



**HAL**  
open science

# Risque de réactivation virale cytomégalovirus et Epstein-Barr virus dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte par ruxolitinib

Adèle Dujardin Boisseau

► **To cite this version:**

Adèle Dujardin Boisseau. Risque de réactivation virale cytomégalovirus et Epstein-Barr virus dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte par ruxolitinib. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02873964

**HAL Id: dumas-02873964**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02873964>**

Submitted on 18 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année Universitaire 2018/2019

**MÉMOIRE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu publiquement le 11 septembre 2019 par

**Madame DUJARDIN BOISSEAU Adèle**

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 qui tient lieu de

**THÈSE**

**EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Risque de réactivation virale cytomégalo virus et Epstein-Barr virus  
dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte par ruxolitinib**

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Docteur Etienne BROCHOT, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier, Pharmacien Biologiste, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Faculté de Pharmacie d'Amiens

**Membres :**

Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille

Monsieur le Docteur Christophe CHOURBAGI, Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Directeur de thèse :**

Madame le Docteur Delphine LEBON, Praticien Hospitalier, Médecin hématologue, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Thèse n° :**

---

*Remerciements*

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Docteur Etienne BROCHOT,**

Maitre de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier, Pharmacien Biologiste

Service de Biologie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

*Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et de juger ce travail.*

*Merci pour votre enseignement durant toutes mes études en pharmacie et pour votre implication*

*à la préparation au concours de l'internat qui a contribué à ma réussite.*

*Merci pour votre disponibilité et votre sympathie.*

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY,**

Maitre de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier, Pharmacien

Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail,*

*Merci pour votre disponibilité et votre sympathie.*

**Monsieur le Docteur Christophe CHOURBAGI,**

Praticien Hospitalier, Pharmacien

Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Un grand Merci pour ton aide, tes conseils et surtout ta pédagogie à l'UPCO.*

*Je suis très heureuse de travailler avec toi,*

*et j'espère que l'on pourra collaborer ensemble de nombreuses années...*

**Madame le Docteur Delphine LEBON,**

Praticien Hospitalier, Médecin Hématologue

Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

*Merci d'avoir accepté de diriger mon sujet de thèse.*

*Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce projet.*

*Merci pour votre sympathie, votre pédagogie, vos conseils, votre soutien,  
toutes les heures de relecture... et toutes celles qui nous attendent pour la publication !*

*J'espère que ce travail répond à vos attentes.*

*C'était un vrai plaisir de partager ce projet ensemble,  
je serai ravie d'avoir de nouveau l'occasion de travailler avec vous par la suite.*

**MERCI !**

***A l'ensemble des personnes ayant contribué à ce travail,***

*Au Dr Pierre Morel, hématologue au CHU d'Amiens, un énorme merci pour toutes les heures passées à la réalisation des statistiques, votre patience et votre aide.*

*Au Professeur Jean-Pierre Marolleau, chef de service d'hématologie clinique au CHU d'Amiens, merci pour votre confiance en me proposant ce sujet de thèse et pour m'avoir si gentiment accueilli dans votre service pour un stage de pharmacie clinique.*

*Au Centre de Biologie Humaine, et plus particulièrement au Professeur Sandrine Castelain et au Docteur Eric Guiheneuf, merci pour votre disponibilité et votre aide à l'extraction de données.*

*Mes co-internes d'hématologie du semestre d'hiver 2018-2019 ainsi qu'à toute l'équipe du service d'hématologie, merci pour votre gentillesse et votre accueil durant mes six mois de stage.*

*A ma famille et amis,*

*A mes parents, un si grand merci pour votre amour, pour m'avoir permis de réaliser ces études et surtout pour votre soutien inconditionnel pendant ces 9 années.*

*A toi Charles-Henri, mon mari, merci pour ton soutien, ta patience, ton amour quotidien durant toutes ces années d'internat (du concours à la thèse)... Notre amour a grandi en même temps que nos projets professionnels et je suis très fière et très heureuse de pouvoir aboutir mon cursus professionnel aujourd'hui en tant que ton épouse.*

*A ma sœur, merci pour ton amour, ton soutien et pour ces années de colloc', pas toujours faciles mais qui ont très certainement contribué à la réussite de nos vies professionnelles. Je suis très fière de toi, tu feras un super médecin et je te souhaite une merveilleuse et longue carrière en gynécologie.*

*A Mamie et Papy, merci pour votre si grand encouragement et soutien toutes ces années. Mamie, merci pour les petits plats préparés avec les légumes du jardin de Papy pendant toutes mes études, rien de tel qu'un bon petit plat équilibré entre deux révisions pour réussir !*

*A toute ma famille et belle-famille, merci pour votre soutien.*

*A Héloïse et Angélique, mes « copines de pharma » si précieuses, merci pour ces merveilleux souvenirs durant nos études. Nous voilà maintenant toutes diplômées, je vous souhaite une heureuse et longue carrière.*

*A mes amis : Pauline, Alexis, Arnaud, Anne-Laure, François, Cyrielle, Estelle, Charlotte... merci pour votre amitié et pour m'avoir acceptée dans le groupe malgré que je ne sois qu'une pharma !*



*A mes co-internes, collègues et amis, et plus particulièrement à Bérangère, Lisa, Mathilde, Caroline, Camille F, Christopher, Simon, Benjamin, Amélie, Camille M, Thomas..., merci pour ces bons moments passés à Beauvais et à Amiens !*

*Enfin, merci à l'ensemble des pharmaciens, cadres de santé et préparateurs avec qui j'ai pu travailler au cours de mon internant.*

## TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....</b>	<b>15</b>
1.1. Epidémiologie et principes .....	15
1.2. Complications de l'allogreffe .....	18
1.2.1. Maladie du greffon contre l'hôte .....	18
1.2.1.1. GVH aiguë.....	19
1.2.1.1.1. Physiopathologie et symptomatologie de la GVH aiguë .....	19
1.2.1.1.2. Traitements prophylactiques et curatifs de la GVH aiguë .....	22
1.2.1.2. GVH chronique .....	24
1.2.1.2.1. Physiopathologie et symptomatologie de la GVH chronique.....	24
1.2.1.2.2. Traitements curatifs de la GVH chronique .....	27
1.2.2. Complications infectieuses .....	29
1.2.2.1. Cytomégalovirus .....	30
1.2.2.2. Epstein-Barr virus et lymphoproliférations.....	32
1.2.3. Autres complications .....	34
<b>2. Ruxolitinib .....</b>	<b>34</b>
2.1. Mécanisme d'action, indications et posologies .....	34
2.2. Effets secondaires et complications décrits .....	36
2.3. Ruxolitinib et GVH .....	37
<b>3. Rationnel et objectifs de l'étude .....</b>	<b>39</b>
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>40</b>
<b>1. Conception de l'étude.....</b>	<b>40</b>
<b>2. Données colligées.....</b>	<b>40</b>
2.1. Caractéristiques patients .....	41
2.2. Caractéristiques de la greffe de CSH.....	41

2.3. Caractéristiques et prise en charge de la GVH .....	41
2.4. Réactivations CMV et EBV .....	42
<b>2. Critères de jugement .....</b>	<b>42</b>
<b>3. Analyse statistique .....</b>	<b>42</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>44</b>
<b>1. Caractéristiques de la population .....</b>	<b>44</b>
1.1. Patients.....	44
1.2. Allogreffe de CSH .....	45
<b>2. Caractéristiques de la GVH.....</b>	<b>46</b>
2.1. GVH aiguë et syndrome de chevauchement.....	47
2.2. GVH chronique.....	47
<b>3. Caractéristiques des infections CMV et EBV .....</b>	<b>49</b>
3.1. Statut sérologique CMV et EBV pré-allogreffe .....	49
3.2. Réactivations CMV et EBV .....	50
3.3. Incidence cumulée de réactivations CMV et EBV .....	51
3.3.1. Premières réactivations CMV et EBV après la première GVH.....	51
3.3.2. Réactivations CMV et EBV après initiation du ruxolitinib .....	53
3.4. Analyse bivariée .....	54
<b>4. Efficacité et tolérance du ruxolitinib.....</b>	<b>54</b>
<b>5. Devenir et survie des patients .....</b>	<b>56</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>58</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>71</b>

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Evolution de la répartition des indications d'allogreffe, en France (agence de la biomédecine).....	15
<u>Figure 2</u> : Evolution de la répartition du type de donneur, en France (agence de la biomédecine).....	16
<u>Figure 3</u> : Evolution de la répartition des sources de greffon de CSH, en France (agence de la biomédecine).....	17
<u>Figure 4</u> : Physiopathologie de la GVH aiguë(16).....	20
<u>Figure 5</u> : Mécanisme d'action des traitement de la GVH aiguë(23).....	24
<u>Figure 6</u> : Physiopathologie de la GVH chronique(16).....	25
<u>Figure 7</u> : Mécanisme d'action des traitements de la GVH chronique(23).....	28
<u>Figure 8</u> : Complications infectieuses selon les différentes phases de l'allogreffe de CSH(34).....	29
<u>Figure 9</u> : Mécanisme d'action d'un inhibiteur de JAK 1/2(43).....	35
<u>Figure 10</u> : Schéma de l'étude.....	44
<u>Figure 11</u> : Répartition des GVH selon le traitement utilisé.....	49
<u>Figure 12</u> : Incidence cumulée des premières réactivations après la première GVH (a) Réactivations CMV (b) Réactivations EBV.....	52
<u>Figure 13</u> : Incidence cumulée de réactivations après l'initiation du ruxolitinib (a) Réactivations CMV (b) Réactivations EBV.....	53
<u>Figure 14</u> : Taux de réponse au traitement par ruxolitinib.....	55
<u>Figure 15</u> : Représentation du devenir des patients post-allogreffe de CSH.....	57

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Classification de la GVH aiguë et GVH chronique(13). .....	19
<u>Tableau 2</u> : Stades de la GVH aiguë. ....	21
<u>Tableau 3</u> : Grades de la GVH aiguë selon la classification de Glücksberg(18). ....	22
<u>Tableau 4</u> : Incidence et taux de survie de la GVH chronique selon la classification NIH(27). ....	27
<u>Tableau 5</u> : Caractéristiques patients. ....	46
<u>Tableau 6</u> : Caractéristiques de la GVH.....	48
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques des réactivations CMV et EBV. ....	51
<u>Tableau 8</u> : Description des premières réactivations CMV et EBV. ....	52
<u>Tableau 9</u> : Description des causes de décès.....	57

## ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : CytoMégaloVirus

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSP : Cellules Souches Périphériques

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events (traduction française : critères communs de terminologie pour les événements indésirables)

CTL : Lymphocyte T Cytotoxique

CYP : Cytochrome

DAMPs : Damage-Associated Molecular Pattern molecules (traduction française : motifs moléculaires associés aux dégâts)

DLI : Donor Lymphocyte Infusion (traduction française : injection de lymphocytes du donneur)

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EBV : Epstein-Barr Virus

GVH : Graft-Versus-Host disease (traduction française : maladie du greffon contre l'hôte)

GVHa : GVH aiguë

GVHc : GVH chronique

GVH-CR : GVH CorticoRésistante

GVL : Greffon-Versus-Leucémie

HLA : Human Leucocyte Antigen (traduction française : antigènes des leucocytes humains)

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Indice de Confiance à 95%

IL : InterLeukines

IQR : Inter-Quartile Range

IU : Unité Internationale

IV : IntraVeineux

JAK : Janus-Activated Kinase (traduction française : Janus Kinase)

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

MAC : MyeloAblative Conditioning (traduction française : conditionnement myéloablatif)

MAT : MicroAngiopathie Thrombotique

MF : Myélofibrose

MO : Moelle Osseuse

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin (traduction française : cible de la rapamycine chez les mammifères)

NIH : National Institutes of Health (traduction française : institut national de la santé)

NK : Natural Killer

NMA : Non-myeloAblative conditioning (traduction française : conditionnement non-myéloablatif)

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Pattern molecules (traduction française : motifs moléculaires associés aux pathogènes)

PCR : Polymerase Chain Reaction (traduction française : réaction en chaîne par polymérase)

PV : Polyglobulie de Vaquez

RIC : Reduced-Intensity Conditioning (traduction française : conditionnement d'intensité réduite)

RTC : Reduced-Toxicity Conditioning (traduction française : conditionnement de toxicité réduite)

SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire

SLPT : Syndrome Lymphoprolifératif Post-Transplantation

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

SMR : Service Médical Rendu

SMP : Syndrome MyéloProlifératif

SNC : Système Nerveux Central

SOS : Syndrome d'Obstruction des Sinusoïdes

SP : Sang Placentaire

STAT : Signal Transducer and Activator of transcription (traduction française : signal de transduction et d'activation de transcription)

VHB : Virus de l'Hépatite B

VZV : Virus Zona-Varicelle



## INTRODUCTION

### 1. ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

#### 1.1. EPIDEMIOLOGIE ET PRINCIPES

La greffe allogénique, ou allogreffe, de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une immunothérapie considérée comme la principale thérapie curative d'hémopathies malignes à haut risque, réfractaires ou en rechute.

En France, 1902 greffes de CSH ont été réalisées en 2017 (d'après l'agence de la biomédecine). Les quatre principales indications sont la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) avec une augmentation du nombre d'allogreffes de CSH pour les LAM (Figure 1).

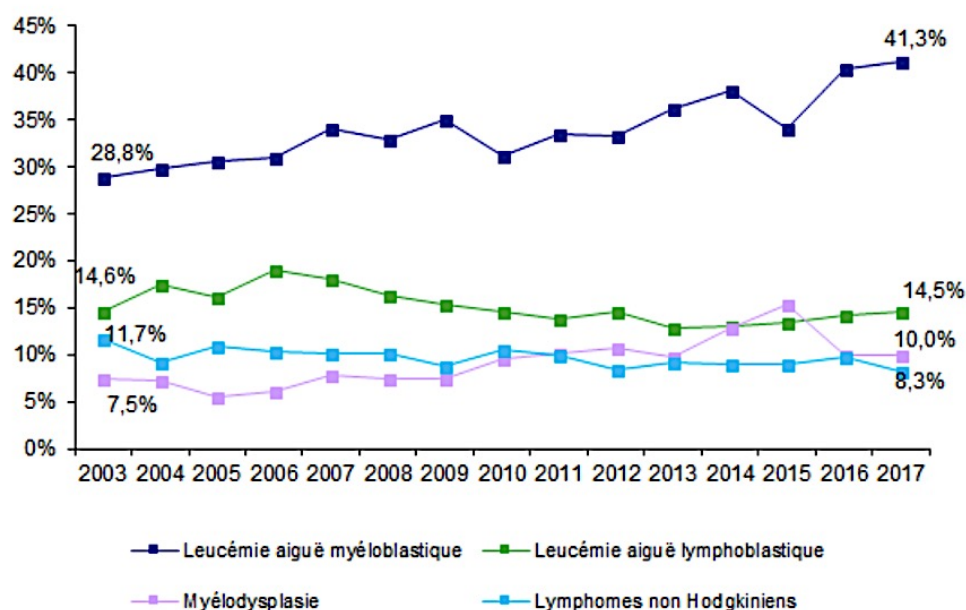


Figure 1 : Evolution de la répartition des indications d'allogreffe, en France (agence de la biomédecine).

L'allogreffe de CSH consiste à remplacer les CSH du patient (receveur) par des CSH d'un donneur sain (greffon). Le mécanisme principal repose sur l'action immunitaire du greffon contre les cellules

malignes chez le receveur : c'est la réaction du greffon contre la tumeur (effet greffon *versus* leucémie GVL)(1).

Le choix du donneur repose tout d'abord sur l'identité des antigènes majeurs d'histocompatibilité (HLA : antigène des leucocytes humains) du donneur avec ceux du receveur, indispensable pour diminuer le risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) en faisant cohabiter les lymphocytes du donneur et du receveur(2–5). La détermination du typage HLA est une étape importante pour déterminer le meilleur donneur apte à la collecte de CSH afin d'obtenir les meilleurs résultats lors de l'allogreffe(6). Dix antigènes sont analysés et comparés entre donneur et receveur. Une allogreffe est dite génoidentique si le donneur est issu de la fratrie (HLA 10/10) ; phénoïdentique si le donneur est non apparenté, inconnu, faisant parti du fichier international des donneurs de CSH (HLA 10/10) ou haploïdentique s'il s'agit d'un donneur intrafamilial (ascendants ou descendants avec un seul haplotype compatible : HLA 5/10). Il peut exister un certain degré d'incompatibilité HLA, appelé « mismatch » notamment en cas de greffe phénoïdentique (HLA 9/10 ou 8/10). L'idéal historique est une compatibilité HLA 10/10 mais depuis une dizaine d'années, les greffes alternatives avec donneur haploïdentique se développent et montrent des résultats très intéressants(7). En 2017, la répartition du type de donneur est : 52% de greffes phénoïdentiques, 28% de greffes génoidentiques et 20% des greffes haploïdentiques (Figure 2).

