



THESE DE DOCTORAT

Immunologie et Microbiologie

Réponses immunitaires innées anti-aspergillaires et inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton

Marion Blaize

Encadrée par le Pr Arnaud Fekkar

Prix de thèse d'Université ANOFEL 2025

Assemblée générale du 3 avril 2025



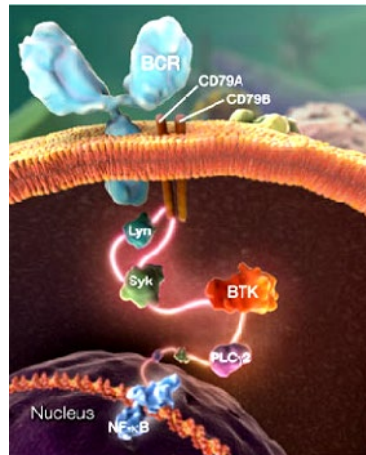
ANOFEL

Problématique

- Survenue d'aspergillose chez des patients traités par inhibiteurs de Btk

Inhibiteurs de BTK : nouvelle classe thérapeutique
(années 2010)
1^{ère} molécule = ibrutinib

Indications :
Hémopathies lymphoïdes B
Pathologies auto immunes



Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib

[Clinical Trials & Observations](#) [Brief Report](#)

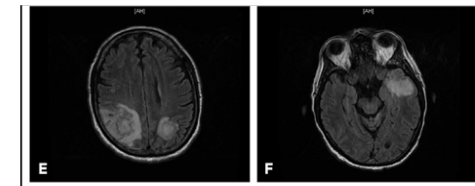
David Ghez, Anne Calleja, Caroline Protin, Marine Baron, Marie-Pierre Ledoux, Gandhi Damaj, Mathieu Dupont, Brigitte Dreyfus, Emmanuelle Ferrant, Charles Herbaux, Kamel Laribi, Ronan Le Calloch, Marion Malphettes, Franciane Paul, Laetitia Souchet, Malgorzata Truchan-Graczyk, Karen Delavigne, Caroline Dartigues, Loïc Ysebaert on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group

[Check for updates](#)

Blood (2018) 131 (17): 1955-1959.

Characteristics of invasive fungal infection

Isolated microorganism	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	16
<i>Aspergillus nidulans</i>	1
Zygomycetes (<i>Lichtheimia corymbifera</i>)	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	1



