique et lors de la première perfusion de daratumumab, nous avons pu



mettre en évidence une proportion significativement supérieure de patients ayant un taux d'albumine  $< 30\text{g/L}$  au moment de la prescription du daratumumab, sans que ce critère ne soit retrouvé comme facteur de risque d'infections sous daratumumab en analyse univariée. Ce résultat doit être interprété prudemment car nous savons que le taux d'albumine peut varier de façon importante durant le suivi des patients atteints de myélome, sans qu'il ne soit forcément associé à un état de dénutrition, ce d'autant qu'il n'y avait pas de différence significative entre les marqueurs de l'état général répertoriés au moment de la mise sous daratumumab (échelle de performance, diabète, néoplasie évolutive, insuffisance rénale) et au moment de la première ligne de traitement. En revanche, le taux d'albumine est un marqueur de la progression de la maladie et a déjà été montré comme étant associé à un risque accru de mortalité et d'infections fongiques invasives (47) (51).

Un autre facteur confondant est le nombre de lignes de traitement reçu par les patients au moment des infections. En effet, comme l'a montré Teh *et al.* en 2015, le risque d'infections sévères augmente à partir de 3 lignes de traitement antérieur (42). Dans notre étude, 23 patients (30,7%) ont reçu 3 lignes thérapeutiques ou plus, mais le nombre de ligne de traitement n'a pas été objectivé comme facteur de risque d'infections sous daratumumab en analyse univariée même si celui-ci était  $\geq 3$ . De façon similaire, aucune des molécules utilisées avant ou pendant le daratumumab n'a été mise en évidence comme associée aux infections sous daratumumab dans l'analyse univariée malgré une augmentation connue du risque d'infections sous melphalan haute dose, cyclophosphamide, combinaisons de chimiothérapie et corticostéroïdes à haute dose (42).

Enfin, contrairement à ce qui a été montré dans l'étude de Johnsrud qui retrouvait le taux de neutrophiles et de lymphocytes comme facteur de risque d'infections sous daratumumab (40), nous n'avons pas identifié ces anomalies comme facteurs de risque d'infections : mais dans notre étude le taux de neutrophiles et de lymphocytes était recueilli uniquement au début des perfusions, alors qu'il semble diminuer au fur et à mesure des cycles de traitement. De futures études seraient nécessaires pour déterminer un seuil de lymphocytes et neutrophiles au-delà duquel le clinicien se devra d'être plus vigilant.

## CONCLUSION

Alors que les effets immunosuppresseurs du daratumumab jouent un rôle clef dans son efficacité, ils restent partiellement compris et pourraient potentiellement prédisposer les patients à un risque accru d'infections. Cette série met en évidence une augmentation du taux d'infections sous daratumumab comparativement aux combinaisons thérapeutiques utilisées en première ligne chez des patients présentant un myélome en rechute ou réfractaire. De plus, le taux d'incidence des infections bactériennes et virales exogènes principalement respiratoires était également plus élevé sous daratumumab, concomitant à un taux de vaccination insuffisant par rapport à ce qui est actuellement recommandé, devant nous amener à être vigilants sur les pratiques habituelles de prescriptions et de traçabilité dans les dossiers médicaux. Enfin, le taux d'incidence des infections opportunistes et notamment fongiques invasives était plus important sous daratumumab avec un taux de mortalité élevé dont les cliniciens doivent être conscients lors de la prise en charge de patients sous daratumumab.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 15 mars 2008;111(6):2962-72.
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa
3. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev*. 1 mai 2013;27(3):133-42.
4. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.
5. Serghianis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. oct 2015;15(10):563-577.e1-3.
6. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, Remontet L, Troussard X, Maynadié X. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. In.
7. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3635-44.
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):754-66.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 06 2016;375(14):1319-31.
10. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 30 2019;380(22):2104-15.
11. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 24 2017;130(8):974-81.
12. Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 18 2020;396(10245):186-97.

13. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 08 2018;378(6):518-28.
14. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, & Dexamethasone for Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: GRIFFIN. *Blood*. 23 2020;
15. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 06 2019;394(10192):29-38.
16. Yimer H, Melear J, Faber E, Bensinger WI, Burke JM, Narang M, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol*. 2019;185(3):492-502.
17. Mateos M-V, Ludwig H, Bazarbachi A, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *HemaSphere*. févr 2019;3(1):e163.
18. Kyrtsolis MC, Mouzaki A, Maniatis A. Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM). *Med Oncol Northwood Lond Engl*. juill 1999;16(2):73-7.
19. Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, Thursky KA, Worth LJ, Slavin MA. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection. *Blood Rev*. mars 2014;28(2):75-86.
20. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 1 janv 2015;100(1):107-13.
21. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 oct 2009;49(8):1211-25.
22. Frerichs KA, Bosman PWC, van Velzen JF, Fraaij PLA, Koopmans MPG, Rimmelzwaan GF, et al. Effect of daratumumab on normal plasma cells, polyclonal immunoglobulin levels, and vaccination responses in extensively pre-treated multiple myeloma patients. *Haematologica*. 26 sept 2019;
23. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2018;24 Suppl 2:S83-94.
24. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 21 2016;128(3):384-94.

25. Johnsrud A, Susanibar S, Jo Kamimoto J, Johnsrud J, Kothari A, Burgess M, et al. Infectious Complications of Daratumumab-Containing Therapy for Multiple Myeloma. *Blood*. 7 déc 2017;130(Supplement 1):3148-3148.
26. Nahi H, Chrobok M, Gran C, Lund J, Gruber A, Gahrton G, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PloS One*. 2019;14(2):e0211927.
27. ANSM. DARZALEX ▼ (daratumumab) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/DARZALEX-daratumumab-risque-de-reactivation-du-virus-de-l-hepatite-B-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
28. Byun JM, Yoon S-S, Koh Y, Kim I, Jo J, Park H, et al. Daratumumab Monotherapy in Heavily Pretreated Asian Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Real-world Experience. *Anticancer Res*. sept 2019;39(9):5165-70.
29. Sato S, Kambe E, Tamai Y. Disseminated Cryptococcosis in a Patient with Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone. *Intern Med Tokyo Jpn*. 15 mars 2019;58(6):843-7.
30. Nakagawa R, Onishi Y, Kawajiri A, Onodera K, Furukawa E, Sano S, et al. Preemptive therapy for cytomegalovirus reactivation after daratumumab-containing treatment in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. août 2019;98(8):1999-2001.
31. Frerichs KA, Bosman PWC, Nijhof IS, Zweegman S, van de Donk NWCJ. Cytomegalovirus Reactivation in a Patient With Extensively Pretreated Multiple Myeloma During Daratumumab Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(1):e9-11.
32. Lavi N, Okasha D, Sabo E, Oren I, Benyamini N, Bar-Yoseph H. Severe cytomegalovirus enterocolitis developing following daratumumab exposure in three patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 18 août 2018;
33. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, Scaglione F, Corso A, Di Raimondo F, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev*. 2019;34:84-94.
34. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. déc 2012;26(12):2517-20.
35. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76-103.
36. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 1 oct 2015;100(10):1254-66.

37. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2014;32(6):587-600.
38. Régny C, Rodon P, Mariette C, El Zenni N, Pegourié-Bandelier B. [Evaluation of infectious prevention practices in myeloma]. *Med Mal Infect*. févr 2019;49(1):76-8.
39. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
40. Johnsrud AJ, Johnsrud JJ, Susanibar SA, Kamimoto JJ, Kothari A, Burgess M, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2019;185(1):187-9.
41. Xu W, Li D, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur J Haematol*. déc 2019;103(6):542-51.
42. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol*. 1 oct 2015;171(1):100-8.
43. Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, Thursky KA, Slavin MA. Risks and burden of viral respiratory tract infections in patients with multiple myeloma in the era of immunomodulatory drugs and bortezomib: experience at an Australian Cancer Hospital. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juill 2015;23(7):1901-6.
44. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 19 août 2020;
45. Jung S-H, Kang S-J, Jang H-C, Ahn J-S, Yang D-H, Lee S-S, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis for prevention of severe infections in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing regimens. *Int J Hematol*. nov 2014;100(5):473-7.
46. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Prophylactic levofloxacin to prevent infections in newly diagnosed symptomatic myeloma: the TEAMM RCT. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2019;23(62):1-94.
47. Tsai C-K, Liu Y-C, Kuan AS, Lee K-L, Yeh C-M, Lee Y-T, et al. Risk and impact of invasive fungal infections in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 1 août 2020;99(8):1813-22.
48. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 oct 2008;(4):CD006501.
49. Blombery P, Prince HM, Worth LJ, Main J, Yang M, Wood EM, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin during autologous haemopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma is not associated with reduced infectious complications. *Ann Hematol*. 1 oct 2011;90(10):1167-72.