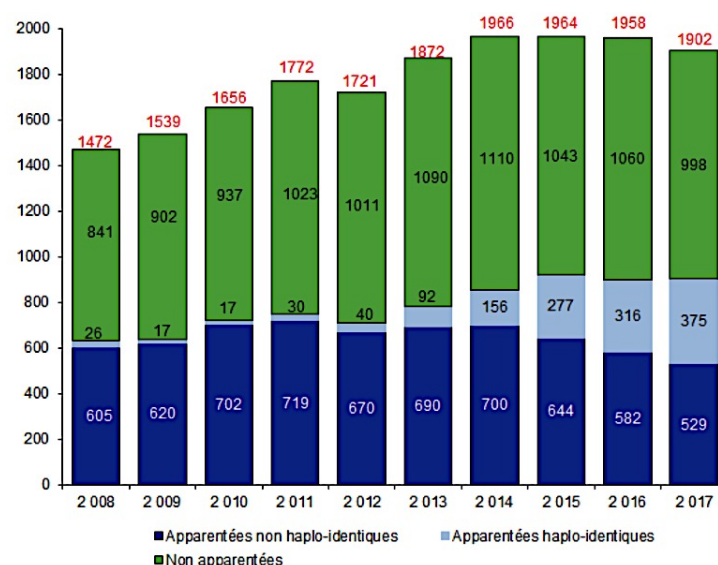


Figure 2 : Evolution de la répartition du type de donneur, en France (agence de la biomédecine).

A l'heure actuelle, il existe trois sources de greffon de CSH : la moelle osseuse (MO), les cellules souches périphériques (CSP) et le sang placentaire (SP). La source historique était la MO mais ce type de greffon laisse de plus en plus la place aux CSP(8–10)(Figure 3).

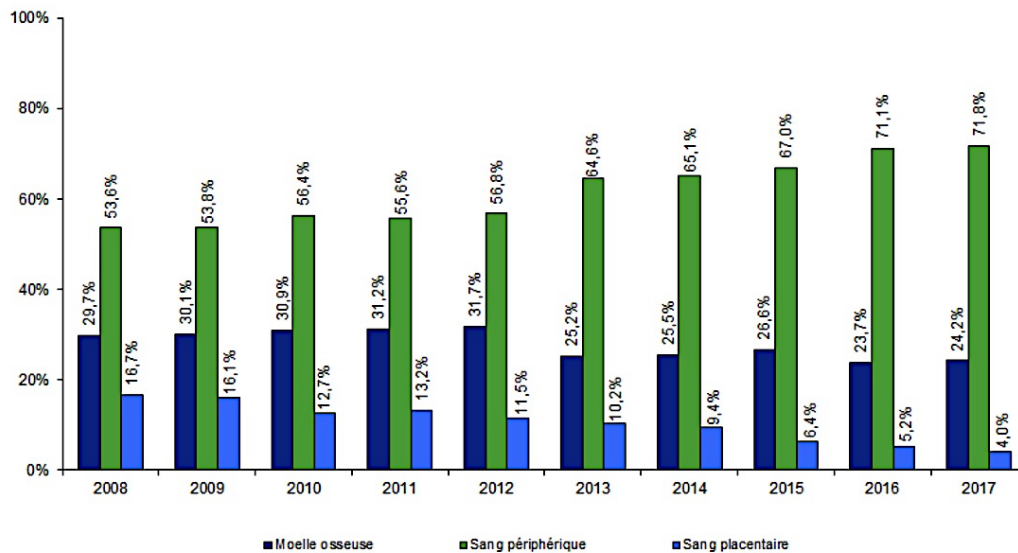


Figure 3 : Evolution de la répartition des sources de greffon de CSH, en France (agence de la biomédecine).

Concernant le déroulement de l'allogreffe en elle-même, dans un premier temps, le patient reçoit un conditionnement à base de chimiothérapie et/ou d'irradiation corporelle totale à plus ou moins fortes doses afin de détruire les cellules hématopoïétiques immunitaires du receveur ainsi que les cellules tumorales résiduelles éventuelles. Le conditionnement dépend des caractéristiques du patient (âge et comorbidités), de la maladie (type d'hémopathie, statut de l'hémopathie avant allogreffe), du type d'allogreffe (donneur, greffon) et du risque toxique pour les organes(11). On distingue plusieurs types de conditionnement de plus ou moins grande intensité : le conditionnement myéloablatif (MAC), le conditionnement non myéloablatif (NMA), le conditionnement d'intensité réduite ou atténuée (RIC), et le conditionnement de toxicité réduite (RTC) avec les conditionnements de type séquentiel(11). Après cette phase de conditionnement, les CSH saines du donneur sont réinjectées au receveur. Le système hématopoïétique se reconstitue ensuite progressivement en 3 à 4 semaines (prise de greffe),

selon les types de greffe, de greffon et de conditionnement. La reconstitution immunitaire est, quant à elle, beaucoup plus lente, provoquant des complications infectieuses précoces et tardives.

---

## 1.2. COMPLICATIONS DE L'ALLOGREFFE

Les complications de l'allogreffe ont une incidence et une gravité variables et sont responsables d'une morbi-mortalité importante(12). La survie à 2 ans après allogreffe, toutes indications et types d'allogreffes confondus, est de 66%, d'après les données de l'agence de la biomédecine (données 2010-2017).

Les deux principales complications de la greffe de CSH, développées ci-dessous, sont la GVH et les complications infectieuses. D'autres complications, précoces ou tardives, également spécifiques de l'allogreffe mais moins fréquentes, ne seront pas développées ici.

---

### 1.2.1. MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HOTE

La GVH est la première complication grave de l'allogreffe. Elle atteint environ la moitié des patients, malgré un traitement immunosuppresseur préventif. Elle est responsable d'une morbi-mortalité élevée(2) en raison des conséquences directes de cette réaction (dysfonctionnement des organes et immunodéficience) et des complications infectieuses qu'elle entraîne du fait de l'action des traitements immunosuppresseurs nécessaires pour la traiter. Elle apparaît lorsque les cellules T alloréactives du donneur, qui jouent un rôle important dans la GVL en ciblant les cellules tumorales en vue de leur élimination, attaquent les tissus sains du receveur.

On peut la retrouver sous deux formes : la GVH aiguë (GVHa) et la GVH chronique (GVHc). La distinction était initialement basée sur la survenue de la GVH avant J100 (GVHa) ou après (GVHc)(13). Mais cette distinction initiale est devenue floue en raison de la survenue de symptômes

de la GVHa au delà de J100 après les conditionnements RIC et/ou l'injection de lymphocytes du donneur (DLI). Le Tableau 1 illustre la terminologie appropriée(13). Ainsi, la GVHa et la GVHc affectent des organes et tissus différents et se manifestent par des signes et symptômes différents (développés ci-dessous). Les patients peuvent présenter une seule forme ou les deux formes de la maladie ou encore n'en développer aucune.

Tableau 1 : Classification de la GVH aiguë et GVH chronique(13).

	Délais d'apparition	Signes de GVH aiguë	Signes de GVH chronique
<b>GVH aiguë</b> - GVH aiguë classique - GVH aiguë persistante, récurrente ou tardive	< J100 > J100	Oui Oui	Non Non
<b>GVH chronique</b> - GVH chronique classique - Syndrome de chevauchement	Pas de limite Pas de limite	Non Oui	Oui Non

#### 1.2.1.1. GVH AIGUË

---

##### 1.2.1.1.1. PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE DE LA GVH AIGUË

---

La GVHa apparaît le plus souvent dans les 100 jours post-allogreffe. La combinaison de symptômes et de signes affectant la peau, le foie et/ou le tractus gastro-intestinal forme un syndrome clinique classique permettant le diagnostic de GVHa. Elle reste, directement ou indirectement, la principale cause de décès à court terme après l'allogreffe.

Les principaux facteurs de risque sont : donneur non apparenté, incompatibilité HLA, utilisation de CSP par rapport à la MO, allo-immunisation du donneur, âge avancé du receveur, séropositivité du receveur pour le CMV et donneur femme pour un receveur homme(2,14,15).

La physiopathologie de la GVHa est imparfaitement connue. Son développement peut être divisé en quatre phases (représentées Figure 4)(16,17) :

- Destruction et dommages des tissus (notamment digestifs) engendrés par le conditionnement, provoquant des PAMPs (motifs moléculaires associés aux pathogènes) et des DAMPs (motifs moléculaires associés aux dégâts) ;
- Activation des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) du donneur et du receveur déclenchant l'activation des cellules de l'immunité innée ;
- Activation et prolifération des lymphocytes T du donneur (phase afférente) ;
- Phase effectrice : dommage cytotoxique et libération de cytokines pro-inflammatoires ( $TNF\alpha$ , interleukines IL1, 2 et 6)(2). Les cellules T cytotoxiques, les cellules NK, les macrophages et les cytokines pro-inflammatoires vont entraîner des lésions d'organes au niveau du foie, du tube digestif et de la peau.

En l'absence de traitement, le processus s'amplifie et aggrave les lésions.

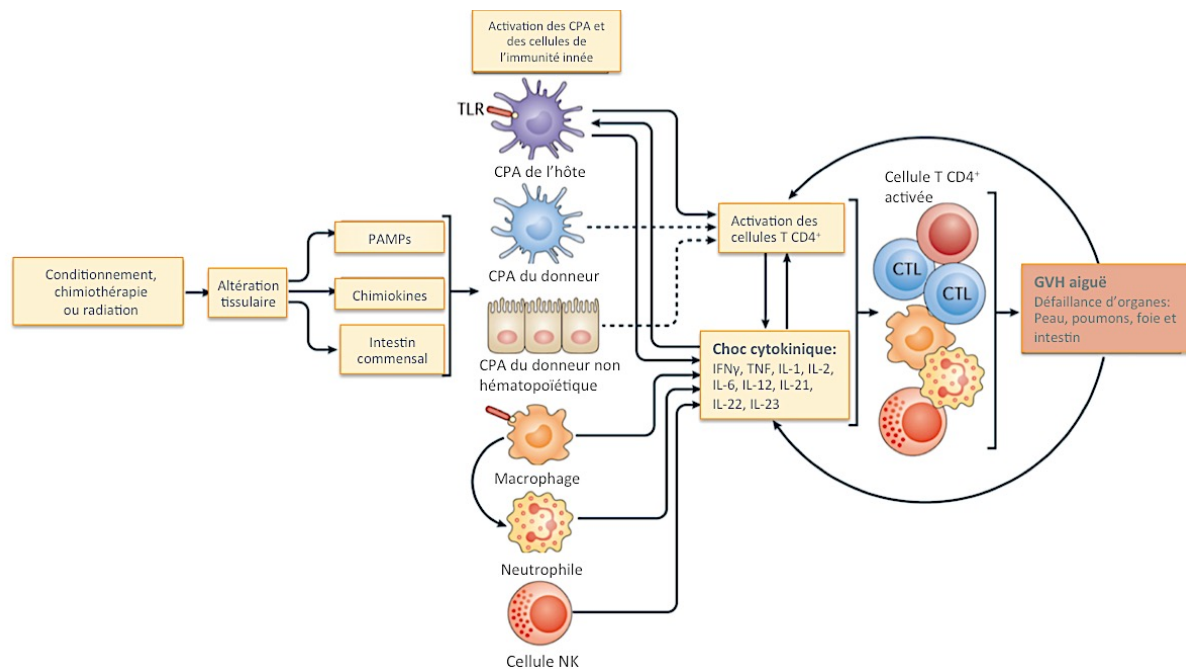


Figure 4 : Physiopathologie de la GVH aiguë(16).

*Abréviations et traductions : TLR : récepteur Toll-Like ; CPA : cellules présentatrices de l'antigène ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; IL : interleukine ; TNF : facteur de nécrose tumorale ; IFN : interféron ; PAMPs : motifs moléculaires associés aux pathogènes.*

La GVHa cutanée est caractérisée par l'apparition de lésions érythémateuses ou érythémato-oedémateuses atteignant au départ, classiquement, les paumes des mains, les plantes des pieds, l'arrière des oreilles et la face. La sévérité peut aller d'un simple érythème ou rash prurigineux et/ou douloureux à une atteinte cutanée totale avec éventuellement formation de bulles conduisant au décollement.

La GVHa digestive peut se traduire par une atteinte du tractus digestif haut avec de simples nausées/vomissements répétés associés à une anorexie et/ou une atteinte du tractus digestif bas avec des diarrhées liquidiennes d'abondance variable (jusqu'à plusieurs litres de selles par jour, des saignements digestifs voire un tableau d'occlusion digestive).

La GVHa hépatique se traduit par un tableau de cholestase, avec ou sans ictère, classiquement plus importante que la cytolyse.

Il est indispensable d'établir le diagnostic par biopsie d'un ou plusieurs organes affectés pour confirmation des caractéristiques histopathologiques. Chaque lésion est stadifiée en fonction des critères cliniques et biologiques de l'organe atteint (Tableau 2) puis la sévérité de la GVHa est gradée de I à IV selon la classification de Glücksberg (Tableau 3)(18).

Tableau 2 : Stades de la GVH aiguë.

<b>STADE</b>	<b>Peau</b> Rash maculopapuleux (% surface corporelle)	<b>Digestif</b> Volume diarrhée (L/jour)	<b>Hépatique</b> Taux bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )
<b>1</b>	< 25%	0,5 – 1 Nausées ou vomissements*	34 – 50
<b>2</b>	25 – 50 %	1 – 1,5	51 – 102
<b>3</b>	Rash généralisé > 50 %	> 1,5	103 – 255
<b>4</b>	Erythrodermie généralisée avec bulle et desquamation	Douleurs sévères, avec ou sans iléus, présence de sang dans les selles	> 255

\*avec confirmation histologique d'atteinte du tube digestif haut.

Tableau 3 : Grades de la GVH aiguë selon la classification de Glücksberg(18).

Grade selon Glückberg	Peau	Digestif	Hépatique
I	1	0	0
I	2	0	0
II	0-2	1	0-1
II	0-2	0-1	1
II	3	1	0-1
II	3	0-1	1
II	3	0	0
III	0-2	2	0-2
III	0-2	0-2	2
III	0-3	0-3	2-3
III	3	2-3	0-3
III	0-3	0-3	4
IV	0-3	4	0-4
IV	4	0-4	0-4

#### 1.2.1.1.2. TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES ET CURATIFS DE LA GVH AIGUË

La prévention repose sur des traitements immunosuppresseurs, administrés en péri- ou post-allogreffe de CSH, dont l'objectif est de limiter l'activation des lymphocytes T du donneur. Le choix des molécules dépend du conditionnement, du type de greffon, du type de donneur et des facteurs de risque de GVH décrits précédemment. Diverses associations de molécules peuvent être utilisées. Le traitement de référence est la ciclosporine A (inhibiteur de la calcineurine), associée au méthotrexate dans les conditionnements MAC et au mycophénolate mofétil dans les conditionnements NMA. La déplétion des lymphocytes T du donneur est également possible *in vivo* avec l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire (SAL)(19). Enfin, dans les allogreffes de CSH haploidentiques, l'utilisation de cyclophosphamide à fortes doses (> 50 mg/kg) en post-greffe immédiat permet l'élimination des lymphocytes T activés du donneur(20). A la différence des transplantations d'organes solides, cette prophylaxie sera arrêtée environ 3 mois après l'allogreffe, en l'absence de GVH.



Malgré cette prophylaxie, 40% des patients développeront une GVHa modérée (grade III) ou sévère (grade IV)(11). Les recommandations du traitement de la GVHa sont basées sur la sévérité et le grade. Une absence de traitement systémique est recommandée pour les GVHa de grade I (par définition avec atteinte cutanée isolée), quelques traitements topiques locaux à base de dermocorticoïdes peuvent être proposés. Pour tout grade  $\geq$  II, un traitement systémique devra être prescrit. Le traitement de référence de première ligne repose sur les corticoïdes (habituellement 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone)(21).