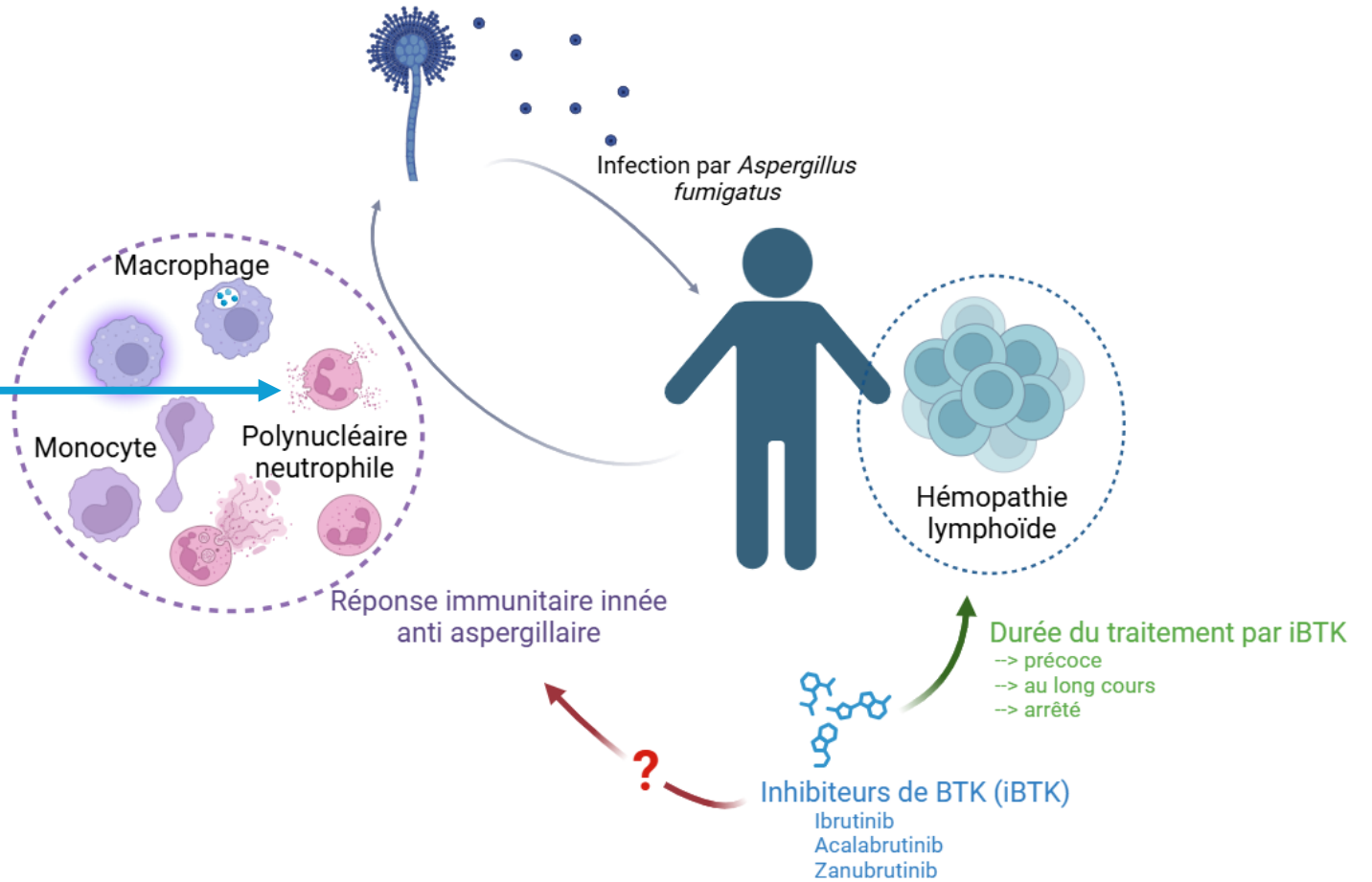
Interval between start of ibrutinib and diagnosis of IFI (months)

Median [range] 3 [1-30]

Ghez et al. 2018

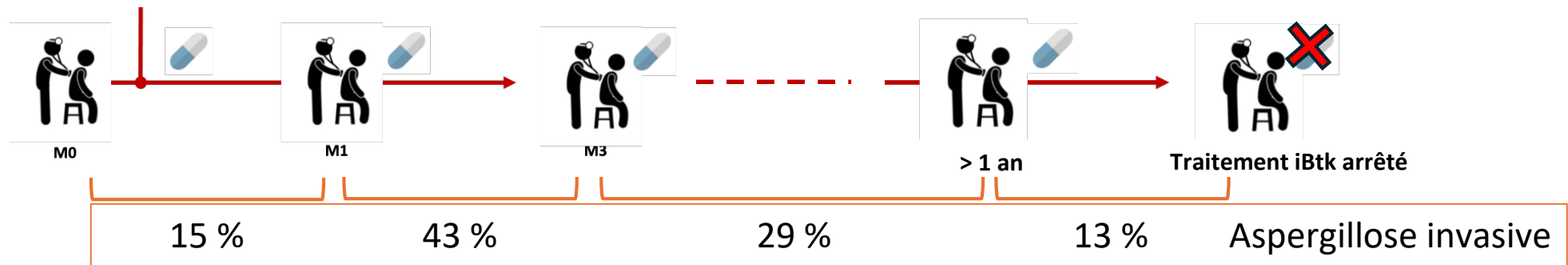
Problématique

Altération de l'immunité
innée anti-aspergillaire chez
les patients traités par iBTK ?



