

■ Auteur



Frédéric BARON
Hématologue.

Expertise :

Chercheur au FNRS Belgique, spécialisé dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Il est secrétaire de la section leucémie de l'EORTC, et est membre de plusieurs sociétés dont l'ASH, l'ASBMT, l'EBMT et l'EHA. Département de Médecine, Service d'Hématologie, CHU Sart-Tilman, Liège. Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée (GIGA)-I³, Section Hématologie, Université de Liège.

Correspondance :

Université de Liège
Département
d'hématologie
CHU Sart-Tilman
4000 Liège Belgium.
Tél : 32-4-366 72 01
Fax : +32-4- 366 88 55
f.baron@ulg.ac.be

Coécrit avec

Sophie Servais

Médecin en cours de spécialisation en hématologie, et aspirant de recherche « Télévie » au FNRS Belgique. Département de Médecine, Service d'Hématologie, CHU Sart-Tilman, Liège. Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée (GIGA)-I³, Section Hématologie, Université de Liège.

Déclaration publique d'intérêts :

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt.

Rituximab et maladie du greffon contre l'hôte chronique

La maladie du greffon contre l'hôte (« greffe-*versus*-hôte » – GVH) chronique (GVHc) est une complication fréquente des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

À l'heure actuelle, à l'exception des corticostéroïdes, peu de traitements se sont avérés réellement efficaces pour la prise en charge de la GVHc. Des données récentes suggèrent un rôle important des lymphocytes B (LB) dans la physiopathologie de la GVHc. Elles constituent le rationnel scientifique à une série d'études évaluant l'efficacité du rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 exprimé à la surface des LB, dans la prévention ou le traitement de la GVHc.

Rituximab : un anticorps anti-lymphocyte B (LB)

Le rituximab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa, chimérique murin et humain, dirigé contre l'antigène CD20 exprimé à la surface des LB, depuis le stade pré-B jusqu'au stade B mature⁽¹⁾. Par son action ciblée contre les LB, cette molécule a révolutionné le traitement de nombreuses hémopathies lymphoïdes malignes de type B. Elle a également démontré son efficacité dans le traitement de certaines pathologies auto-immunitaires telles que les cytopénies auto-immunitaires, la polyarthrite rhumatoïde, ou le lupus érythémateux disséminé, ainsi que dans le traitement des rejets de greffes d'organes solides causés par des anticorps⁽¹⁾.

Les mécanismes d'action du rituximab sont multiples (**figure 1**). Le principal d'entre eux est la déplétion cellulaire B. En effet, la liaison du rituximab à l'antigène CD20 à la surface des LB est capable d'induire la destruction de ceux-ci selon différentes voies de mort cellulaire : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, cytotoxicité dépendant du complément et induction directe de l'apoptose⁽¹⁾. Certaines études ont également démontré une amélioration de la fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg) après un traitement par rituximab⁽²⁾. D'autres ont mis en évidence une diminution de l'expression des molécules de costimulation des lymphocytes T à la surface des LB, après un traitement par rituximab⁽¹⁾.

Rôle émergent des lymphocytes B dans l'immunobiologie de la GVHc

Initialement considérée comme toute manifestation de la maladie du greffon survenant plus de 100 jours après la greffe de CSH, la GVHc est actuellement définie sur base de manifestations cliniques et biologiques spécifiques, souvent semblables aux manifestations observées lors de certaines pathologies auto-immunes telles que la sclérodémie, le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux disséminé, la cirrhose biliaire primitive ou la bronchiolite oblitérante⁽³⁾. Elle touche jusque 60 % des survivants à long terme des allogreffes de CSH, et est responsable d'une morbi/mortalité tardive importante. De plus, elle peut considérablement affecter la qualité de vie des patients lorsqu'elle est sévère. Par contre, la GVHc est associée à l'effet bénéfique de la greffe contre la tumeur⁽⁴⁾.