Malheureusement, environ 40% des patients développent une GVHa-corticorésistante (GVHa-CR)(22) définie par une GVH en progression après 3 à 5 jours de traitement, par une réponse incomplète après 7 à 14 jours ou par une récurrence à la décroissance de la corticothérapie(11). Il n'existe aucun consensus dans le choix de la deuxième ligne en cas de GVHa-CR, ainsi plusieurs immunosuppresseurs peuvent être proposés(21,23,24)(Figure 5). Les principales classes thérapeutiques utilisées sont : les inhibiteurs cytokiniques (infliximab, etanercept) ; les antagonistes des récepteurs aux cytokines ; les inhibiteurs de lymphocytes T (SAL, photochimiothérapie extracorporelle ou photophérèse) ; les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) ; les inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (sirolimus, everolimus) ; les inhibiteurs de la prolifération cellulaire (méthotrexate, mycophénolate mofétil), les inhibiteurs de la voie Janus Kinase / signal de transduction et d'activation de transcription (JAK / STAT), l'ibrutinib et les anticorps monoclonaux (rituximab). L'objectif de ces thérapeutiques est de cibler directement la prolifération cellulaire ou les voies de signalisation régulant les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T CD4 alloréactifs du donneur.

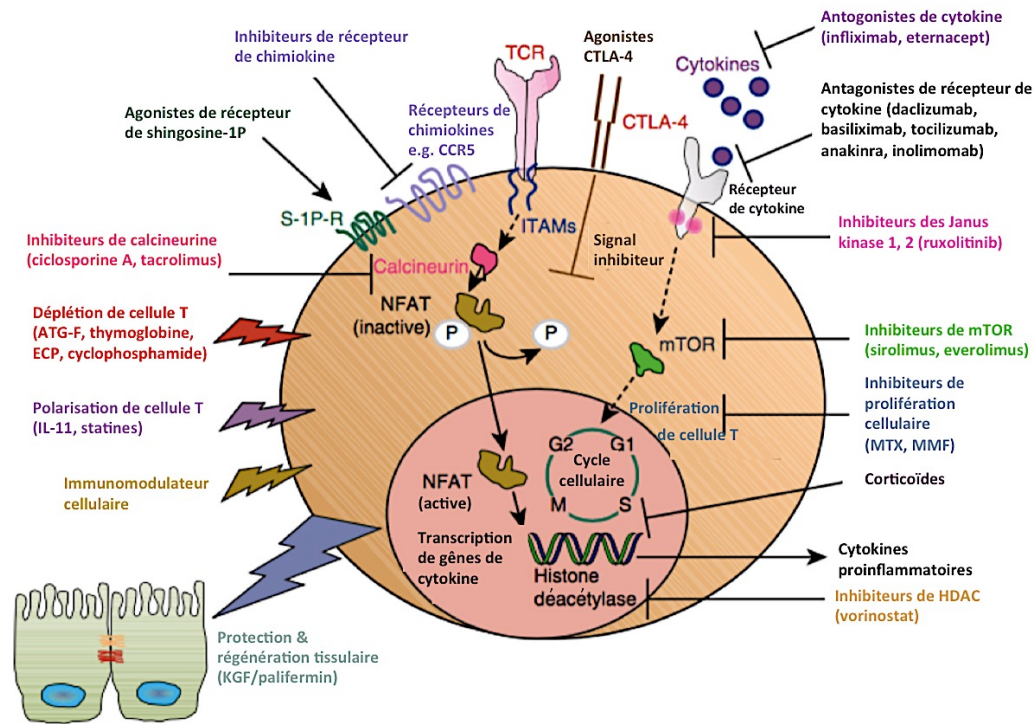


Figure 5 : Mécanisme d'action des traitements de la GVH aiguë(23).

*Abréviations et traductions : ECP : photochimiothérapie extracorporelle ; HDAC : histone déacétylase ; ITAM : motif d'activation des récepteurs immuns basé sur la tyrosine ; MMF : mycophénolate mofetil ; MTX : méthotrexate ; mTOR : cible de la rapamycine chez les mammifères ; NKT : cellule T Natural Killer ; TCR : récepteur cellule T.*

Cette GVHa-CR est associée à un risque augmenté de morbi-mortalité, particulièrement dans les atteintes digestives basses, avec une survie à long-terme de 5 à 30% selon les études(21).

## 1.2.1.2. GVH CHRONIQUE

### 1.2.1.2.1. PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE DE LA GVH CHRONIQUE

La GVHc apparaît le plus souvent au delà du J100 post-allogreffe et jusqu'à 2 ans post-allogreffe. Il s'agit d'un désordre immunologique ayant les caractéristiques d'une maladie auto-immune et pouvant affecter tous les organes.

Les principaux facteurs de risque sont : donneur non apparenté, incompatibilité HLA, type de greffon (CSP), âge avancé du donneur, donneur femme pour un receveur homme, antécédent de GVHa de grade III et IV et utilisation d'irradiation corporelle totale ou de DLI(14,25).

La physiopathologie de la GVHc représentée Figure 6, différente de celle de la GVHa, est encore mal connue et peu de modèles expérimentaux permettent de reproduire cette pathologie. Elle consiste en un défaut de tolérance de l'immunité innée et adaptative(16,26).

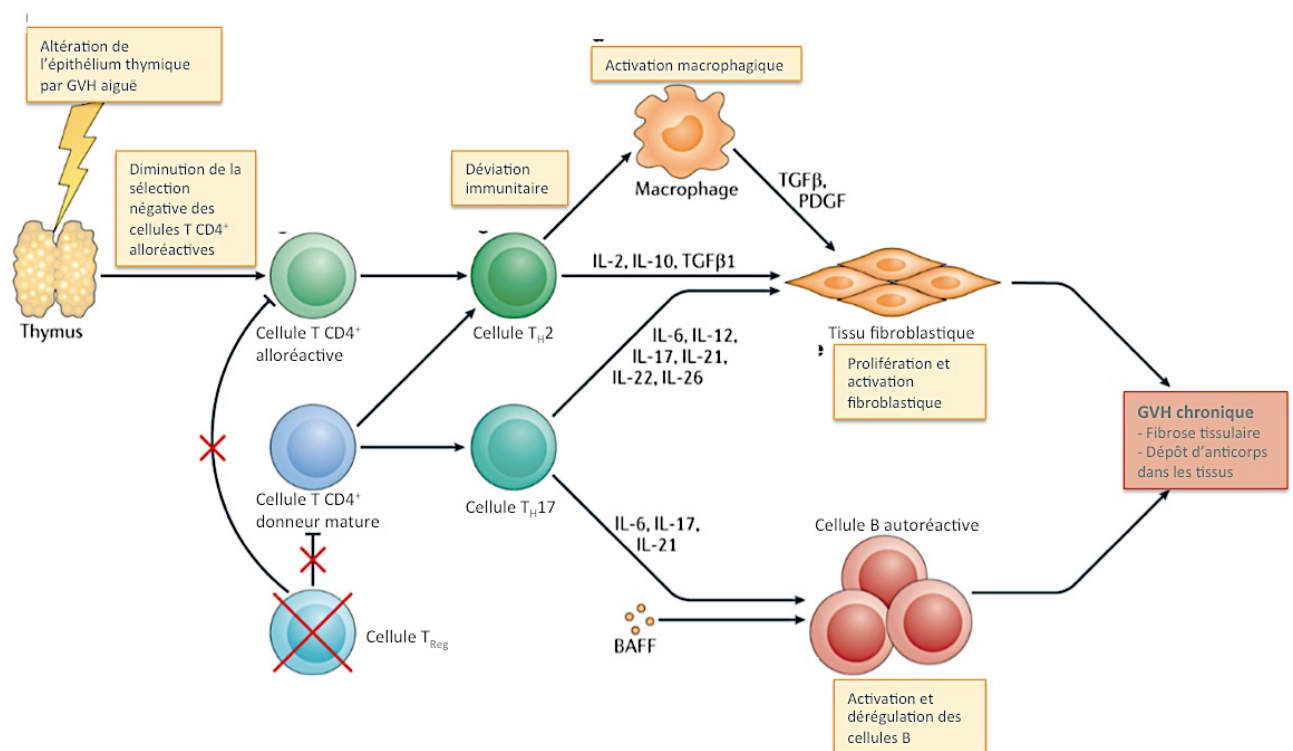


Figure 6 : Physiopathologie de la GVH chronique(16).

*Abréviations et traductions : BAFF : facteur d'activation des cellules B ; IFN : interféron ; TGF : facteur de croissance transformant ; TH : lymphocyte T Helper ; Treg : lymphocyte T régulateur.*

En premier lieu, les dommages engendrés par le conditionnement sur les tissus et notamment le thymus, associés ou non à la survenue d'une GVHa, entraînent une diminution de la sélection négative de lymphocytes T CD4+ alloréactifs. On retrouve alors une déviation immunitaire avec libération de

cytokines par les lymphocytes T<sub>H</sub>2 (IL-2, IL-10 et TGF β), une activation des macrophages, une diminution du taux de lymphocytes T régulateurs et une activation des lymphocytes T<sub>H</sub>17. Les macrophages participent, avec les lymphocytes T<sub>H</sub>17, à la prolifération et à l'activation fibroblastique. Les lymphocytes T<sub>H</sub>17 libèrent des cytokines provoquant la dérégulation des lymphocytes B et l'émergence de cellules B autoréactives avec production d'anticorps autoréactifs se déposant dans les tissus. Tout cela aboutit à un syndrome systémique de type auto-immun associé principalement à une fibrose tissulaire pouvant se produire dans presque tous les organes du corps mais touchant principalement les muqueuses buccales et oculaires, la peau, le foie, les intestins et les poumons.

Le diagnostic de la GVHc est défini selon le National Institutes of Health (NIH) par :

- l'existence d'un signe diagnostique : signe pathognomonique posant le diagnostic de GVHc, sans nécessité d'exploration complémentaire et/ou
- la présence d'un signe distinctif devant être confirmé par une histologie et/ou
- l'existence d'une association d'autres symptômes non spécifiques nécessitant une confirmation anatomopathologique.

La classification des GVHc, mise au point par le consensus de NIH(13,27) en 2005 puis révisée en 2014 permet d'évaluer la sévérité de chaque organe en déterminant un score de 0 à 3 (Annexe 1).

Les degrés de gravité de chaque organe sont évalués par un score reprenant le performans status, l'atteinte cutanée, buccale, oculaire, digestive, hépatique, pulmonaire, des fascias, articulaire et du tractus génital. Chaque organe est évalué de manière à lui attribuer un score par organe, entre 0 et 3 avec :

- score 0 : pas de symptomatologie ;
- score 1 : symptômes légers ;
- score 2 : symptômes modérés avec gêne fonctionnelle partielle ;
- score 3 : atteinte sévère avec gêne fonctionnelle majeure.

Ainsi le grade global détermine la gravité de GVHc (légère, modérée ou sévère), estime la survie (Tableau 4) et oriente les modalités de traitement.

Tableau 4 : Incidence et taux de survie de la GVH chronique selon la classification NIH(27).

<b>Atteinte</b>	<b>Légère</b>	<b>Modérée</b>	<b>Sévère</b>
<b>Nombre d'organe atteint</b>	1-2	≥ 3	≥ 3
<b>Score de l'atteinte de chaque organe</b>	1 (sauf atteinte pulmonaire)	2 ou poumon 1	3 ou poumon ≥2
<b>Incidence cumulative</b>	29%	42%	28%
<b>Survie globale à 5 ans</b>	83%	77%	46%
<b>Mortalité liée à la GVH chronique</b>	0%	9%	30%

#### 1.2.1.2.2. TRAITEMENTS CURATIFS DE LA GVH CHRONIQUE

Devant une GVHc de gravité légère, l'absence de traitement systémique est recommandée avec proposition de traitements locaux si besoin. Le traitement de référence des GVHc de grades modérés à sévères, en première ligne, repose sur la corticothérapie systémique à 0,5 à 1 mg/kg/jour, voire éventuellement 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone(28).

Cependant, 50 à 60% des patients nécessiteront un traitement de seconde ligne(29). L'évaluation de la réponse avant un traitement de deuxième ligne doit se faire après 8 à 12 semaines. En cas de progression au bout de 4 semaines, une nouvelle classe thérapeutique peut être introduite. Les patients présentant des lésions scléreuses de la peau peuvent nécessiter d'une durée prolongée de traitement avant d'observer une réponse (jusqu'à 6 mois) et ce traitement doit pouvoir être poursuivi sous couvert d'une surveillance rapprochée.

Les critères admis pour définir une GVHc réfractaire aux corticoïdes (GVHc-CR) sont :

- GVHc en progression après 4 semaines à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone ou
- GVHc stable après 8 à 12 semaines d'une corticothérapie à au moins 0,5 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et incapacité à diminuer la corticothérapie en dessous de 0,5 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone.

Il n'existe à ce jour aucun consensus sur la prise en charge des GVHc-CR. Cependant plusieurs options sont possibles(30,31), dont certaines semblables à la GVHa mais avec des durées de traitements beaucoup plus longues. L'un des objectifs de traitement est d'éliminer ou de neutraliser les

lymphocytes B, en partie responsables de la GVHc. Les principales molécules, présentées Figure 7, sont les inhibiteurs de la calcineurine, le rituximab, le ruxolitinib, la photophérèse, le méthotrexate, l'imatinib et l'ibrutinib.

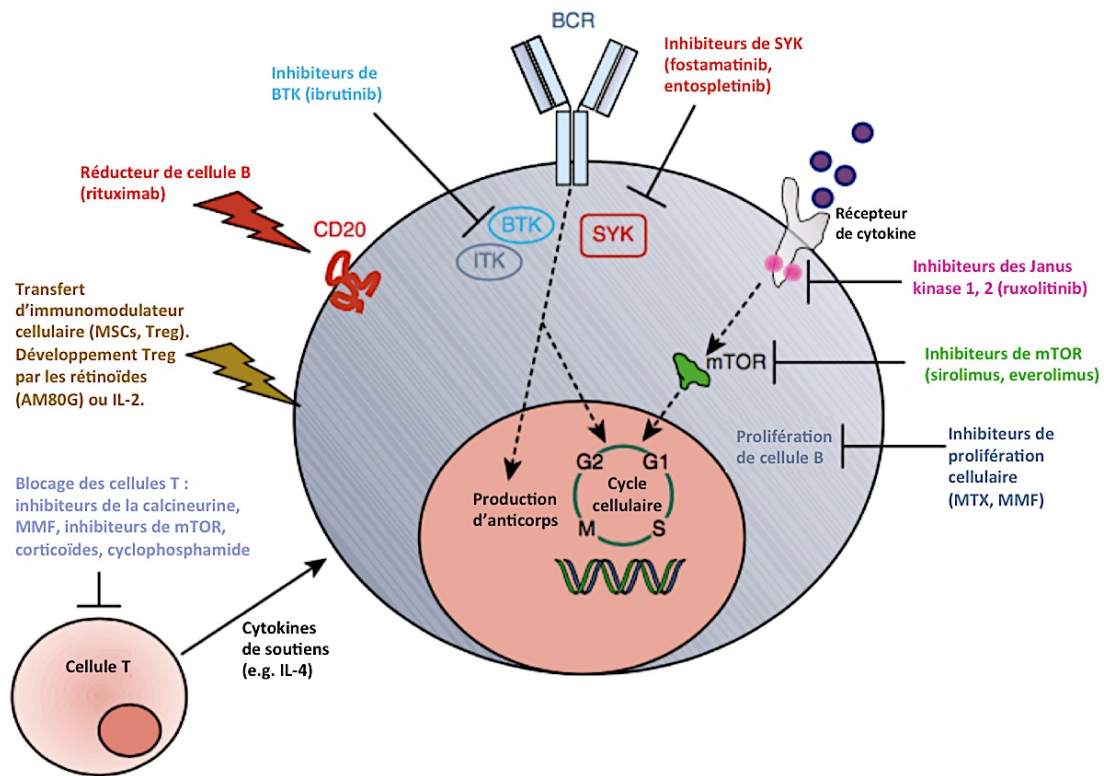


Figure 7 : Mécanisme d'action des traitements de la GVH chronique(23).

