

Nombreuses complications infectieuses du ruxolitinib dans la réaction du greffon contre l'hôte corticorésistante ?

Clémence Mediavilla

La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) corticorésistante (CR) est une complication sévère postallogreffe contribuant à l'augmentation de la mortalité. Récemment, plusieurs études ont rapporté une efficacité du ruxolitinib (ruxo), un inhibiteur de JAK1/2, dans la GVHD aiguë et chronique corticorésistante (A-GVHD CR et C-GVHD CR) [1] en diminuant l'activation et la prolifération des lymphocytes T [2] ainsi qu'en inhibant l'expansion des lymphocytes B [3]. Plusieurs études se sont intéressées aux risques infectieux du ruxo dans la myélofibrose, révélant une augmentation d'infections notamment pneumopathies, réactivations d'hépatite B, zona et tuberculose [4]. Dans l'étude de Polverelli [5], sur 507 patients recevant du ruxo pour une myélofibrose, 22 % avaient développé une infection dont 78 % d'infections bactériennes. Il existe peu d'études rapportant les complications infectieuses (notamment bactériennes et fongiques) du ruxo postallogreffe. Dans cette étude [6], la GVHD CR aiguë était définie par :

- une progression de la GVHD après 72 h post-corticothérapie (2 mg/kg),
- ou la stabilité d'une GVHD viscérale après cinq jours de corticothérapie (2 mg/kg),
- ou la stabilité ou la progression d'une GVHD cutanée après une semaine de corticothérapie 1 mg/kg,
- ou la réapparition de la GVHD à la décroissance de la corticothérapie.

La GVHD CR chronique était définie par une réponse insuffisante malgré quatre semaines d'une corticothérapie à doses supérieures à 0,5 mg/kg/j.

Le ruxo était initié à la dose de 5 mg × 2/j et augmenté à partir de trois jours de traitement, selon la réponse, jusqu'à 10 mg × 2/j pour la GVHD CR aiguë (A-GVHD CR) et initialement à 10 mg × 2/j pour la GVHD CR chronique (C-GVHD CR). Dès l'initiation du ruxo, la décroissance des corticoïdes était engagée pour atteindre une dose de 0,2 mg/kg/j à J56. La réponse était évaluée à J28 et à la date de « meilleure réponse ». Toutes les infections depuis l'introduction du ruxo jusqu'au J180 de l'introduction ou jusqu'à l'arrêt de traitement étaient rapportées.

Quarante-trois patients avec une GVHD CR ont été traités par ruxo entre février 2016 et juillet 2018 : dix-neuf patients pour A-GVHD CR et vingt-quatre pour C-GVHD CR. Le suivi médian à partir de l'introduction du ruxo était de 163 jours (12-658). Les patients étaient principalement des hommes (65 %), 51 % des patients avaient un donneur phéno-identique (52 % A-GVHD CR et 50 % C-GVHD CR), 40 % des patients avaient un donneur génétique (32 % A-GVHD CR et 46 % C-GVHD CR), 7 % un donneur haplo-identique (11 % A-GVHD CR et 4 % C-GVHD CR) et un seul patient avait un donneur de ficher 9/10 (dans le groupe A-GVHD CR). Il n'y avait pas de différence selon l'intensité du conditionnement dans le groupe A-GVHD CR (47 % MAC, 53 % RIC) mais plus de conditionnement MAC dans le groupe C-GVHD CR (58 % versus 42 %).

Parmi les dix-neuf patients traités pour une A-GVHD CR, trois avaient une GVHD CR cutanée, sept avaient une GVHD gastro-intestinale et neuf plusieurs atteintes. Quinze patients n'avaient pas répondu à la cortico-

thérapie et quatre avaient commencé le ruxo pendant la décroissance des corticoïdes. Le ruxo était initié en médiane à quatre-vingt-treize jours postallogreffe (24-265 jours) et vingt et un jours (3-162 jours) après l'initiation des corticoïdes. La meilleure réponse observée était de 89 % avec 26 % de réponse partielle et 63 % de réponse complète (tableau 1). Parmi les trois patients non répondeurs à J28, deux avaient une A-GVHD CR de grade 4 et un patient une A-GVHD CR de grade 3. La médiane de traitement par ruxo était de quatre-vingt-dix jours (11-630 jours). Les causes d'arrêt du ruxo étaient la progression de la GVHD pour quatre patients, le décès pour trois, la rechute pour deux et les cytopénies pour un.