La physiopathologie de la GVHc n'est que partiellement élucidée⁽³⁾. L'implication possible des LB a été proposée la première fois dans les années 1970 sur la base des similitudes cliniques entre la GVHc et certaines maladies auto-immunes, et sur la démonstration de la présence de dépôts d'anticorps IgM et de complément dans la jonction dermo-épidermique de patients atteints de GVHc cutanée⁽⁵⁾. Depuis lors, différents groupes ont rapporté des nombreuses autres observations soutenant l'hypothèse d'un rôle important des LB dans la GVHc^(3, 6, 7). Parmi celles-ci, citons



la corrélation entre le nombre de LB greffés et l'incidence de GVHc, l'identification de titres élevés d'auto-anticorps chez certains patients atteints de GVHc, la forte corrélation entre la détection d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes encodés sur le chromosome Y (H-Y) et l'incidence de GVHc post-greffe lors d'allogreffes entre receveur masculin et donneur féminin, et la démonstration d'une perturbation de l'homéostasie des LB chez les patients souffrant de GVHc.

Les cibles antigéniques des auto-/allo-anticorps présents dans la GVHc sont multiples et différentes d'un patient à l'autre⁽³⁾. Spécifiquement, on peut retrouver des allo-anticorps dirigés contre des antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité différents entre le donneur et le receveur, ou des auto-anticorps dirigés contre des motifs antigéniques non polymorphiques (anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-cytosquelettes, anticorps anti-neutrophiles, anticorps anti-récepteurs au PDGF), communs au donneur et au receveur. Ces anticorps pourraient être directement impliqués dans les manifestations de GVHc en induisant des lésions tissulaires *via* l'activation du complément et/ou l'activation d'effecteurs cellulaires ou en favorisant les phénomènes fibrotiques dans le cas d'auto-anticorps agonistes dirigés contre le récepteur du PDGF, ou ne représenter que des biomarqueurs non pathogènes. Leur rôle physiopathologique dans la GVHc reste actuellement encore controversé.

Il est probable que les LB contribuent à la physiopathologie de la GVHc d'avantage *via* des mécanismes indépendants de la production d'anticorps tels que la présentation d'auto-/allo-antigènes aux lymphocytes T du donneur, et la production de certaines cytokines activatrices^(3, 8) (tableau 1).

L'homéostasie des LB semble être perturbée lors de la GVHc. À l'instar des patients souffrant de pathologies auto-immunes, les patients atteints de GVHc ont une proportion plus faible de LB naïfs et une proportion plus importante de LB mémoires activés⁽³⁾. Des études récentes ont montré que les taux sanguins de BAFF (*B cell activating factor of TNF family*), une cytokine essentielle pour la survie et l'homéostasie des LB, étaient plus élevés chez les patients allogreffés atteints de GVHc que chez les patients greffés indemnes de GVHc⁽³⁾. La persistance d'un taux élevé de BAFF associé à un nombre faible de LB naïfs en post-greffe pourrait être un élément initiateur de la perte de tolérance des LB et de l'apparition de LB auto-réactifs par inhibition de l'apoptose. Par ailleurs, certaines sous-population de LB exercent, en conditions physio-