*Abréviations : BCR : récepteur cellule B ; BTK : Burton tyrosine kinase ; IL : interleukine ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; MSC : cellule souche mésenchymateuse ; MMF : mycophénolate mofetil ; MTX : méthotrexate ; mTOR : cible de la rapamycine chez les mammifères ; SYK : Spleen Tyrosine Kinase.*

L'immunosuppression doit être réduite dès que la GVHc est contrôlée. Il est recommandé d'éviter l'accumulation de thérapeutiques immunosuppressives. Par conséquent, les agents considérés comme inefficaces doivent être arrêtés dès l'instauration de la ligne suivante.

La GVHc est la cause majeure de morbi-mortalité tardive non liée à la rechute (environ 25%)(32), principalement due aux infections secondaires liées à la majoration de l'immunosuppression.

## 1.2.2. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Elles constituent, après la GVH, la deuxième famille majeure de complications post-allogreffe de CSH. On retrouve en majorité des infections bactériennes responsables d'un taux de morbi-mortalité important (17-20%), puis des infections virales, fongiques et parasitaires(11,33,34). Elles peuvent survenir rapidement pendant la période initiale d'aplasie post-conditionnement (notamment les complications bactériennes), ou plus tardivement (infections virales) (Figure 8), favorisées par les traitements immunosuppresseurs ou la mauvaise reconstitution immunitaire.

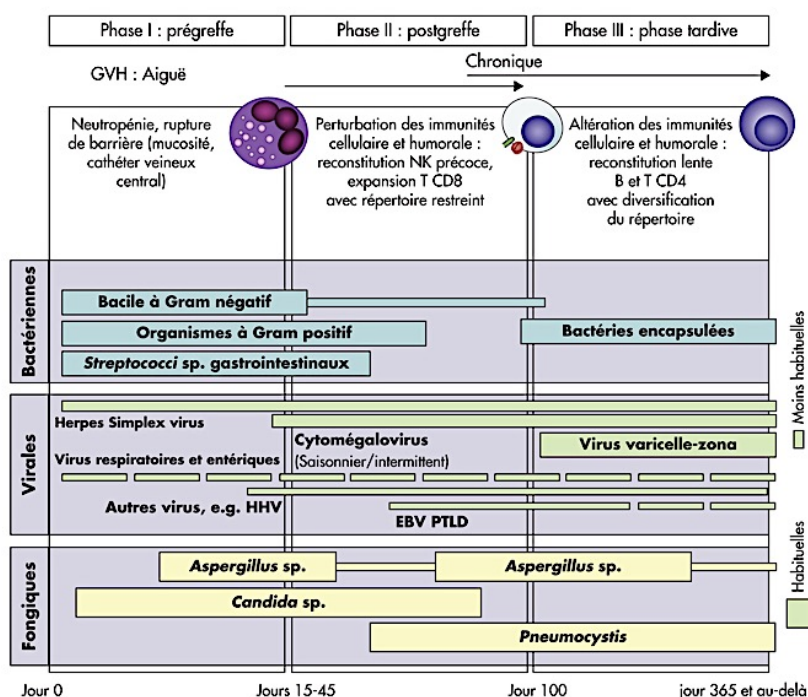


Figure 8 : Complications infectieuses selon les différentes phases de l'allogreffe de CSH(34).

Abréviations : EBV : Epstein-Barr virus, HHV : herpes-virus humain,

PTLD : syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Nous nous intéressons ici plus particulièrement aux infections à cytomégalovirus (CMV) et à Epstein-Barr virus (EBV).

### 1.2.2.1. CYTOMEGALOVIRUS

---

Le CMV appartient à la famille des Herpèsvirus (Herpesviridae). Après une primo-infection, cette famille de virus a la particularité de rester sous forme « dormante » dans l'organisme constituant une « infection latente ». Ainsi, ces virus qu'on ne peut éradiquer deviennent, après la primo-infection, des constituants de notre organisme. L'infection latente peut se réactiver, donnant alors une réinfection endogène appelée récurrence. Les récurrences sont l'occasion d'une excrétion virale, souvent asymptomatique chez l'immunocompétent, assurant l'infection de nouveaux hôtes.

Le CMV interagit étroitement avec le système immunitaire puisqu'il a un tropisme particulier pour les cellules épithéliales, fibroblastiques et pour les CSH. Il infecte les cellules dendritiques et reste latent dans les précurseurs médullaires et les cellules endothéliales.

Par définition, on distingue trois situations en post-greffe de CSH :

- primo-infection à CMV chez le receveur : infection survenant chez un patient séronégatif avant l'allogreffe ;
- infection à CMV ou réactivation ou récurrence : détection du CMV dans le sang (virémie) parfois associée à des signes généraux (fièvre et altération de l'état général) et des signes biologiques (cytopénies...);
- maladie à CMV : infection associant une symptomatologie clinique compatible avec une atteinte d'organe prouvée histologiquement (sauf rétinite à CMV) : la présence d'une virémie seule ne suffit pas à affirmer la maladie à CMV.

Les infections à CMV surviennent chez environ 60% des receveurs séropositifs avant la greffe et 30% des receveurs séronégatifs ayant un donneur séropositif. Les facteurs de risque d'infections à CMV précoces sont : receveur séropositif, GVH, intensité du déficit immunitaire, corticothérapie, administration d'alemtuzumab, donneur non apparenté, greffe de SP(35). Pour les réactivations tardives, à ces mêmes facteurs, s'ajoute l'antécédent d'infection à CMV en post-greffe de CSH.



La réactivation à CMV aura deux conséquences possibles : d'une part par effet direct, l'apparition de la maladie à CMV et d'autre part, par effets indirects, une altération de la réponse cellulaire entraînant GVH, infections à EBV et infections opportunistes(36).

La maladie à CMV peut se présenter sous la forme d'une pneumopathie, d'une atteinte du système nerveux central (SNC) ou ophtalmique, ou d'une colite potentiellement mortelle en l'absence de traitement adapté(37).

Une détection précoce de la réactivation (ou plus rarement de la primo-infection) de ce virus est actuellement recommandée par Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitative (sur sang total ou plasma). L'évaluation est réalisée de manière hebdomadaire, voire bi-hebdomadaire en cas d'augmentation de la charge virale, les trois premiers mois après la greffe et chez les patients atteints de GVH traités par immunosuppresseurs. Le seuil de traitement n'est pas défini de manière consensuelle, mais le plus souvent, en France, ce seuil est choisi supérieur à 3 log UI/ml. Il est nécessaire de prendre en compte la cinétique de la charge virale qui est un facteur de risque de maladie à CMV, en particulier si l'augmentation est supérieure de 0,5 log UI/mL par semaine. Il est recommandé de traiter d'emblée si la charge virale est supérieure à 4 log UI/mL. L'évaluation de la charge virale permettra de surveiller l'évolution de la cinétique et l'efficacité du traitement initié(38).

Le traitement préemptif consiste en l'administration de l'un des traitements suivants :

- ganciclovir 5 mg/kg en intraveineux (IV) 2 fois par jour pendant 15 jours ;
- foscarnet 60 mg/kg en IV 3 fois par jour ou 90 mg/kg IV 2 fois par jour pendant 15 jours ;
- valganciclovir à la dose de 900 mg per os 2 fois par jour pendant 15 jours.

Le traitement curatif de la maladie à CMV est identique au traitement préemptif mais sera de 3 semaines minimum. En cas d'atteinte du SNC, on préférera l'association ganciclovir-foscarnet et en cas de pneumopathie, il est recommandé d'associer l'administration d'immunoglobulines au ganciclovir .

En deuxième ligne et plus, ou en cas de récurrence, l'alternance thérapeutique ou l'association ganciclovir-foscarnet sont recommandées. D'autres traitements en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) tels que le cidofovir, l'immunoglobuline anti-CMV, le maribavir, l'artésunate à forte dose ou des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-CMV pourront être utilisés en traitement alternatif.

Un traitement d'entretien est nécessaire après traitement préemptif s'il s'agit d'une deuxième réactivation et systématiquement après traitement curatif. La durée du traitement d'entretien est de 2 à 4 semaines à demi-doses.

Enfin, une prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV par letermovir(39) est actuellement recommandée chez les receveurs séropositifs d'une allogreffe de CSH à haut risque de réactivation du CMV(40,41).

#### 1.2.2.2. EPSTEIN-BARR VIRUS ET LYMPHOPROLIFERATIONS

---

L'Epstein-Barr virus (EBV) appartient également à la famille des Herpèsvirus. Ce virus infecte plus de 90% de la population mais est asymptomatique chez l'immunocompétent qui contrôle la primo-infection et les réactivations. Il est latent dans les lymphocytes B. Lors d'une allogreffe de CSH, la réactivation est fréquente, en particulier en présence de facteurs de risque et est responsable de morbidité voire de mortalité.

La réactivation peut progresser vers un Syndrome Lymphoprolifératif Post-Transplantation (SLPT) lors de la perte de l'immunité des lymphocytes T anti-EBV. Il s'agit d'une lymphoprolifération, à prédominance de lymphocytes B, survenant après transplantation et due à une atteinte quantitative ou qualitative des lymphocytes T, pouvant être liée ou non à l'EBV.

Par définition, on distingue plusieurs situations en post-greffe de CSH :

- primo-infection : détection de l'EBV par virémie chez un individu antérieurement séronégatif, avec ou sans manifestation clinique ;
- réactivation : charge virale de l'EBV détectable chez un individu antérieurement séropositif, avec ou sans manifestation clinique ;
- maladie à EBV symptomatique probable : altération de l'état général, fièvre, adénopathie, hépatosplénomégalie ou autre atteinte organique avec une charge virale significative (en l'absence de preuve histologique) ;
- maladie à EBV prouvée (SLPT-EBV ou autre atteinte d'organe) : confirmée par biopsie d'un tissu avec symptômes cliniques ou signes d'atteinte de cet organe.

Les facteurs de risque de développer un SLPT-EBV sont : utilisation d'alemtuzumab ou de SAL dans le conditionnement, incompatibilité HLA, greffe de SP, GVH, seconde allogreffe, charge virale EBV élevée(42). De plus, le choix du donneur peut déterminer le risque de réactivation post-allogreffe chez le receveur. Le risque de développer un SLPT-EBV est plus important si le receveur est séronégatif et le donneur séropositif. De ce fait, si le receveur est séronégatif, on privilégiera un donneur séronégatif (l'EBV pouvant être transmis par les cellules du greffon) ; et si le receveur est séropositif, on privilégiera un donneur séropositif en raison de la présence de CTL anti-EBV.

La surveillance est basée sur la mesure de la charge virale par PCR quantitative en temps réel sur sang total. L'évaluation est réalisée de manière hebdomadaire, voire bi-hebdomadaire en cas d'augmentation de la charge virale, les trois premiers mois après la greffe et chez les patients atteints de GVH traités par immunosuppresseurs. Le seuil de traitement n'est pas défini de manière consensuelle, mais le plus souvent, en France, ce seuil est choisi supérieur à 4 log UI/ml. L'évaluation de la charge virale permettra de surveiller l'évolution de la cinétique et l'efficacité du traitement initié(38).

Le traitement consiste à diminuer le traitement immunosuppresseur quand cela est possible et à administrer du rituximab (anticorps anti-CD20) à la posologie de 375 mg/m<sup>2</sup>. En cas de persistance ou récurrence, plusieurs injections seront possibles de façon hebdomadaire. Dans les formes graves, une chimiothérapie peut être envisagée.

Le traitement du SLPT-EBV consiste en l'arrêt rapide de l'immunosuppression, si possible, et en l'injection de rituximab hebdomadaire 375 mg/m<sup>2</sup> (4 injections). Si une rémission complète est obtenue, 4 injections de rituximab supplémentaires toutes les 3 semaines seront nécessaires et, en l'absence de rémission, une immuno-chimiothérapie, des DLI faibles doses (si donneur séropositif) ou des CTL anti-EBV pourront être envisagés.

### 1.2.3. AUTRES COMPLICATIONS

Les autres principales complications de l'allogreffe de CSH sont : le rejet et la non prise de greffe, le syndrome d'obstruction des sinusoides (SOS), la microangiopathie thrombotique (MAT), l'apparition de cancers secondaires et la rechute(11). Cette dernière complication est responsable d'un taux de mortalité d'environ 30%(32).

## 2. RUXOLITINIB

### 2.1. MECANISME D'ACTION, INDICATIONS ET POSOLOGIES

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2. Les protéines JAKs sont des tyrosines kinases intracellulaires impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines importants dans l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. Ces protéines régulent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la GVH, comme IFN- $\gamma$ , les interleukines IL-2, IL-6, IL-12 et IL-23(Figure 9)(43).

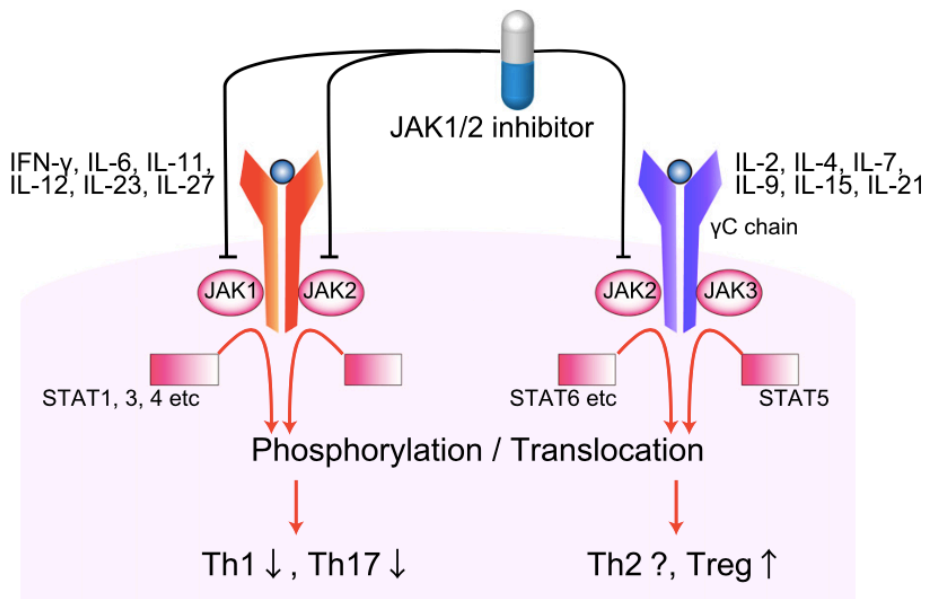


Figure 9 : Mécanisme d'action d'un inhibiteur de JAK 1/2(43).

*Abréviations et traductions : IL : interleukine ; JAK : Janus Kinase ; STAT : signal de transduction et d'activation de transcription ; T<sub>H</sub> : Lymphocyte T Helper ; T<sub>reg</sub> : lymphocyte T régulateur.*

Depuis 2012, le ruxolitinib, commercialisé en France sous la spécialité JAKAVI®, a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes généraux liés à la myélofibrose (MF) primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez (PV) ou à une thrombocytémie essentielle(44).

La mutation JAK2V617F est présente chez environ 60% des patients atteints de MF mais une dérégulation de la signalisation JAK est observée chez les patients atteints de MF, quel que soit le statut mutationnel. L'efficacité du ruxolitinib a été établie sur la réduction du volume splénique et sur l'amélioration symptomatique, sur la base de deux études de phase 3 randomisées : COMFORT-I (n=309) et COMFORT-II (n=219)(45–47).

La mutation JAK2V617F est présente chez plus de 95% des patients atteints de PV. Le ruxolitinib a été approuvé chez les patients atteints de PV résistants ou intolérants à l'hydroxyurée grâce à l'étude de phase 3 randomisée RESPONSE (n=222)(48), montrant que le ruxolitinib permet un contrôle de l'hématocrite, réduit la splénomégalie et les symptômes significativement mieux que les traitements conventionnels.

Le service médical rendu (SMR) du JAKAVI® en 2016 est important avec une amélioration du service médical rendu (ASMR) estimée à III (modéré)(44).

La posologie initiale est de 15 mg deux fois par jour dans la MF et de 10 mg deux fois par jour dans la PV. La dose maximale est de 25 mg deux fois par jour. La dose pourra être modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Ce médicament est disponible en ville, au prix de 1 888,11 € la boîte de 56 comprimés au dosage 5 mg et 3 646,09 € la boîte de 56 comprimés aux dosages 10 mg, 15 mg et 20 mg(49).