50. Park S, Jung CW, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Kim K. Incidence of infection according to intravenous immunoglobulin use in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients with multiple myeloma. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(5):679-87.
51. Eriksson KM, Cederholm T, Palmblad JE. Nutrition and acute leukemia in adults: relation between nutritional status and infectious complications during remission induction. *Cancer.* 15 mars 1998;82(6):1071-7.

**Mathilde LACROIX**

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

**RISQUE INFECTIEUX ASSOCIE AU DARATUMUMAB  
EN TRAITEMENT DU MYELOME.**

**Résumé**

**Introduction:** Le daratumumab, anticorps monoclonal ciblant le CD38, fait partie des nouvelles thérapies ayant transformé l'approche thérapeutique du myélome ces dernières années, mais son impact sur l'immunité et le risque infectieux reste incertain. L'objectif de l'étude était d'évaluer le risque d'infections notamment opportunistes chez les patients traités par daratumumab pour un myélome.

**Matériel et méthode:** Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique concernant les patients traités par daratumumab pour un myélome dans notre centre entre le 01/01/2012 et le 20/09/2019.

**Résultats:** Au total 75 patients ont été inclus. Sous daratumumab, 69% des patients ont présenté au moins une infection, la majorité étaient d'origine bactérienne (39,9%) et localisées aux voies respiratoires (63,6%). 9,3% des patients ont présenté au moins une infection opportuniste (une pneumocystose, une nocardiose, une aspergillose et six candidoses). Le taux d'incidence d'infections globales sous daratumumab était de 176 pour 100 patients-années (IC 95 [149,72-205,54]) contre 65 pour 100 patients-années (IC 95 [57,06-74,06]) avant daratumumab. Le taux d'incidence d'infections opportunistes sous daratumumab était de 10 pour 100 patients-années (IC 95 [5,9-20,4]) contre 6 pour 100 patients-années avant daratumumab (IC 95 [3,9-9,1]). 72% des patients avaient une prophylaxie antibactérienne, 86,7% une prophylaxie anti-pneumocystose, 98,7 % une prophylaxie par aciclovir, 20% étaient vaccinés contre la grippe, 26,7% contre le pneumocoque et 10,7% contre l'*Haemophilus influenzae*.

**Conclusion:** L'augmentation du taux d'infections globales mais aussi opportunistes sous daratumumab en traitement de myélome en rechute doit amener les cliniciens à être vigilants à la prescription des antibioprofylaxies et des vaccinations actuellement recommandées.

**Mots Clefs**

Myélome multiple – daratumumab – infection – infections opportunistes – antibioprofylaxie– vaccination



# Mathilde LACROIX

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

## INFECTIOUS RISK ASSOCIATED WITH DARATUMUMAB IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA.

### Abstract

**Introduction:** Daratumumab, a monoclonal antibody targeting CD38, is one of the new therapies that have transformed the treatment approach in multiple myeloma in recent years, but its impact on immunity and the infectious risks remains uncertain. The objective of the study was to assess the risk of infections, including opportunistic infections, in patients treated with daratumumab for myeloma.

**Methods:** We conducted a retrospective, single-center study of patients treated with daratumumab for myeloma in our center between 01/01/2012 and 09/20/2019.

**Results:** A total of 75 patients were included. 69% of patients had at least one infection, the majority of which was bacterial (39.9%) and localized to the respiratory tract (63.6%). 9.3% had at least one opportunistic infection (one pneumocystis, one nocardiosis, one aspergillosis and six candidiasis). The overall infection incidence rate under daratumumab was 176 per 100 patient-years (CI 95 [149.72-205.54]) versus 65 per 100 patient-years (CI 95 [57, 06-74.06]) before daratumumab. The incidence rate of opportunistic infections under daratumumab was 10 per 100 patient-years (CI 95 [5.9-20.4]), versus 6 per 100 patient-years before daratumumab (CI 95 [3.9-9.1]). 72% of patients had antibacterial prophylaxis, 87% anti-pneumocystis prophylaxis, 99% acyclovir prophylaxis, 20% were vaccinated against influenza, 27% against pneumococcus and 11% against *Haemophilus influenzae*.

**Conclusion:** The increase in the rate of global but also of opportunistic infections under daratumumab for the treatment of myeloma should prompt the clinician to be vigilant about the prescription of antibiotic prophylaxis and vaccinations currently recommended.

### Keywords

Multiple myeloma - daratumumab - infection - opportunistic infections - antibiotic prophylaxis - vaccination