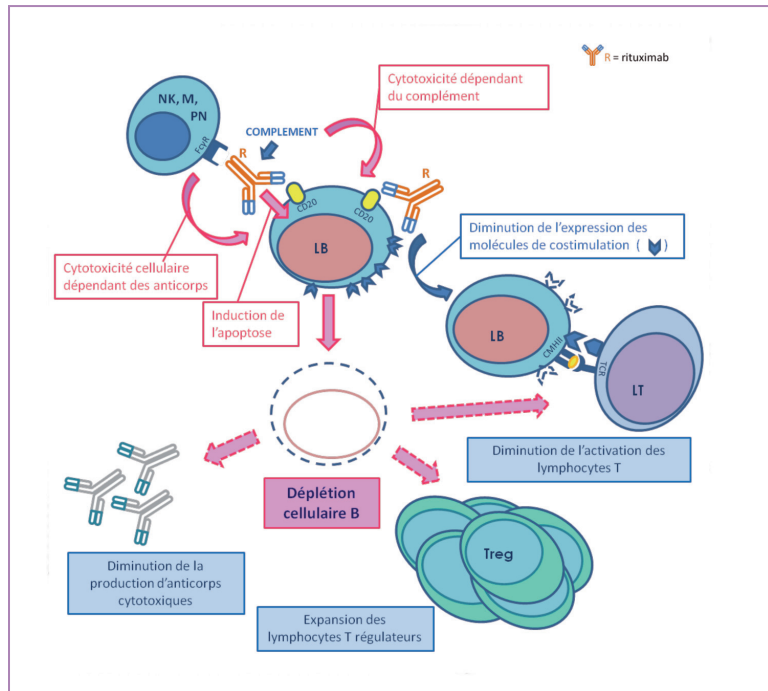


Figure 1 : Effets thérapeutiques du rituximab

logiques, une fonction immunomodulatrice et participent au maintient de la tolérance T périphérique⁽³⁾. Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer si ces sous-populations sont affectées lors de la GVHc.

Rituximab comme traitement de la GVHc

Rituximab comme traitement de la GVHc cortico-résistante

À l'heure actuelle, la corticothérapie systémique associée ou non à un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) reste le traitement standard de première ligne de la GVHc. Il n'existe malheureusement aucun consensus thérapeutique concernant le traitement des GVHc cortico-résistantes.

L'utilisation du rituximab comme traitement de la GVHc cortico-résistante a débuté après le rapport d'un cas de la résolution d'une GVHc extensive après l'administration de rituximab chez une patiente souffrant d'une thrombocytopénie immune après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques⁽⁹⁾. Après cette observation originale, plusieurs études cliniques ont évalué l'efficacité du rituximab dans cette indication.

Récemment, Kharfan-Dabaja *et coll.* ont synthétisé les résultats de celles-ci dans une méta-analyse (3 études prospectives, 4 rétrospectives, incluant les données de 108 patients)⁽¹⁰⁾. Pour la plupart d'entre elles, le schéma thérapeutique comprenait 4 semaines de traitement par rituximab avec une dose hebdomadaire de 375 mg/m². Le taux de réponse global de la GVHc au trai-

Le traitement par rituximab induit la déplétion cellulaire B via différents mécanismes : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, cytotoxicité dépendant du complément et induction directe de l'apoptose. Il entraîne ainsi la destruction des clones B auto-alloréactifs responsable de la production d'auto-/allo-anticorps et/ou de l'activation de lymphocytes T réactifs. Le traitement par rituximab entraîne également une diminution de l'expression des molécules de costimulation des lymphocytes T à la surface des LB et l'expansion des lymphocytes T régulateurs.
 LB : lymphocyte B ;
 LT : lymphocyte T ;
 NK : cellule *natural killer* ;
 M : macrophage ;
 PN : polynucléaire neutrophile ;
 Treg : lymphocyte T régulateur.

MOTS CLÉS

MALADIE
 DU GREFFON
 CONTRE L'HÔTE,
 LYMPHOCYTES B,
 RITUXIMAB.

Rôles physiologique des LB	Implications possibles des LB lors de la GVHc	Mécanismes lésionnels effecteurs possibles lors de la GVHc
Production d'anticorps	Production d'anticorps auto-/alloréactifs	Cytotoxicité médiée par le complément
		Cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps
		Cross-présentation de complexes immuns
	Production d'anticorps agonistes du récepteur au PDGF	Production tissulaire accrue de collagène
Présentation d'antigènes	Présentation d'auto-/d'allo-antigènes	Activation de lymphocytes T auto-/alloréactifs
Production de cyto-/chémokines	Production de cyto-/chémokines pro-inflammatoires	Recrutement et activation de différents types cellulaires :
	(IL2, TNF α , IL6, IL12, MIF, IFN γ)	LT, macrophages et cellules <i>natural killer</i>
Régulation immunitaire	Diminution des LB immunorégulateurs	Perte de la tolérance T périphérique
	Diminution de cytokines immunomodulatrices (IL10, TGF β)	Activation des cellules dendritiques
		Diminution du nombre et de la fonctionnalité des Treg
Homéostasie B	Perturbation de l'homéostasie B :	Survie et inhibition de l'apoptose des LB auto-/alloréactifs
	• Augmentation du ratio BAFF/LB	
	• Diminution du nombre des LN naïfs	
	• Augmentation du nombre de LB mémoires activés	