---

## 2.2. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS DECRITS

Dans les deux études COMFORT, le ruxolitinib a été globalement bien toléré. Les effets indésirables d'ordre hématologiques de tout grade selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) incluaient : anémie (82,4%), thrombopénie (69,8%) et neutropénie (16,6%). Ils sont principalement apparus au cours des 6 premiers mois. Parmi les effets indésirables non hématologiques, on retrouvait principalement des troubles généraux (asthénie), des troubles gastro-intestinaux et quelques troubles respiratoires (dyspnée). Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes étaient : une élévation de l'alanine aminotransférase (27,2%), une élévation de l'aspartate aminotransférase (19,9%) et une hypercholestérolémie (16,9%) sans aucun cas de grade CTCAE 3 ou 4(50).

Dans l'étude RESPONSE, les effets indésirables hématologiques (de tout grade CTCAE) étaient également l'anémie (40,8%) et la thrombocytopénie (16,8%). Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents ont été : étourdissements (9,2%), constipation (8,7%) et hypertension (6,5%). Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes (de tout grade

CTCAE) étaient une élévation de l'aspartate aminotransférase (26,1%), une élévation de l'alanine aminotransférase (22,3%) et une hypercholestérolémie (20,7%)(48).

En raison de ces effets indésirables, il est recommandé d'adapter la dose de ruxolitinib voire de suspendre le traitement si l'anémie et/ou la neutropénie et/ou la thrombopénie sont trop importantes (arrêt si taux d'hémoglobine <8g/dl ; taux de polynucléaires neutrophiles <0,5G/L ; taux de plaquettes <50G/L). Une surveillance de la fonction rénale, de la fonction hépatique et de la pression artérielle est également nécessaire avec adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Enfin, le ruxolitinib étant métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), l'association aux inhibiteurs du CYP3A4 augmentera les concentrations plasmatiques du ruxolitinib et l'association aux inducteurs du CYP3A4 les diminuera. De ce fait, des ajustements posologiques pourront être nécessaires lors de l'association à ces molécules (réduction de 50% de la dose du ruxolitinib lors de l'association aux inhibiteurs puissants CYP3A4 tels que les azolés)(51).

D'autres études et cas cliniques ont montré que le ruxolitinib, du fait de son activité immunosuppressive, est associé à un risque augmenté d'infections. Les sites d'infections sont principalement des infections urinaires, des pneumopathies ou des infections du SNC(52–56).

Les agents infectieux les plus fréquemment décrits responsables de ces infections sont :

- bactériens : tuberculose ou mycobactérie atypique ;
- viraux : polyomavirus (BK virus ou JC virus), réactivations des Herpèsvirus (virus varicelle-zona (VZV), EBV, CMV) et de l'hépatite B (VHB) ;
- fongiques/parasitaires : toxoplasmose, pneumocystose et cryptococcose.

---

### 2.3. RUXOLITINIB ET GVH

Des données précliniques (dans un modèle murin de GVHa) et cliniques sur six patients ont suggéré en 2013 l'intérêt du ruxolitinib dans le traitement de la GVH(57).

Récemment, l'efficacité du ruxolitinib dans la GVH-CR à la posologie de 5 à 10 mg deux fois par jour a été démontrée en analyse rétrospective multicentrique internationale sur 95 patients avec un taux de réponse globale de 81,5% dans le groupe GVHa-CR (n=54, GVH grade III/IV) et de 85,4% dans le groupe GVHc-CR (n=41, GVH modérées ou sévères). La survie à 6 mois était de 79% et de 87,4% pour la GVHa-CR et la GVHc-CR respectivement(58).

D'autres études rétrospectives ont ensuite également montré l'intérêt du ruxolitinib en termes de bénéfice clinique et de réponse durable chez des patients adultes et pédiatriques atteints de GVHa ou GVHc(22,59–64)

Ainsi, trois études prospectives sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du ruxolitinib dans la GVH-CR : REACH-1 (phase 2 monocentrique) sur des GVHa-CR, REACH-2 (phase 3 multicentrique) sur des GVHa-CR et REACH 3 (phase 3 multicentrique) sur des GVHc-CR(65). L'étude REACH-1 a publié ses premiers résultats et montre un taux de réponse au ruxolitinib à 73,2% chez les patients GVHa-CR (n=71)(66).

Des travaux, récemment publiés, retrouvent une augmentation des réactivations CMV et EBV sous traitement par ruxolitinib.

Plusieurs études montrent des réactivations CMV associées à un traitement par ruxolitinib pour une GVH. Zeiser *et coll*, en rapportent 33,3% dans le groupe GVHa-CR (n=54) et 14,6% dans le groupe GVHc-CR (n=41) avec atteinte d'organe (1 rétinite)(58). Modi *et coll* en rapportent chez 9% des patients traités pour une GVHc-CR (n=46) avec 3 atteintes d'organes (1 rétinite et 2 pneumonies)(59). Abedin *et coll* en rapportent 21% dans le groupe GVHa-CR (n=19) et 4% dans le groupe GVHc-CR (n=24) sans aucune atteinte d'organe(61). Enfin, l'étude REACH-1 en rapporte 12,7% chez des patients traités par ruxolitinib pour une GVHa-CR (n=71) avec atteinte d'organe (1 rétinite)(66).

Une série pédiatrique de 13 enfants traités par ruxolitinib pour GVHa décrit 2 cas de réactivation EBV mais pas d'infections à CMV(60).



### 3. RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Devant les résultats intéressants de l'utilisation du ruxolitinib dans la GVH, ce traitement est utilisé depuis mai 2014 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, pour les GVH-CR. Une première étude rétrospective a été réalisée sur les 10 premiers patients atteints de GVH-CR traités par ruxolitinib entre mai 2014 et juillet 2015, dans le service d'hématologie et de thérapie cellulaire, avec un taux de réponse complète de 50%(62). Depuis, le ruxolitinib est utilisé dans le service en traitement de deuxième ligne dans les GVH-CR ou à visée d'épargne cortisonique pour les GVHa et/ou GVHc.

Les premiers résultats publiés sur les réactivations EBV et CMV chez les patients traités par ruxolitinib pour GVH nous ont conduit à mener cette étude dont l'objectif principal est de déterminer le risque de survenue des réactivations EBV (et SLPT) et CMV après l'utilisation du ruxolitinib dans le traitement de la GVH.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de réponse au traitement par ruxolitinib ainsi que sa tolérance, la reconstitution immunitaire des patients traités par ruxolitinib pour GVH et la survie globale.

## PATIENTS ET METHODES

### 1. CONCEPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU d'Amiens incluant tous les patients adultes allogreffés de CSH pris en charge pour une GVHa et/ou GVHc entre le 12 juillet 2012 et 31 décembre 2017. L'extraction a été réalisée le 30 septembre 2018. Les données d'intérêt développées ci-dessous ont été recueillies pour ces patients, à partir des dossiers médicaux informatisés dans DxCare®, sur une période allant du 12 juillet 2012 au 1<sup>er</sup> février 2019.

Le CHU d'Amiens est un hôpital public de 1 671 lits. Le service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire comporte 30 lits dont un secteur protégé de 20 lits, dans lequel sont réalisées des allogreffes de CSH depuis le 12 juillet 2012. Depuis cette date, 289 allogreffes ont été pratiquées soit une moyenne de 41 allogreffes de CSH par an. L'indication des allogreffes de CSH est discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. La prise en charge des patients allogreffés de CSH est assurée par des praticiens séniors spécialisés dans le suivi de ces patients.

L'enregistrement de cette étude auprès de la commission d'évaluation des projets de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU d'Amiens a été réalisée, conformément à la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

### 2. DONNEES COLLIGÉES

Les données ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients. Quatre catégories de données ont été définies : les caractéristiques générales des patients et de leur hémopathie ; les caractéristiques de la greffe de CSH ; les caractéristiques et la prise en charge de la GVH et les épisodes de réactivations CMV et EBV.

---

## 2.1. CARACTERISTIQUES PATIENTS

Les données colligées comportaient les paramètres suivants : sexe, âge lors de l'allogreffe, type d'hémopathie, statut de la maladie avant l'allogreffe, nombre de lignes de traitement avant l'allogreffe, traitement antérieur par ruxolitinib.

---

## 2.2. CARACTERISTIQUES DE LA GREFFE DE CSH

Les données relatives à l'allogreffe reprenaient les paramètres suivants : date de l'allogreffe de CSH, type de donneur (génomique, phénoïdémique, haploïdémique ou phénoïdémique mismatch), source du greffon (MO ou CSP), type de conditionnement : MAC, TRC, RIC, séquentiel.

L'administration de SAL et/ou de cyclophosphamide fortes doses (> 50 mg/kg) a également été notée.

Enfin, la reconstitution immunitaire est appréciée par la lymphocytose à J30 et à J100 et le taux de lymphocytes T CD4 à J100.

---

## 2.3. CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE DE LA GVH

Les caractéristiques de la GVH enregistrées étaient les suivantes : date d'apparition de la GVHa et/ou syndrome de chevauchement et/ou GVHc entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 1<sup>er</sup> février 2019, localisation de la GVH, grade et sévérité (selon les classifications de Glückberg et NIH), prise en charge thérapeutique de la GVH (corticoïdes, ruxolitinib ou autres traitements), réponse aux traitements et taux de décès liés à la GVH.

Pour les GVHa, la réponse complète au traitement est définie par la disparition complète des symptômes de GVHa ; pour les GVHc, elle est définie par la disparition des symptômes permettant l'arrêt du traitement systémique (les patients pouvant garder une atteinte localisée justifiant des traitements locaux).

## 2.4. REACTIVATIONS CMV ET EBV

Les sérologies CMV et EBV du donneur et du receveur en pré-greffe ont été recueillies.

Concernant les réactivations CMV, étaient retenus comme positifs les patients ayant une PCR  $> 3 \log \text{ IU/ml}$  confirmée à une reprise et, pour les réactivations EBV, une PCR  $> 4 \log \text{ IU/ml}$  ou une augmentation de  $0,5 \log$  sur deux prélèvements successifs. Les réactivations ont été recueillies sur la période entre l'allogreffe et la fin du recueil (1<sup>er</sup> février 2019). La prise en charge thérapeutique de ces réactivations et le taux de décès lié à ces réactivations ont également été collectés.

## 2. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal est la survenue de réactivations CMV et EBV sous ruxolitinib.

Les critères de jugement secondaires sont : le taux de réponse au ruxolitinib et le taux de survie globale.

## 3. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives sont présentées avec leur médiane et intervalle interquartile (IQR : Inter-Quartile Range) et les variables qualitatives avec les effectifs et pourcentages.

Pour le critère de jugement principal, est pris en compte le premier épisode de chaque réactivation après le premier épisode de GVH. Pour chaque virus (CMV et EBV), l'incidence cumulée de la première réactivation a été étudiée en utilisant un modèle à risques compétitifs en considérant le décès sans réactivation comme événement compétitif. En effet, ce risque de réactivation virale est, dans notre population de patients avec GVH, en compétition avec celui de décès. L'incidence cumulée de la première réactivation à CMV et EBV a été établie en utilisant l'approche de Kalbfleish et Prentice(67). Le début du ruxolitinib a été étudié dans les modèles de Cox à temps dépendant cause-spécifiques,

après la première GVH, en tenant également compte du risque concurrent de décès avant la survenue de l'événement d'intérêt (réactivation). L'association entre ruxolitinib et d'autres variables d'intérêt potentiel a été étudiée à l'aide de modèle de Cox bivarié.

Les résultats s'expriment en terme de risque relatif (HR : hazard ratio) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Le risque  $\alpha$  est fixé à 5% pour définir un événement significatif.

Enfin, a été déterminée l'incidence cumulée de réactivation virale après l'instauration du traitement par ruxolitinib (soit le premier épisode après la GVH, soit après celui de l'introduction du ruxolitinib).

Le suivi médian a été calculé entre le J0 de l'allogreffe et la date de dernière nouvelle du patient (soit le 1 février 2019, soit la date de décès, soit la date de perdu de vu).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, 2011) et du logiciel R, version 3.5.1 (la fondation R pour l'informatique statistique, Vienne, Autriche).

## RESULTATS

### 1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

#### 1.1. PATIENTS

Pendant la période du 12 juillet 2012 au 31 décembre 2017, 224 patients ont été allogreffés dans le service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire du CHU d'Amiens. Parmi ces patients, nous en avons identifié 137 ayant développé une GVHa et/ou une GVHc : 57 traités par ruxolitinib et 80 par d'autres traitements que le ruxolitinib (Figure 10).

Les caractéristiques générales des patients sont présentées Tableau 5.

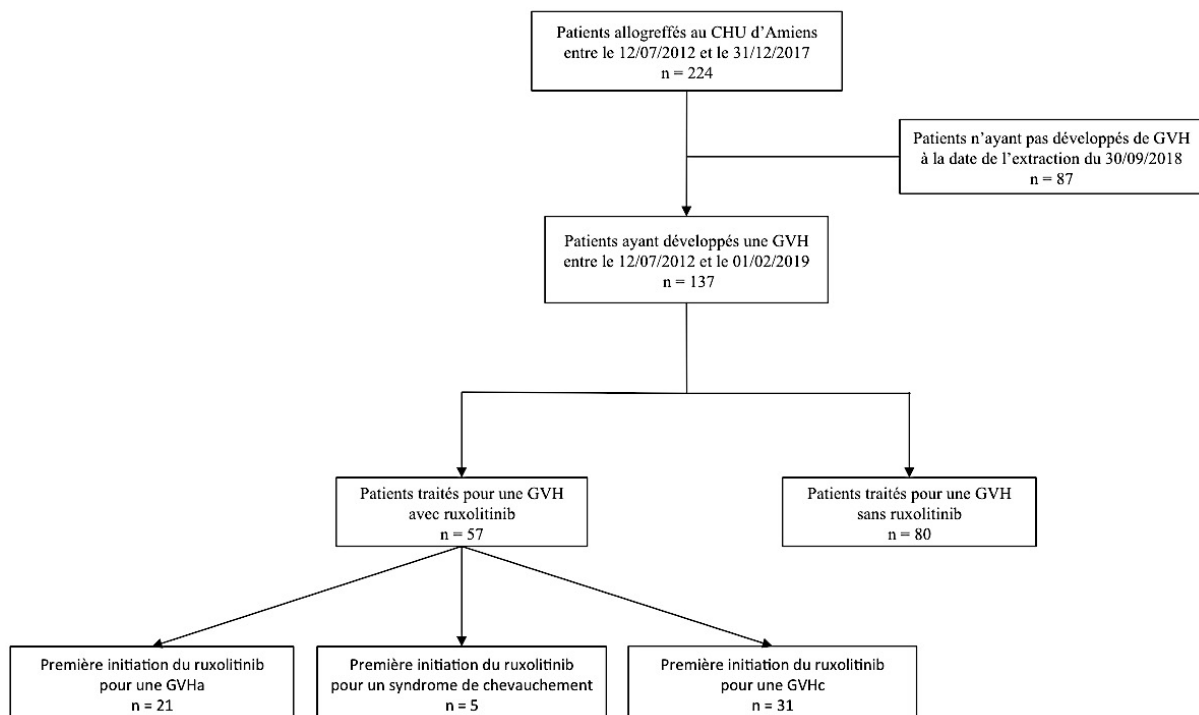


Figure 10 : Schéma de l'étude.

*Abréviations : CHU : centre hospitalier universitaire ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; GVHa : maladie du greffon contre l'hôte aiguë ; GVHc : maladie du greffon contre l'hôte chronique.*

L'âge médian des 137 patients était de 55,4 ans (IQR : 46,6 – 62,6 ans) et le sex-ratio de 90 hommes pour 47 femmes. Dans le groupe de patients ayant reçu du ruxolitinib, l'âge médian était de 54,9 ans

(IQR : 49,4 – 61,4 ans) avec 40 hommes pour 17 femmes et, dans l'autre groupe, de 55,6 ans (IQR : 45,1 – 62,9 ans) avec 50 hommes pour 30 femmes.

Les patients étaient allogreffés en majorité pour une LAM (30,7%). Les autres indications d'allogreffe de CSH étaient : hémopathies lymphoprolifératives pour 24,8% (incluant les lymphomes malins non hodgkiniens (17,5%), les maladies de Hodgkin, les leucémies lymphoïdes chroniques et les leucémies pro-lymphocytaires T), LAL pour 10,2%, SMD pour 10,2% et syndromes myéloprolifératifs (SMP) pour 10,2% des patients. Le statut de la maladie avant allogreffe était une rémission complète dans plus de 50% des cas. Avant l'allogreffe, les patients n'avaient majoritairement reçu qu'une seule ligne de traitement (pour 43% des patients) dont seulement 8,8% comportait du ruxolitinib. Cinq patients ont reçu 2 allogreffes de CSH.