Parmi les vingt-quatre patients traités pour une C-GVHD CR, l'atteinte était cutanée pour seize d'entre eux, orale pour neuf, oculaire pour quatre, hépatique pour quatre, pulmonaire pour quatre, gastro-intestinale pour trois et un avait des manifestations à type de polyneuropathie. La meilleure réponse observée était de 83 % mais avec seulement trois patients ayant une rémission complète. Les quatre patients non répondeurs avaient tous une sclérose cutanée sévère et un patient avait également une atteinte pulmonaire. La durée médiane de traitement par ruxo était de 166 jours (60-932). Seulement un patient a arrêté le ruxo pour neutropénie.

Les cytopénies étaient plus fréquentes quand le ruxo était instauré dans un contexte de A-GVHD CR versus une C-GVHD CR (36 versus 17 % des patients). Des neutropénies de grade ≥ 3 étaient retrouvées chez cinq patients avec une A-GVHD CR et quatre patients avec une C-GVHD CR, les thrombopénies grade ≥ 3 chez

Tableau 1

Caractéristiques de patients et efficacité du ruxolitinib		
	A-GVHD CR (n = 19)	C-GVHD CR (n = 24)
Grade de la GVHD	Grade 3 = 15 Grade 4 = 4	Modéré = 16 Sévère = 8
Intervalle entre la ruxo et la greffe	93 (24-265)	768 (253-1926)
Nombres de lignes antérieures	2 (1-4)	2 (1-5)
Réponse à J28		
- Réponse :	16 (84 %)	15 (63 %)
- Réponse partielle	7 (37 %)	
- Réponse complète	9 (47 %)	
Meilleure réponse		
- Réponse :	17 (89 %)	20 (83 %)
- Réponse partielle	5 (26 %)	17 (67 %)
- Réponse complète	12 (63 %)	3 (13 %)

trois patients ayant une A-GVHD CR (aucun patient avec une C-GVHD CR) et une anémie de grade ≥ 3 était retrouvée chez deux patients avec une A-GVHD CR et un patient avec une C-GVHD CR. Deux patients ont arrêté le ruxo pour une cytopénie persistante. Parmi les quarante-trois patients, 42 % patients ont développé au moins une infection documentée. L'incidence des infections était de 0,41 infection/100 jours de ruxolitinib et le temps médian de l'infection était de trente-quatre jours (9-197 jours) après l'initiation du ruxo.

Parmi les dix-neuf patients traités par ruxo pour A-GVHD CR, 68 % ont développé au moins une infection et 26 % patients ont développé plusieurs infections soit 1,1 infection/100 jours de ruxo (tableau 2). Au moment de l'infection, tous les patients avaient une prophylaxie antiherpétique, 69 % une prophylaxie antipneumocystis, 84 % une prophylaxie antifongique et 15 % une prophylaxie antibactérienne par céphalosporine. Trente et un pour cent de ces patients étaient sous ruxo 20 mg/j. De plus, 38 %

avaient une corticothérapie associée supérieure à 30 mg/j et dix patients étaient sous sirolimus ou tacrolimus. Douze patients (63 %) présentaient des infections virales dont 21 % des réactivations CMV (sans maladie à CMV) 11 % des réactivations à herpèsvirus humain 6 (HHV6) sans cytopénie ou encéphalopathie et 11 % une cystite à BK (non sévère)

et 21 % des patients ont développé une infection respiratoire virale haute. Huit patients (42 %) patients ont développé une bactériémie : à entérocoque pour trois patients, à *Klebsiella* pour un patient, à *Escherichia coli* pour un patient, à *Citrobacter* pour un patient, à *Staphylococcus aureus* pour un patient et à *Staphylococcus epidermidis* pour un patient. Un patient a développé une infection urinaire à *E. coli* et un patient une sinusite à *Pseudomonas*. Aucune infection fongique n'a été constatée. Deux patients sont décédés d'un choc septique à entérocoque.

Parmi les vingt-quatre patients traités par ruxo pour C-GVHD CR, 21 % ont développé au moins une infection dont trois ayant développé plusieurs infections, soit 0,15 infection/100 jours de ruxo (tableau 2). Au moment de l'infection, tous les patients avaient une prophylaxie antiherpétique, 80 % une prophylaxie antipneumocystis, 40 % une prophylaxie antifongique et 20 % une prophylaxie antibactérienne par pénicilline V. Les cinq patients ayant développé une infection recevaient le ruxo à 20 mg/j. Quarante-vingts pour cent des patients recevaient plus de 30 mg de corticoïdes et 40 % un autre immunosuppresseur (tacrolimus ou mycophénolate

Tableau 2

Complications infectieuses liées au ruxolitinib		
	A-GVHD CR (n = 19)	C-GVHD CR (n = 24)
Infections	13 (68 %)	5 (21 %)
Infections bactériennes	10 (50 %)	4 (17 %)
Infections virales :	12 (63 %)	3 (13 %)
- Réactivation CMV	4 (21 %)	1 (4 %)
- Infection respiratoire	4 (21 %)	1 (4 %)
- Autres	4 (21 %)	1 (4 %)
Infections fongiques	0	1 (4 %)
Décès liés aux infections	2 (11 %)	



mofétil). Deux patients ont développé une pneumopathie bactérienne, un patient a développé une bactériémie à *S. aureus*, un patient a développé une infection urinaire à *E. coli*. Trois patients ont développé une infection virale : une réactivation virale pour un patient, des ulcérations herpétiques à HSV1 pour un patient, et une infection respiratoire virale haute. Un patient a développé une aspergillose pulmonaire.