Matériel et méthode

Inclusion : Patients traités par iBTK



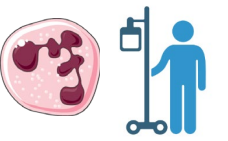
Gibert C, Blaize M, Fekkar A, 2024

et patients atteints de XLA



Mutation dans le gène BTK → Maladie de Bruton
= Agammaglobulinémie liée à l'X = XLA

VIDEO-MICROSCOPIE : Co-culture PN / *Aspergillus fumigatus*



Conidies germées *A. fumigatus* DsRed

: Neutrophiles

MOI : 1:16

Sytox Green

ADN extracellulaire

Vidéo 16h

1 image / 3min

Analyse

Interaction cellule-champignon

« *engulfment* » « *killing* »



Film : durée 7h

Engulfment : T = 2h30

Killing : T = 6h00

Résultats : destruction de conidies germées (vidéomicroscopie)

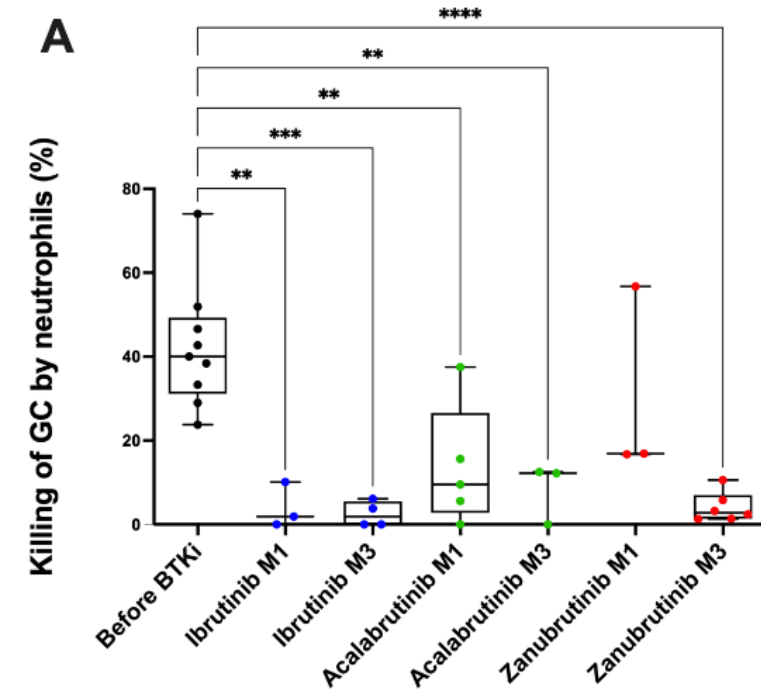
↘ *killing* d'*A. fumigatus* par les PN

M1, M3, traitement ibrutinib prolongé

restauration à l'arrêt de l'ibrutinib

Acalabrutinib, Zanubrutinib (M1, M3)

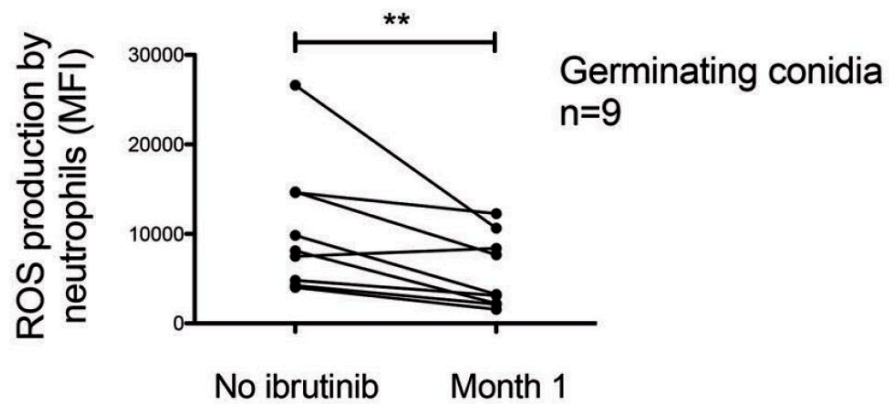
↘ *killing*



Résultats : réponse oxydative (ROS)