A propos de la reconstitution immunitaire, les lymphopénies au 30<sup>ème</sup> jour et au 100<sup>ème</sup> jour post-allogreffe de CSH (taux de lymphocytes < 1G/L) étaient très fréquentes (80,3% et 73,7%, respectivement). Le taux de CD4 à J100 < 0,5 G/L était retrouvé pour 99,1% des patients. Ces données n'étaient pas disponibles pour l'ensemble de la population car certains patients étaient décédés ou d'autres n'avaient pas eu de bilans de suivi à J30 et J100.

---

## 1.2. ALLOGREFFE DE CSH

Le type de donneur était majoritairement phénoïdétique HLA compatible 10/10 (53,3%) et le greffon principalement à base de CSP (86,9%).

Le conditionnement de l'allogreffe était majoritairement d'intensité réduite (51,1%) puis séquentiel (28,5%), à toxicité réduite (12,4%) et enfin MAC (8% uniquement). La grande majorité des patients a eu un conditionnement comportant du SAL (89,1%) et un tiers, un conditionnement avec cyclophosphamide fortes doses.

Tableau 5 : Caractéristiques patients.

Variable	Total (n = 137)	Groupe ruxolitinib (n= 57)	Groupe sans ruxolitinib (n= 80)
<b>Age médian, années (IQR)</b>	55,4 (46,6 - 62,6)	54,9 (49,4 - 61,4)	55,6 (45,1 - 62,9)
<b>Sexe</b>			
Masculin, n (%)	90 (65,7%)	40 (70,2%)	50 (62,5%)
Féminin, n (%)	47 (34,3%)	17 (29,8%)	30 (37,5%)
<b>Diagnostic</b>			
LAM, n (%)	42 (30,7%)	14 (24,6%)	28 (35,0%)
Hémopathies lymphoprolifératives, n (%)	34 (24,8%)	17 (29,8%)	17 (21,2%)
SMP, n (%)	19 (13,9%)	8 (14,0%)	11 (13,8%)
LAL, n (%)	14 (10,2%)	6 (10,5%)	8 (10,0%)
SMD, n (%)	14 (10,2%)	4 (7,0%)	10 (12,5%)
Autres, n (%)	14 (10,2%)	8 (14,0%)	6 (7,5%)
<b>Statut de l'hémopathie à l'allogreffe</b>			
Rémission complète, n (%)	75 (54,7%)	32 (56,1%)	43 (53,7%)
Rémission partielle, n (%)	27 (19,7%)	12 (21,1%)	15 (18,8%)
Réfractaire, n (%)	17 (12,4%)	3 (5,3%)	14 (17,5%)
Non traité, n (%)	11 (8,1%)	6 (10,5%)	5 (6,3%)
Rechute, n (%)	7 (5,1%)	4 (7,0%)	3 (3,7%)
<b>Nombre de lignes de traitements avant allogreffe</b>			
0, n (%)	12 (8,8%)	6 (10,5%)	6 (7,5%)
1, n (%)	59 (43,0%)	25 (43,9%)	34 (42,5%)
2, n (%)	37 (27,0%)	16 (28,1%)	21 (26,2%)
≥3, n (%)	29 (21,2%)	10 (17,5%)	19 (23,8%)
<b>Traitement antérieur par ruxolitinib, n (%)</b>	12 (8,8%)	5 (8,8%)	7 (8,8%)
<b>Deuxième allogreffe de CSH, n (%)</b>	5 (3,7%)	2 (3,5%)	3 (3,8%)
<b>Type donneur</b>			
Phénoïdétique, n (%)	73 (53,3%)	34 (59,7%)	39 (48,7%)
Génoïdétique, n (%)	45 (32,8%)	17 (29,8%)	28 (35,0%)
Haploïdétique, n (%)	14 (10,2%)	4 (7,0%)	10 (12,5%)
Mismatch (phénoïdétique 9/10), n (%)	5 (3,7%)	2 (3,5%)	3 (3,8%)
<b>Type greffon</b>			
CSP, n (%)	119 (86,9%)	53 (93,0%)	66 (82,5%)
MO, n (%)	18 (13,1%)	4 (7,0%)	14 (17,5%)
<b>Type conditionnement</b>			
RIC, n (%)	70 (51,1%)	33 (57,9%)	37 (46,2%)
Séquentiel, n (%)	39 (28,5%)	16 (28,1%)	23 (28,8%)
RTC, n (%)	17 (12,4%)	5 (8,8%)	12 (15,0%)
MAC, n (%)	11 (8,0%)	3 (5,2%)	8 (10,0%)
<b>Conditionnement avec SAL, n (%)</b>	122 (89,1%)	51 (89,5%)	71 (88,8%)
<b>Conditionnement avec cyclophosphamide fortes doses (&gt; 50 mg/kg), n (%)</b>	44 (32,1%)	12 (21,1%)	32 (40,0%)
<b>Taux lymphocytes</b>			
Lymphocytes J30 < 1G/L, n (%)	106/132 (80,3%)	47/57 (82,5%)	59/75 (78,7%)
Lymphocytes J100 < 1 G/L, n (%)	87/118 (73,7%)	42/51 (82,4%)	45/67 (67,2%)
LT CD4 J100 < 0,5 G/L, n (%)	107/108 (99,1%)	46/47 (97,8%)	61/61 (100%)

Abréviations : CMV : cytomégalovirus ; CSP : cellules souches périphériques ; DLI : injection de lymphocyte du donneur ; EBV : Epstein-Barr virus ; IQR : inter-quartile range ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde ; LT : lymphocyte T ; MAC : conditionnement myéloablatif ; MO : moelle osseuse ; RIC : conditionnement à intensité réduite ; RTC : conditionnement à toxicité réduite ; SAL : sérum anti-lymphocytaire ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif.

## 2. CARACTERISTIQUES DE LA GVH

Les caractéristiques des GVHa, syndrome de chevauchement et GVHc ainsi que les traitements utilisés sont détaillés dans le Tableau 6. La répartition des types de GVH en fonction du traitement est présentée Figure 11.



---

## 2.1. GVH AIGUË ET SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT

Au total, 109 patients ont eu une GVHa (dont 43 GVHa grade III/IV) : 45 dans le groupe ruxolitinib (dont 26 GVHa grade III/IV) et 64 dans le groupe sans ruxolitinib (dont 17 GVHa grade III/IV).

Huit patients n'ont pas nécessité de traitement. Les dermocorticoïdes seuls pour obtenir la rémission ont été suffisants pour 28/109 patients ayant une GVHa (5/45 dans le groupe ruxolitinib et 23/64 dans le groupe sans ruxolitinib). La corticothérapie systémique (entre 0,5 mg/kg et 2 mg/kg) a été donnée en 1<sup>ère</sup> intention ou après un traitement topique aux 73 autres patients. Un traitement de seconde ligne a été nécessaire pour 23 patients corticorésistants (19/39 dans le groupe ruxolitinib et 4/34 dans le groupe sans ruxolitinib). Deux patients corticosensibles ont reçu un traitement de seconde ligne au vu de la gravité de la GVH à visée d'épargne cortisonique. Parmi les 21 patients ayant eu du ruxolitinib en traitement de leur GVHa, 20/21 (95%) étaient de grade III/IV et 13/21 patients ont également reçu au moins un autre traitement pour leur GVHa.

Concernant le syndrome de chevauchement, l'étude portant sur la période de 2012 à 2017 et la terminologie de GVHa tardive ayant évolué en syndrome de chevauchement, nous avons fait le choix de regrouper les patients présentant une GVHa tardive et ceux avec un syndrome de chevauchement. Ce groupe ne concernait que 16 patients sur notre cohorte totale (10 dans le groupe ruxolitinib et 6 dans le groupe sans ruxolitinib). Parmi les atteintes les plus sévères, on distingue 3 GVH grade III sur atteinte cutanée et 6 GVH grade IV sur atteinte digestive conduisant à 4 décès (2 dans chaque groupe). Enfin, 5 patients ont été traités par ruxolitinib pour syndrome de chevauchement.

---

## 2.2. GVH CHRONIQUE

On a comptabilisé 72 patients ayant eu une GVHc (dont 60 GVHc modérées à sévères): 36/57 dans le groupe ruxolitinib (dont 31 GVHc modérées à sévères) et 36/80 dans le groupe sans ruxolitinib (dont 29 GVHc modérées à sévères). Une corticorésistance était présente pour 21 patients dans le groupe

ruxolitinib et 5 dans le groupe sans ruxolitinib. Un traitement de seconde ligne a été nécessaire chez 15 patients du groupe sans ruxolitinib. Tous les patients du groupe ruxolitinib ont bénéficié d'un traitement par ruxolitinib et 16 ont également eu une ligne de traitement supplémentaire.

Tableau 6 : Caractéristiques de la GVH.

Variable	Total (n = 137 )	Groupe ruxolitinib (n=57 )	Groupe sans ruxolitinib (n=80 )
<b>GVHa</b>			
<b>Grade</b>			
I, n (%)	31 (22,6%)	7 (12,3%)	24 (30,0%)
II, n (%)	35 (25,5%)	12 (21,1%)	23 (28,8%)
III, n (%)	18 (13,1%)	9 (15,8%)	9 (11,3%)
IV, n (%)	25 (18,2%)	17 (29,8%)	8 (10,0%)
<b>Localisation</b>			
<b>Cutanée</b>			
Stade 0, n (%)	13 (9,5%)	9 (15,8%)	4 (5,0%)
Stade 1, n (%)	27 (19,7%)	8 (14,0%)	19 (23,8%)
Stade 2, n (%)	22 (16,1%)	6 (10,5%)	16 (20,0%)
Stade 3, n (%)	43 (31,4%)	19 (33,3%)	24 (30,0%)
Stade 4, n (%)	4 (2,9%)	3 (5,3%)	1 (1,3%)
<b>Hépatique</b>			
Stade 0, n (%)	92 (67,2%)	34 (59,6%)	58 (7,3%)
Stade 1, n (%)	6 (4,4%)	5 (8,8%)	1 (1,3%)
Stade 2, n (%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Stade 3, n (%)	6 (4,4%)	2 (3,5%)	4 (5,0%)
Stade 4, n (%)	4 (2,9%)	4 (7,0%)	0 (0%)
<b>Digestive</b>			
Stade 0, n (%)	62 (45,3%)	21 (36,8%)	41 (51,3%)
Stade 1, n (%)	12 (8,8%)	2 (3,5%)	10 (12,5%)
Stade 2, n (%)	7 (5,1%)	3 (5,3%)	4 (5,0%)
Stade 3, n (%)	12 (8,8%)	6 (10,5%)	6 (7,5%)
Stade 4, n (%)	16 (11,7%)	13 (22,8%)	3 (3,8%)
<b>Traitement</b>			
Dermocorticoïdes, n (%)	28 (20,4%)	5 (8,8%)	23 (28,8%)
Corticothérapie, n (%)	73 (53,3%)	39 (68,4%)	34 (42,5%)
Ruxolitinib, n (%)	21 (15,3%)	21 (36,8%)	0 (0%)
Autres thérapies, n (%)	17 (12,4%)	13 (22,8%)	4 (5,0%)
<b>Syndrome de chevauchement</b>			
<b>Grade</b>			
I, n (%)	2 (1,5%)	2 (3,5%)	0 (0%)
II, n (%)	5 (3,6%)	3 (5,3%)	2 (2,5%)
III, n (%)	3 (3,8%)	1 (1,7%)	2 (2,5%)
IV, n (%)	6 (4,4%)	4 (7,0%)	2 (2,5%)
<b>Traitement</b>			
Dermocorticoïdes, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Corticothérapie, n (%)	16 (11,7%)	10 (17,5%)	6 (7,5%)
Ruxolitinib, n (%)	5 (3,6%)	5 (8,8%)	0 (0%)
Autres thérapies, n (%)	2 (1,5%)	2 (3,5%)	0 (0%)
<b>GVHc</b>			
<b>Localisation</b>			
Cutané/oculaire pure, n (%)	7 (5,1%)	1 (1,7%)	6 (7,5%)
Autres localisations, n (%)	65 (47,4%)	35 (61,4%)	30 (37,5%)
<b>Sévérité</b>			
Légère, n (%)	13 (9,5%)	5 (8,8%)	7 (8,8%)
Modérée, n (%)	43 (31,4%)	22 (33,6%)	22 (27,5%)
Sévère, n (%)	16 (11,7%)	9 (15,8%)	7 (8,8%)
<b>Traitement</b>			
Traitements locaux, n (%)	10 (7,3%)	10 (17,5%)	0 (0%)
Corticothérapie, n (%)	59 (43,1%)	24 (42,1%)	35 (43,8%)
Ruxolitinib, n (%)	36 (26,3%)	36 (63,1%)	0 (0%)
Autres thérapies, n (%)	29 (21,2%)	16 (28,1%)	15 (18,8%)

Abréviations : GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; GVHa : maladie du greffon contre l'hôte aiguë ; GVHc : maladie du greffon contre l'hôte chronique.

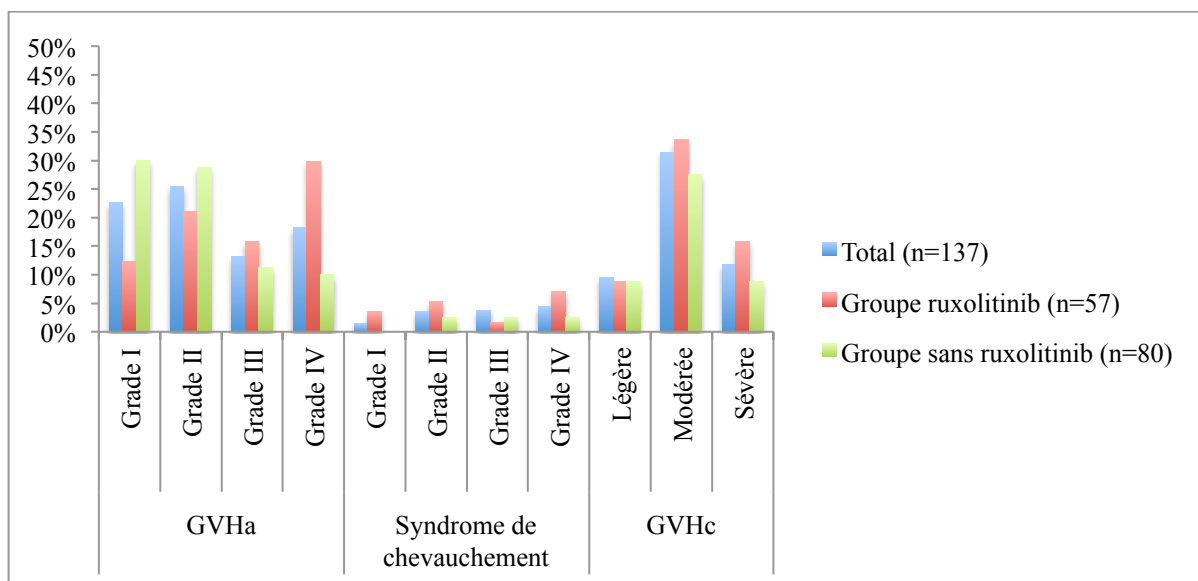


Figure 11 : Répartition des GVH selon le traitement utilisé.

*Abréviations : GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; GVHa : maladie du greffon contre l'hôte aiguë ; GVHc : maladie du greffon contre l'hôte chronique.*

### 3. CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS CMV ET EBV

#### 3.1. STATUT SEROLOGIQUE CMV ET EBV PRE-ALLOGREFFE

Concernant le statut sérologique CMV pré-allogreffe (Tableau 7), 46 patients (33,6%) sont plus à risque de réactiver le CMV (donneur positif (D+) / receveur négatif (R-) et donneur négatif (D-) / receveur positif (R+)) : 15 patients (26,3%) dans le groupe ruxolitinib et 31 patients (38,8%) dans le groupe sans ruxolitinib.

Pour le statut sérologique EBV pré-allogreffe (Tableau 7), 25 patients (18,2%) sont plus à risque de réactiver l'EBV (D+ / R- et D- / R+) : 10 patients (17,5%) dans le groupe ruxolitinib et 15 patients (18,8%) dans le groupe sans ruxolitinib.

### 3.2. REACTIVATIONS CMV ET EBV

Le Tableau 7 reprend toutes les réactivations CMV (PCR > 3 log IU/ml) et EBV (PCR > 4 log IU/ml) survenues dans notre cohorte de patients ainsi que le traitement utilisé.