Tableau 1 : Mécanismes possibles d'implication des LB dans la physiopathologie de la GVHc

tement par rituximab était de 66 % (intervalle de confiance (IC) à 95 %, 57-74 %), avec essentiellement des réponses partielles. Les taux de réponses étaient variables selon l'organe cible atteint de GVHc, avec un meilleur taux de réponse pour les manifestations cutanées [60 %, (IC 95 %, 41-78 %)], et un taux de réponse plus modeste pour les autres organes : muqueuse buccale 36 % (IC 95 %, 12-65 %), foie 29 % (IC 95 %, 12-51 %), tube digestif 31 % (IC 95 %, 7-62 %), et poumons 30 %, (IC 95 %, 11-53 %). Le traitement par rituximab permettait également la diminution des doses des corticoïdes systémiques, avec une réduction médiane de 75-86 % de celles-ci.

La tolérance du traitement était globalement bonne avec une morbidité liée au traitement modérée: quelques cas rapportés de réaction lors de la première perfusion (5-11 %) et de complications infectieuses (3-33 % de sepsis, 8-33% de pneumonies, 33% de réactivations herpétiques). De façon intéressante, Von Bonin *et coll.* ont également rapporté, dans une série de 13 patients, un taux de réponse globale de 69 % en utilisant des doses hebdomadaires plus faibles de rituximab (50 mg/m²)⁽¹¹⁾. D'autres groupes d'études ont également récemment tenté

d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement par rituximab au sein de la population des patients souffrant de GVHc cortico-résistante. Ainsi, Van Dorp *et coll.* ont démontré un taux de réponse 10 fois supérieur chez les patients ayant un taux de LB circulant > 400/ μ L avant traitement par rituximab par rapport aux autres patients (LB qui avaient un phénotype naïf par ailleurs), et une récupération d'une homéostasie des LB un an après traitement chez les patients ayant répondu au rituximab⁽¹²⁾.

Bien qu'une interprétation fiable des résultats de ces études préliminaires soit difficile compte tenu de populations de patients hétérogènes et de l'absence de critères d'évaluation de la réponse au traitement identiques d'une étude à l'autre, ces premières études suggèrent une certaine efficacité du rituximab comme traitement de la GVHc cortico-résistante, en particulier des formes cutanées. Des études prospectives de phase II et III, larges et multicentriques sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

Rituximab comme traitement de première ligne de la GVHc

Conceptuellement, une intervention précoce

avec un agent responsable d'une déplétion cellulaire B tel que le rituximab, en combinaison avec la corticothérapie systémique, semble une approche logique qui pourrait améliorer le traitement de la GVHc. Une étude de phase II, menée par le groupe de l'Université de Stanford, est actuellement en cours et évalue l'administration hebdomadaire de 375 mg/m² de rituximab pendant deux cycles de 4 semaines en association à la corticothérapie systémique (prednisone 1 mg/kg/j PO) comme traitement de première ligne des GVHc (**ClinicalTrials.gov** – NCT 00350545). Une autre étude est également en cours à l'Université de Nantes, évaluant l'association corticoïdes systémiques – ciclosporine – rituximab comme traitement de première ligne de la GVHc (**ClinicalTrials.gov** – NCT01135641).

Rituximab comme prophylaxie de la GVHc

Au travers d'une analyse de registre représentant les données des patients atteints de lymphomes non Hodgkiniens B greffés entre 1999 et 2004 (N=435), le CIBMTR (« *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* ») a comparé récemment l'incidence de GVH entre les patients ayant reçu du

rituximab lors du conditionnement ou au cours des 6 mois précédant la greffe et ceux n'ayant pas reçu de rituximab à ces périodes⁽¹³⁾. L'incidence cumulative de GVH aiguë grave (de grade III-IV) était significativement plus faible pour la cohorte ayant reçu du rituximab en pré-greffe que pour la cohorte n'en ayant pas reçu (12 % *versus* 23 % respectivement, $p= 0,002$). Par contre, aucune différence n'avait été observée concernant l'incidence cumulative à 3 ans de GVHc entre les deux groupes (56 % pour les patients ayant reçu du rituximab et 53 % pour les patients n'en ayant pas reçu).