En analyse univariée, aucune caractéristique pré greffe n'était liée à l'augmentation des infections, mais il y avait significativement plus d'infections chez les patients présentant une A-GVHD-CR (versus C-GVHD-CR) ($p < 0,005$). Parmi les patients traités pour une A-GVHD-CR, ni le jour postallogreffe, ni l'apparition d'une neutropénie, ni le nombre de thérapies précédentes n'étaient associés à l'apparition d'une infection.

Cette étude montre une bonne efficacité du ruxo dans la GVHD CR mais son originalité est de décrire les

complications infectieuses dans cette situation. Avec 68 % d'infections en cas de A-GVHD CR et 21 % d'infections en cas de C-GVHD CR, les auteurs soulignent le haut risque d'infections du ruxo dans cette indication. Cependant, ce nombre d'infections, peut également en partie s'expliquer par le pourcentage de patients sous corticoïdes (38 % pour la A-GVHD CR et 80 % pour la C-GVHD CR) ou/et sous un autre immunosuppresseur chez ces patients fragiles. De plus, dans cette étude, plusieurs autres facteurs pouvant augmenter le risque infectieux n'ont pas été étudiés notamment les autres immunosuppresseurs utilisés, la réponse de la GVHD, les comorbidités du patient, ses antécédents infectieux, etc. Ensuite, si certaines complications sont graves voire mortelles (notamment en cas de A-GVHD CR) certaines de ses complications restent tolérables (infection respiratoire virale haute, réactivation HHV6 non compliquée, etc.) alors que le bénéfice du traitement semble certain. Enfin, cette étude montre la

nécessité d'une étroite surveillance chez les patients sous ruxo pour une GVHD CR et notamment en cas de A-GVHD CR.]

Références

- [1] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015 ; 29 : 2062-8.
- [2] Choi J, Cooper ML, Alahmari. et al. Pharmacologic blockade of JAK /JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS ONE* 2014 ; 9 : e109799.
- [3] Jackson SW, Jacobs HM, Arkatkar T, et al. B cell IFN- γ receptorsignaling promotes autoimmune germinal centers via cell-intrinsic induction of BCL-6. *J Exp Med* 2016 ; 21 : 733-50.
- [4] Dioverti MV, Abu Saleh OM, Tande AJ. Infectious complications in patients on treatment with Ruxolitinib: case report and review of the literature. *Infect Dis* 2018 ; 5 : 381-7.
- [5] Polverelli N, Breccia M, Benevolo G, et al. Risk factors for infections in myelofibrosis. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 37-41.
- [6] Abedin S, McKenna E, Chhabra S, et al. Efficacy, toxicity, and infectious complications in ruxolitinib-treated patients with corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25 : 1689-94.

doi: 10.1684/hma.2019.1497

Place de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques d'emblée chez les patients porteurs d'un syndrome myélodysplasiques de haut risque et leucémies aiguës myéloblastiques secondaires

Laure Farnault
Geoffroy Venton

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (Allo-HSCT) est le seul traitement potentiellement curatif des syndromes myélodysplasiques (SMD), notamment ceux de haut risque mais aussi des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires (LAM^{Zaire}) qui comprennent les LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) et LAM post-chimiothérapie (LAM-t). La place de la cytoré-

duction (*debulking*) avant l'Allo-HSCT reste en revanche un sujet controversé.

Deux approches thérapeutiques peuvent être discutées. La première est de conduire les patients à l'Allo-HSCT en rémission complète (RC) avec une maladie résiduelle (MRD) négative ou à défaut, la plus basse possible. Si cette option est retenue, la question du meilleur traitement cytoréducteur se pose. En effet, la chimiothérapie intensive (CI) apporte le plus de chance d'obtenir une RC, mais avec une morbi-morta-

lité non négligeable. L'alternative est celle des agents hypométhylant (HMA), moins efficace, certes, mais moins toxique. L'alternative envisageable, consiste à prioriser l'Allo-HSCT, afin de réduire le plus possible les toxicités inhérentes aux traitements cytoréducteurs (CI/HMA) mais également limiter la sélection de population sous-clonales résistantes aux traitements. Schroeder et son équipe présentent ici une étude rétrospective portant sur une cohorte de 165 patients allogreffés entre 1999 et