Sur la période entre l'allogreffe et la fin du recueil : 46 patients (33,6%) ont réactivé le CMV (24 patients, une seule réactivation ; 7 patients, deux réactivations et 15, au moins trois). Parmi ces 46 patients ayant réactivé le CMV (14 dans le groupe ruxolitinib et 32 dans le groupe sans ruxolitinib), 22 étaient D+ / R- (10 dans le groupe ruxolitinib et 12 dans le groupe sans ruxolitinib) et 24 D- / R+ (5 dans le groupe ruxolitinib et 19 dans le groupe sans ruxolitinib). Une seule ligne de traitement a été suffisante pour 26 patients (7 dans le groupe ruxolitinib et 19 dans le groupe sans ruxolitinib) ; 11 ont nécessité deux lignes (3 dans le groupe ruxolitinib et 8 dans le groupe sans ruxolitinib) et 9 au moins 3 lignes de traitements (4 dans le groupe ruxolitinib et 5 dans le groupe sans ruxolitinib). Les traitements utilisés étaient : ganciclovir, foscarnet ou valganciclovir. Aucun patient n'a présenté de maladie à CMV.

Concernant les réactivations EBV, 48 patients ont réactivé (33 une seule fois et 15 au moins deux fois) : 21 dans le groupe ruxolitinib et 27 dans le groupe sans ruxolitinib. Parmi ces patients, 7 étaient D+ / R- (3 dans le groupe ruxolitinib et 4 dans le groupe sans ruxolitinib) et 18 D- / R+ (7 dans le groupe ruxolitinib et 11 dans le groupe sans ruxolitinib).

Un traitement par rituximab a été nécessaire pour 24 patients (soit 50%) dont 14 dans le groupe ruxolitinib et 10 dans le groupe sans ruxolitinib. Les autres n'ont pas nécessité de traitement.

Un SLPT-EBV a été diagnostiqué pour 3 patients : 2 dans le groupe ruxolitinib (ayant tous deux un statut sérologique EBV pré-greffe D+ / R+) et 1 dans le groupe sans ruxolitinib (D- / R+). En prenant en compte la date d'instauration du ruxolitinib : 1 seul patient avait reçu du ruxolitinib au moment de son SLPT-EBV. Ces patients ont tous reçu du rituximab en perfusion hebdomadaire permettant une rémission complète pour un patient ; les 2 autres sont décédés (l'un de défaillance multiviscérale et l'autre de GVHa-CR réfractaire).

Tableau 7 : Caractéristiques des réactivations CMV et EBV.

Variable	Total (n = 137)	Groupe ruxolitinib (n= 57)	Groupe sans ruxolitinib (n= 80 )
<b>CMV :</b>			
<i>Statut sérologique pré-allogreffe</i>			
D +/R +, n (%)	25 (18,2%)	8 (14,0%)	17 (21,2%)
D +/R -, n (%)	22 (16,1%)	10 (17,5%)	12 (15,0%)
D - / R -, n (%)	66 (48,2%)	34 (59,7%)	32 (40,0%)
D - / R +, n (%)	24 (17,5%)	5 (8,8%)	19 (23,8%)
<i>Réactivation</i>			
0, n (%)	91 (66,4%)	43 (75,4%)	48 (60,0%)
1, n (%)	24 (17,5%)	5 (8,8%)	19 (23,7%)
2, n (%)	7 (5,1%)	1 (1,8%)	6 (7,5%)
≥ 3, n (%)	15 (11,0%)	8 (14,0%)	7 (8,8%)
<i>Nombre de lignes de traitements</i>			
1, n (%)	26 (19,0%)	7 (12,3%)	19 (23,8%)
2, n (%)	11 (8,0%)	3 (5,3%)	8 (10,0%)
≥ 3, n (%)	9 (6,6%)	4 (7,0%)	5 (6,2%)
<b>EBV :</b>			
<i>Statut sérologique pré-allogreffe</i>			
D +/R +, n (%)	106 (77,4%)	43 (75,4%)	63 (78,8%)
D +/R -, n (%)	7 (5,1%)	3 (5,3%)	4 (5,0%)
D - / R -, n (%)	6 (4,4%)	4 (7,0%)	2 (2,5%)
D - / R +, n (%)	18 (13,1%)	7 (12,3%)	11 (13,7%)
<i>Réactivation</i>			
0, n (%)	89 (65,0%)	36 (63,2%)	53 (66,2%)
1, n (%)	33 (24,1%)	13 (22,8%)	20 (25,0%)
≥ 2, n (%)	15 (10,9%)	8 (14,0%)	7 (8,8%)
<i>SLPT-EBV, n (%)</i>	3 (2,2%)	2 (3,5%)	1 (1,3%)
<i>Traitement par rituximab, n (%)</i>	24 (17,5%)	14 (24,6%)	10 (12,5%)

Abréviations : D - : donneur séronégatif ; D + : donneur séropositif ; EBV : Epstein-Barr virus ; CMV : cytomégalovirus ; PCR : polymérase chain reaction ; R - : receveur séronégatif ; R + : receveur séropositif ; SLPT : syndrome lymphoprolifératif post-transplantation.

### 3.3. INCIDENCE CUMULEE DE REACTIVATIONS CMV ET EBV

#### 3.3.1. PREMIERES REACTIVATIONS CMV ET EBV APRES LA PREMIERE GVH

Le Tableau 8 rapporte la répartition des premières réactivations CMV (PCR > 3 log IU/ml) et EBV (PCR > 4 log IU/ml ou augmentation de 0,5 log IU/ml successivement) après allogreffe, après GVH et après l'introduction du ruxolitinib pour chacun des patients ayant réactivés.

Ainsi, 3 patients (2,2%) ont eu une première réactivation CMV après GVH et après l'introduction du ruxolitinib. Concernant l'EBV, 13 patients (9,4%) ont eu une première réactivation après GVH et après introduction du ruxolitinib.

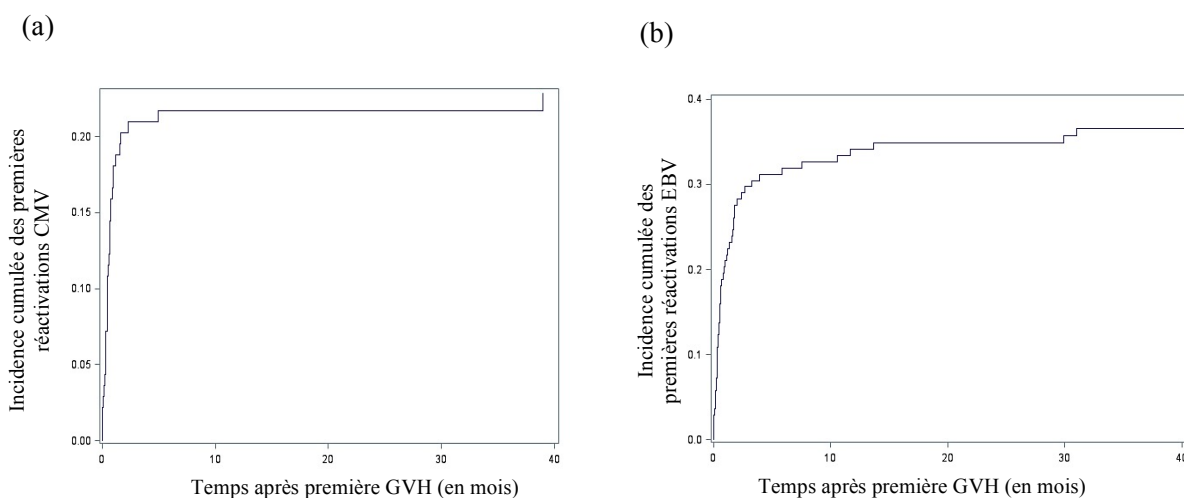
**Tableau 8** : Description des premières réactivations CMV et EBV.

Variable	Total (n=157)	Groupe ruxolitinib (n=57)	Groupe sans ruxolitinib (n=80)
<b>Réactivation CMV</b>			
vivant sans réactivation, <i>n</i> (%)	52 (38,0%)	24 (42,1%)	28 (35,0%)
décédé sans réactivation, <i>n</i> (%)	38 (27,7%)	19 (33,3%)	19 (23,8%)
avant GVH, <i>n</i> (%)	16 (11,7%)	5 (8,8%)	11 (13,8%)
après GVH, <i>n</i> (%)	28 (20,4%)	6 (10,5%)	22 (27,5%)
après ruxolitinib, <i>n</i> (%)	3 (2,2%)	3 (5,3%)	0 (0%)
<b>Réactivation EBV</b>			
vivant sans réactivation, <i>n</i> (%)	32 (23,4%)	15 (26,3%)	17 (21,3%)
décédé sans réactivation, <i>n</i> (%)	28 (20,4%)	8 (14,0%)	20 (25,0%)
avant GVH, <i>n</i> (%)	26 (19,0%)	8 (14,0%)	18 (22,5%)
après GVH, <i>n</i> (%)	38 (27,7%)	13 (22,8%)	25 (31,3%)
après ruxolitinib, <i>n</i> (%)	13 (9,5%)	13 (22,8%)	0 (0%)

Abréviations : CMV : cytomégalo virus ; EBV : Epstein-Barr virus ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; PCR : polymérase chain reaction.

Les courbes d'incidences cumulées de premières réactivations CMV et EBV après le premier épisode de GVH sont représentées, respectivement, Figure 12a et Figure 12b.

A 6 semaines après le premier épisode de GVH, cette incidence cumulée de premières réactivations pour le CMV était de 20% (IC 95% : 15-25) et pour l'EBV de 24% (IC 95% : 19-31).



**Figure 12** : Incidence cumulée des premières réactivations après la première GVH (a) Réactivations CMV (b) Réactivations EBV.

*Abréviations : CMV : cytomégalo virus ; EBV : Epstein-Barr virus ;*

*GVH : maladie du greffon contre l'hôte.*

### 3.3.2. REACTIVATIONS CMV ET EBV APRES INITIATION DU RUXOLITINIB

En prenant la date d'introduction du ruxolitinib pour chaque patient, nous avons retrouvé 8 réactivations CMV post-ruxolitinib et 19 réactivations EBV post-ruxolitinib.

Les courbes d'incidences cumulées de réactivations CMV et EBV après l'introduction du ruxolitinib sont représentées, respectivement, Figure 13a et Figure 13b.

A 6 semaines après l'introduction du ruxolitinib, cette incidence cumulée de réactivations pour le CMV est de 14% (IC 95%: 7-25) et pour l'EBV de 22% (IC 95%: 15-34).

Les réactivations CMV (n=8) sont toutes survenues dans les 2 premiers mois qui suivaient l'initiation du ruxolitinib.

Les réactivations EBV (n=19) sont, quant à elles, survenues pour 15 cas dans les 5 premiers mois après l'initiation du ruxolitinib.

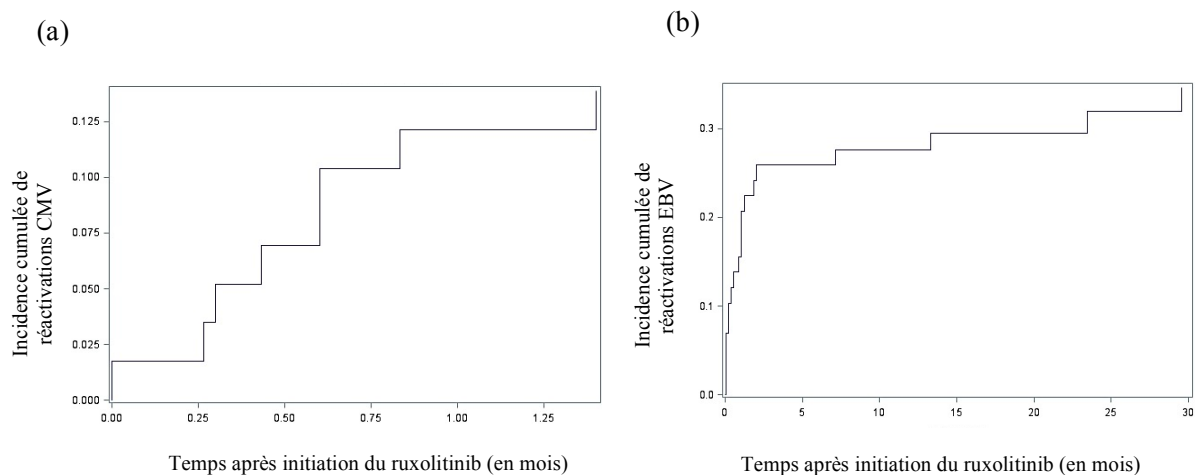


Figure 13 : Incidence cumulée de réactivations après l'initiation du ruxolitinib (a) Réactivations CMV

(b) Réactivations EBV.

*Abréviations : CMV : cytomégalovirus ; EBV : Epstein-Barr virus ;*

*GVH : maladie du greffon contre l'hôte.*

En analyse en risque compétitif avec le décès, l'instauration du ruxolitinib, codée comme covariable dépendante du temps, confère un risque significatif de réactivations CMV (HR : 1,747,  $p < 0,05$ ) et de réactivations EBV (HR : 2,657,  $p < 0,05$ ) après le premier épisode de GVH.

### 3.4. ANALYSE BIVARIEE

Trois variables d'intérêt (pouvant engendrer un risque de réactivation virale par elles-mêmes) ont été analysées en bivarié : le traitement par ruxolitinib avant l'allogreffe, l'exposition au cyclophosphamide fortes doses ( $> 50$  mg/kg) et la lymphopénie à J30. Chaque évènement a été pris individuellement en compétition avec l'introduction du ruxolitinib.

Pour le CMV, seule la lymphopénie à J30 est retrouvée significativement associée à un risque de réactivations en plus de l'exposition au ruxolitinib (HR : 2,884  $p = 0,0004$ ). Le traitement par ruxolitinib avant l'allogreffe (HR : 1,2994  $p = 0,54$ ) et l'exposition au cyclophosphamide fortes doses (HR : 0,722  $p = 0,3$ ) n'impactent pas le risque de réactivation CMV.

Pour les réactivations EBV, aucune des 3 variables testées n'influence significativement le risque de réactivations (lymphopénie à J30 : HR : 0,894  $p = 0,56$ , traitement par ruxolitinib avant l'allogreffe : HR : 1,332  $p = 0,25$  et exposition au cyclophosphamide fortes doses : HR : 1,115  $p = 1,12$ ).

## 4. EFFICACITE ET TOLERANCE DU RUXOLITINIB

La réponse au traitement ruxolitinib est représentée Figure 14. Elle est de 47,6% (soit 10 patients sur 21) pour la GVHa ; de 60% pour les 5 patients traités pour syndrome de chevauchement et de 58,3% (21/36 patients) pour la GVHc.



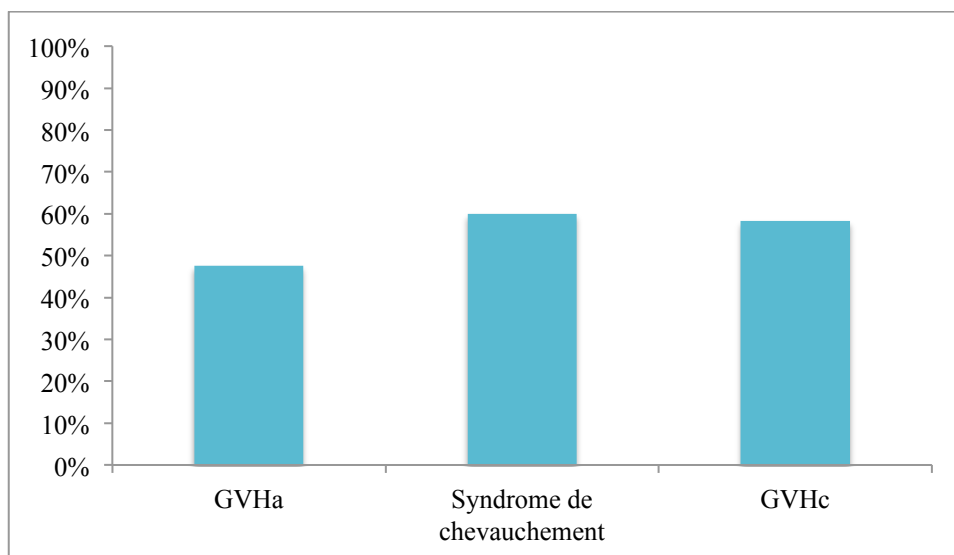


Figure 14 : Taux de réponse au traitement par ruxolitinib.