Le groupe de l'Université de Stanford a mené récemment une étude prospective de phase II évaluant le bénéfice de l'administration prophylactique de rituximab délivré aux J+56, +63, +70 et +77 après une allogreffe avec conditionnement réduit (minigreffe) chez des patients traités pour une leucémie lymphoïde chronique (n=22) ou un lymphome du manteau (n=13)⁽¹⁴⁾. Les résultats de celle-ci viennent d'être publiés. L'incidence de GVH aiguë de stade II-IV était de 6 % et l'incidence cumulative de GVHc à 4 ans était de 20 % (95 % CI : 6-34 %), proche de ce qui est observé avec ce type de minigreffe sans administration de rituximab.

■ Ce qu'il faut retenir

- Il n'existe pas de consensus thérapeutique concernant le traitement des GVHc cortico-résistantes.
- Les premières études ont rapporté des résultats encourageants concernant l'usage du rituximab pour les GVHc cortico-résistantes, en particulier pour les formes cutanées. Des études prospectives de phase III sont cependant nécessaires pour confirmer son efficacité dans cette indication.
- Le rituximab dans les schémas de traitements prophylactiques et curatifs de première ligne de la GVHc est actuellement à l'étude.

■ Références

1. **Borker A, Choudhary N.** *Rituximab.* *Indian Pediatr.* 2011;48(8):627-32. Epub 2011/09/16.
2. **Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, Stipa E, Laura Evangelista M, Abruzzese E, et al.** *Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab.* *Blood.* 2008;112(4):1147-50. Epub 2008/04/01.
3. **Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Baildon MS.** *The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease.* *Blood.* 2009;114(24):4919-27. Epub 2009/09/15.
4. **Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Sorrow M, Diaconescu R, et al.** *Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning.* *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(9):1993-2003.
5. **Tsoi MS, Storb R, Jones E, Weiden PL, Shulman H, Witherspoon R, et al.** *Deposition of IgM and complement at the dermo-epidermal junction in acute and chronic cutaneous graft-vs-host disease in man.* *Journal of Immunology.* 1978;120:1485-92.
6. **Socie G.** *Chronic GVHD: B cells come of age.* *Blood.* 2011;117(7):2086-7.
7. **Jacobson CA, Ritz J.** *B-cell-directed therapy for chronic graft-versus-host disease.* *Haematologica.* 2010;95(11):1811-3. Epub 2010/11/03.
8. **Zhang C, Todorov I, Zhang Z, Liu Y, Kandeel F, Forman S, et al.** *Donor CD4+ T and B cells in transplants induce chronic graft-versus-host disease with autoimmune manifestations.* *Blood.* 2006;107(7):2993-3001. Epub 2005/12/15.
9. **Ratanatharathorn V, Carson E, Reynolds C, Ayash LJ, Levine J, Yanik G, et al.** *Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody treatment of refractory immune-mediated thrombocytopenia in a patient with chronic graft-versus-host disease.* *Ann Intern Med.* 2000;133(4):275-9. Epub 2000/08/06.
10. **Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, Cutler C, Mohty M, Kumar A.** *Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis.* *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2009;15(9):1005-13.
11. **Von Bonin M, Stolzel F, Goedecke A, Richter K, Wuschek N, Holig K, et al.** *Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium.* *Bone Marrow Transplantation.* 2009;43(3):245-51.
12. **Van Dorp S, Resemann H, te Boome L, Pietersma F, van Baarle D, Gmelig-Meyling F, et al.** *The immunological phenotype of rituximab-sensitive chronic graft-versus-host disease: a phase II study.* *Haematologica.* 2011;96(9):1380-4. Epub 2011/05/07.
13. **Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D, Horowitz M, Uberti JP, Ringden O, et al.** *Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.* *Br J Haematol.* 2009;145(6):816-24. Epub 2009/04/07.
14. **Arai S, Sahaf B, Narasimhan B, Chen GL, Jones CD, Lowsky R, et al.** *Prophylactic rituximab after allogeneic transplantation decreases B cell alloimmunity with low chronic GVHD incidence.* *Blood.* 2012. Epub 2012/05/09.