Ibrutinib

↘ production ROS
M1, traitement prolongé
Restauration à l'arrêt à confirmer

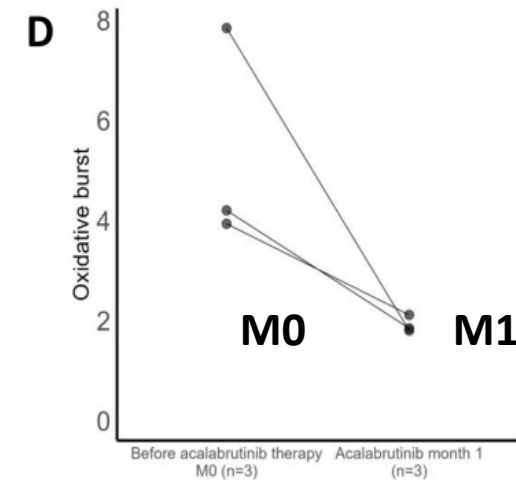


Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus*

Damien Blez,^{1*} Marion Blaize,^{1*} Carole Soussain,² Alexandre Boissonnas,¹
 Aida Meghraoui-Kheddar,¹ Natacha Menezes,³ Anais Portalier,⁴ Christophe
 Combadière,¹ Véronique Leblond,^{1,4} David Ghez^{2,3} and Arnaud Fekkar^{1,3,5}

Acalabrutinib

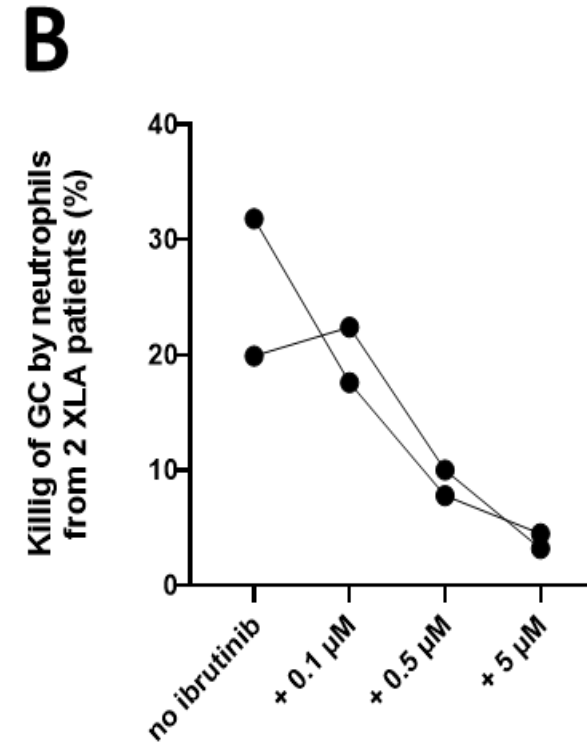
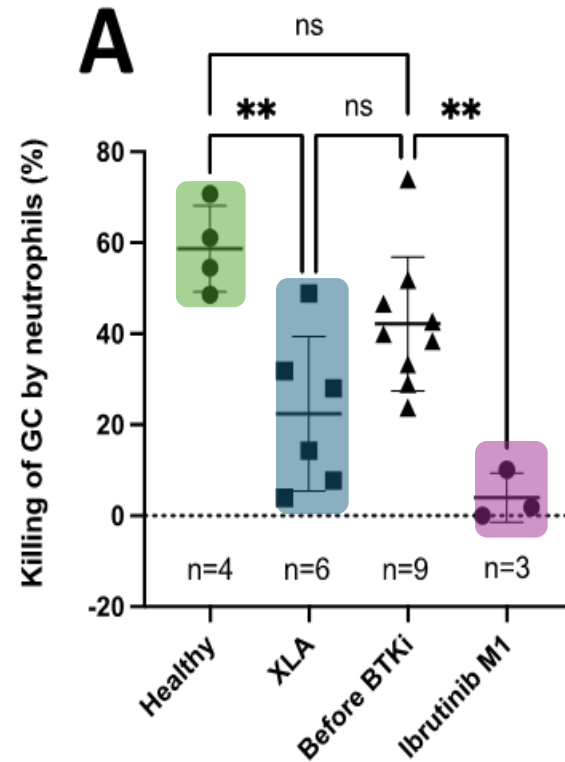
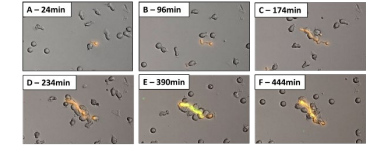
tendance ↘ production ROS
M1



Invasive Aspergillosis with impaired neutrophil responses against *Aspergillus fumigatus* in patients treated with Acalabrutinib—findings from three cases

Marion Blaize^{1*}, Guillaume Thizy², Alexandre Boissonnas², Anais Portalier³,
 Fanny Lanternier⁴, Clémentine de La Porte des Vaux⁴, Felipe Suarez⁵,
 Marie-Elisabeth Bougnoux⁶, Juliette Guitard⁷, Arnaud Jabet⁷, Nicolas Stocker⁸,
 Abdelmalek Aoudjhane⁸, Damien Roos-Weil³, Arnaud Fekkar¹

Réponse anti-aspergillaire des patients XLA



↘ killing

Killing **Sains** > killing **XLA** > killing **ibrutinib M1**

↘ killing

En présence d'**ibrutinib**

Conclusion

Impact fonctionnel des inhibiteurs de Btk de 1^{ère} et 2^{nde} générations sur les réponses innées anti-aspergillaires
dès initiation du traitement
et tout au long du traitement

Rôle de la Btk dans réponse anti-aspergillaire des polynucléaires neutrophiles

+ un effet *off-target* des iBtk



Equipe Chimiokines, Phagocytose et Inflammation

Alexandre Boissonas

Sandrine Barthélémy	Jennifer-Joy Gerges (M2)
Damien Blez (M2)	Noëlline Guillou
Olivia Bonduelle	François Lanthiez
Frédérique Boquel (M2)	Aïda Meghraoui-Kheddar
Christophe Combadière	Guillaume Thizy (M2)
Philippe Deterre	Laetitia Velly
Arnaud Fekkar	Eléonore Weber-Delacroix
Marina Firpion	Michèle-Noël Wokam

Membres d'autres équipes

Armanda Casrouge	Solène Fastenackels
Manon Chauvin	Alexandre Godmer
Jean François Franetich	Allon Weiner



Parasitologie Mycologie – Pitié Salpêtrière

Renaud Piarroux

Arnaud Fekkar

Marianne Candau	Isabelle Meyer
Vanessa Diuron	Anne-Cécile Normand
Mégane Jolivet	Martine Palous

Et l'ensemble des biologistes, techniciens, ingénieurs du service



Hématologie Clinique – Pitié Salpêtrière

Véronique Leblond
Damien Roos-Weil
Anaïs Portalier
Charlotte Spindler

Hématologie Clinique – Gustave Roussy

David Ghez



Hématologie Clinique – Institut Curie

Carole Soussain



Institut Pasteur Paris

Vishu Aamanianda Bopaiah



Centre de Dépistage des Déficits Immunitaires – Necker

Jérémie Rosain

Immuno-Hématologie et Rhumatologie Pédiatrique – Necker

Agathe Escudier

Hématologie Clinique Adulte – Necker

Felipe Suarez
Morgane Cheminant