*Abréviations : GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; GVHa : maladie du greffon contre l'hôte aiguë ; GVHc : maladie du greffon contre l'hôte chronique.*

Concernant la tolérance du ruxolitinib, 23/57 patients (40,4%) ont présenté une toxicité : 17 hématotoxicités, 6 épisodes de cytolyse hépatique, 2 troubles généraux (vertiges, syndrome cérébelleux) et 2 toxicités cardiaques (infarctus du myocarde, hypertension).

Seules les toxicités imputées au ruxolitinib dans les dossiers médicaux ont été recueillies. De ce fait, les infections, la fatigue ou d'autres effets iatrogènes possiblement liés au ruxolitinib mais également à d'autres étiologies, n'ont pas été rapportés.

Ces toxicités ont engendré une diminution de posologie du ruxolitinib à moins de 10 mg 2 fois par jour pour 6/57 patients (10,5%) et 6 arrêts de traitements (2 pour troubles généraux, 2 pour cytopénies et 2 pour réactivations récurrentes à CMV supposées liées au ruxolitinib).

## 5. DEVENIR ET SURVIE DES PATIENTS

Sur l'ensemble des 137 patients, la médiane de suivi est de 27,3 mois (IQR : 7,1 – 43,4 mois) : 29,7 mois (IQR : 8,9 – 41,6 mois) dans le groupe ruxolitinib et 26,4 mois (IQR : 6,7 – 46,8 mois) dans le groupe sans ruxolitinib.

Le devenir des patients est représenté Figure 15 et la description des causes de décès Tableau 9.

Trois patients ont été perdus de vue rapidement après l'allogreffe de CSH (2 déménagements et 1 patient non observant).

A la fin de l'étude, 70 patients (51%) sont vivants dont 46 (33%) sans complications, 12 (9%) ont une GVHc non résolue et 12 (9%) sont en rechute de leur maladie.

Trente-huit patients (27,7%) ont rechuté après l'allogreffe de CSH : 14 patients (24,6%) dans le groupe ruxolitinib et 24 (30%) dans le groupe sans ruxolitinib. Parmi ces patients, 23 sont décédés de leur rechute.

On compte 64 patients décédés (46,7%) dont 38 imputables à l'allogreffe : 33 (27,7%) de GVH et 13 (9,5%) de réactivations virales CMV et/ou EBV.

Parmi les 33 patients décédés de GVH, 19 patients sont décédés secondairement à leur GVHa, 4 de syndrome de chevauchement et 10 de GVHc. La mortalité liée à la GVHc est plus élevée dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe sans ruxolitinib (14% *versus* 2,5%).

Treize décès (9,5%) sont imputés aux réactivations virales : 8 (5,8%) sont liés au CMV (3 dans le groupe ruxolitinib et 5 dans le groupe sans ruxolitinib), 3 (2,2%) à l'EBV (1 dans le groupe ruxolitinib et 2 dans le groupe sans ruxolitinib) et 2 patients (1,5%) avaient conjointement une réactivation CMV et EBV au moment de leur décès (groupe sans ruxolitinib). Ces décès sont survenus lorsque les patients étaient en cours de réactivation, certains décès étant cependant multifactoriels.

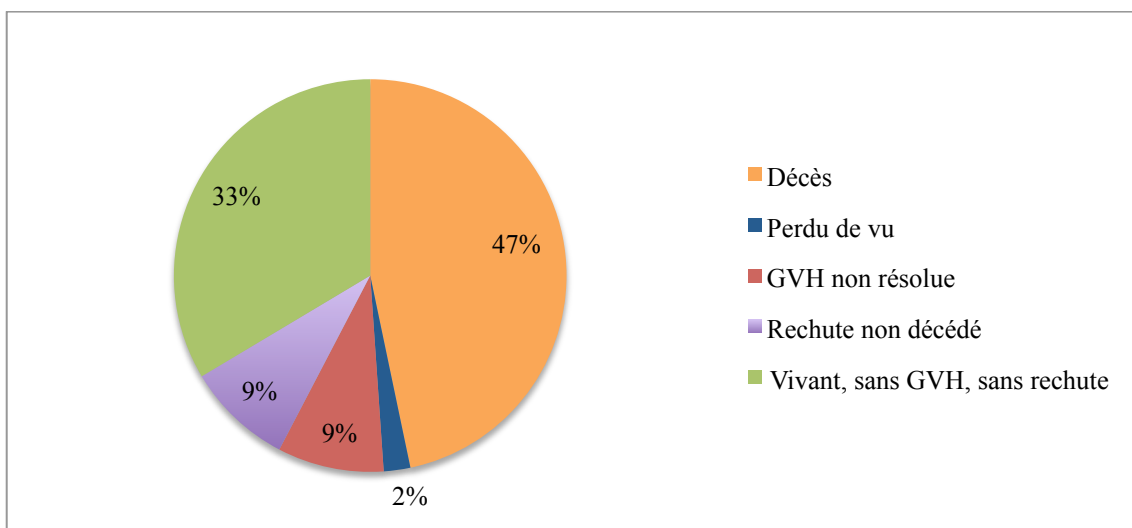


Figure 15 : Représentation du devenir des patients post-allogreffe de CSH.

Abréviation : GVH : maladie du greffon contre l'hôte.

Tableau 9 : Description des causes de décès.

Variable	Total (n = 137)	Groupe ruxolitinib (n= 57)	Groupe sans ruxolitinib (n= 80 )
<b>Décès toutes causes confondues, n (%)</b>	64 (46,7%)	27 (47,3%)	37 (46,3%)
<b>liés à l'allogreffe de CSH, n (%)</b>	38 (27,7%)	19 (33,3%)	19 (23,8%)
<b>liés à la GVH, n (%)</b>	33 (24,1%)	19 (33,3%)	14 (17,5%)
GVHa, n (%)	19 (13,9%)	9 (15,7%)	10 (12,5%)
Syndrome de chevauchement, n (%)	4 (2,9%)	2 (3,5%)	2 (2,5%)
GVHc, n (%)	10 (7,3%)	8 (14,0%)	2 (2,5%)
<b>liés à la rechute ou progression de la maladie, n (%)</b>	23 (16,8%)	7 (12,3%)	16 (20%)
<b>liés aux complications virologiques, n (%)</b>	13 (9,5%)	4 (7,0%)	9 (11,3%)
CMV, n (%)	8 (5,8%)	3 (5,3%)	5 (6,3%)
EBV, n (%)	3 (2,2%)	1 (1,8%)	2 (2,5%)
Co-réactivations CMV/EBV, n (%)	2 (1,5%)	0 (0%)	2 (2,5%)

Abréviations : CMV : cytomegalovirus ; CSH : cellules souches hématopoïétique ; EBV: Epstein-Barr virus ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; GVHa : maladie du greffon contre l'hôte aiguë ; GVHc : maladie du greffon contre l'hôte chronique.

## DISCUSSION

Dans notre cohorte de 137 patients allogreffés de CSH traités pour une GVH, les incidences cumulées de réactivations virales CMV et EBV après introduction du ruxolitinib étaient respectivement de 14% et 22% à 6 semaines de traitement. L'initiation du ruxolitinib, codée comme une covariable dépendante du temps, était significativement associée au risque de réactivation CMV et EBV après le premier épisode de GVH (CMV : HR estimé à 1,747,  $p < 0,05$  et EBV : HR estimé à 2,657,  $p < 0,05$ ). La lymphopénie à J30 associée au ruxolitinib, est établie comme cofacteur de risque significatif de réactivation CMV. L'utilisation du ruxolitinib avant la greffe de CSH et l'administration de cyclophosphamide à fortes doses n'impactaient ni le risque de réactiver le CMV ni le risque de réactiver l'EBV. Les patients sous ruxolitinib n'étaient pas plus à risque de résistance aux traitements anti-CMV et/ou EBV. Les taux de rémission complète après ruxolitinib étaient de 47,6% pour les patients avec GVHa et 58,3% pour ceux avec GVHc. Les toxicités du ruxolitinib observées dans notre cohorte étaient majoritairement hématologiques.

Cette étude est, à notre connaissance, la première cohorte rétrospective décrivant le risque compétitif (avec le décès) de réactivation CMV et EBV sous ruxolitinib en tant que covariable dépendante du temps. Cette analyse statistique fait la singularité de notre travail par rapport aux travaux actuellement publiés sur ce sujet. Au sein de notre population de patients atteints de GVH intrinsèquement à risque de réactiver le CMV et/ou l'EBV, le seul événement qui peut empêcher la survenue de cette réactivation est le décès d'où l'importance de cette analyse en risque compétitif. L'intérêt de tester le ruxolitinib en tant que covariable dépendante du temps permet une analyse dynamique de la survenue des événements d'intérêt.

Zeiser *et coll*, une étude rétrospective multicentrique internationale concernant 95 patients atteints de GVH-CR ont rapporté un taux de réactivation CMV de 33,3% pour les patients avec GVHa et de 14,6% pour les patients avec GVHc(58). Dans cette étude, un cas de rétinite à CMV était décrit. En

revanche, il n'y avait aucun cas de réactivation EBV. Un des reproches possibles concernant ces résultats, sachant que l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du ruxolitinib, est l'absence d'analyse en risque compétitif, avec le décès, de la réactivation CMV sous ruxolitinib. Comme dans notre cohorte, ces réactivations étaient contrôlées par les traitements spécifiques et ce, même avec la poursuite du ruxolitinib, suggérant ainsi que le ruxolitinib n'altère pas la sensibilité aux traitements.

Des travaux plus récemment publiés par Abedin *et coll* faisaient état, pour leur cohorte de 43 patients traités par ruxolitinib pour GVH-CR, d'un risque de complications infectieuses sous ruxolitinib de 42% dans un délai médian de 34 jours après l'introduction du médicament. Parmi ces infections, 21% de réactivations CMV étaient décrites sans aucune maladie CMV(61). Aucune réactivation EBV n'est rapportée dans cette étude. Là encore, la limite de ces résultats réside dans l'absence d'analyse en risque compétitif.

Enfin une autre étude rétrospective de 22 patients pédiatriques(68) rapportait des infections virales pour 54% des patients dont 27% de réactivations CMV. Là encore, les réactivations virales étaient contrôlées par traitement antiviral sans interruption du ruxolitinib. Dans cette petite cohorte, un taux de 13% de réactivation EBV était rapporté. En plus du faible effectif et du caractère pédiatrique rendant difficile son extrapolation à une population adulte, le risque de réactivation virale n'a pas été analysé en risque compétitif.

Ce risque de réactivations virales sous ruxolitinib a déjà été évalué de façon compétitive avec le décès dans les travaux s'intéressant au ruxolitinib en traitement de la MF et la PV. Dans la MF, une étude multicentrique rétrospective portant sur 507 MF, dont 128 traitées par ruxolitinib, a rapporté un taux global d'infection de 44% *versus* 20% chez les patients non traités par ruxolitinib (analyse en risque compétitif,  $p < 0,001$ )(55). Les infections étaient principalement bactériennes ; le taux d'infections virales était de 4% (avec prédominance de zona et d'herpès).

Cette équipe a ensuite rapporté chez 446 patients avec MF traités par ruxolitinib, un taux d'infections de 28% après une exposition au ruxolitinib pendant 23,5 mois (IQR : 1 – 56 mois)(56). Ce taux d'infection diminuait significativement avec le temps (14% dans les 6 premiers mois de traitement et 7,9% au delà de 24 mois). Le taux d'infection virale était de 14,9% avec une majorité d'infections à

HSV et VZV. Dans cette étude, l'analyse en risque compétitif a montré que le risque d'infections (tous types confondus) n'était pas lié au ruxolitinib ni à la dose utilisée mais aux antécédents d'infections des patients et aux stades avancés de MF.

Dans l'étude RESPONSE, parmi les 110 patients avec PV traités par ruxolitinib, 6,4% ont développé une infection à herpès-zona (grade 1-2 CTCAE). Aucun patient sans ruxolitinib n'a présenté ce type de complication. Le taux global d'infections tous grades confondus était estimé à 41,8% dans le groupe ruxolitinib et de 36,9% dans le groupe traitement standard(48).

Les réactivations virales retrouvées avec le ruxolitinib peuvent s'expliquer par une altération de la fonction des cellules dendritiques *in vitro* et *in vivo* sous ruxolitinib(69). Le ruxolitinib induisait *in vitro* une diminution de l'activation et de la migration des cellules dendritiques. Ce dysfonctionnement altérait l'induction de réponse cytotoxique des cellules T et retardait l'élimination d'adénovirus dans un modèle murin.

Les cellules NK, connues pour éliminer à la fois les cellules infectées par le virus et les cellules malignes, jouent un rôle dans le contrôle des infections à Herpèsvirus (dont CMV et EBV)(70) et leurs fonctions sont altérées par le ruxolitinib. Les signaux de cytokines médiés par la voie JAK / STAT sont des facteurs déterminants pour l'activation des cellules NK. Une étude comparant les effets de l'inhibition de JAK sur les cellules NK (chez 28 patients atteints de SMP traités ou non par ruxolitinib *versus* 24 patients témoins) a démontré une réduction du nombre de cellules NK chez les patients traités par ruxolitinib. Des données *in vitro* ont confirmé ces résultats *in vivo*, montrant une réduction de l'activation des cellules NK induite par les cytokines(71).

Une autre piste, expliquant l'intérêt de ce traitement dans la GVH mais également ses complications infectieuses, est la répression par le ruxolitinib des cytokines inflammatoires régulées par l'interféron  $\beta$ . Cette théorie fut démontrée en 2018 par Febvre-James *et coll* dans un modèle de culture macrophagique à partir de donneurs sains humains(72).

Ces mécanismes de réactivations virales secondaires au ruxolitinib sont probablement plus complexes chez les allogreffés, d'autant plus en cas de GVH-CR. L'immunodépression induite par le ruxolitinib

confère tout son intérêt dans la prise en charge de la GVH mais participe à la survenue des réactivations virales. Les principaux facteurs de risques de ces réactivations sont les receveurs séropositifs en pré-greffe, les donneurs non apparentés et notamment haploidentiques, le degré d'immunodépression lymphocytaire induit notamment par le conditionnement avec cyclophosphamide fortes doses ou l'utilisation de SAL et la GVH(35,42). Nous avons donc pris le parti d'introduire dans le modèle de risque compétitif, en tant que covariables : la lymphopénie à J30, le ruxolitinib antérieur et le cyclophosphamide fortes doses. Seule la lymphopénie à J30 augmentait le risque de survenue de réactivations CMV mais pas celui d'EBV. L'utilisation de cyclophosphamide fortes doses et l'utilisation antérieure du ruxolitinib n'avaient pas d'impact sur les réactivations virales. La proportion de conditionnements et de SAL étant la même avec et sans ruxolitinib, nous n'avons pas analysé ces données dans le modèle de risque. Concernant les statuts sérologiques à risque, il n'y avait pas non plus de déséquilibre en terme de patients à risque dans le groupe ruxolitinib (au contraire, il existait moins de patients D- / R+). L'existence de cette lymphopénie à J30 étant quasi systématique chez tous les patients allogreffés de CSH, il pourrait également être pertinent de définir l'impact de la lymphopénie NK dans une cohorte plus importante de patients.

Enfin, un autre aspect intéressant de notre étude repose sur les taux d'efficacité et le profil de tolérance du ruxolitinib dans le cadre de GVH-CR comparables à ceux publiés. Ainsi Zeiser *et coll* ont rapporté, parmi les 54 patients avec GVHa-CR (toutes de grades III ou IV), un taux de RC de 46,3%. Dans cette étude, 41 patients présentaient une GVHc-CR de grade modéré (14,6%) à sévère (85,4%)(58). Les taux de rémission complète et partielle étaient respectivement de 7,3% et 78%. Cette différence avec ce que nous observons dans notre cohorte de patients s'explique vraisemblablement par une population moins grave (avec seulement 11,7% de GVHc sévère dans notre cohorte globale et 15,8% des patients sous ruxolitinib) et par une définition différente de la rémission complète de GVHc-CR. Pour mémoire, étaient considérés en rémission complète de GVHc-CR les patients qui ne relevaient plus d'un traitement systémique mais qui pouvaient conserver une atteinte localisée et des traitements locaux. Sur le plan des toxicités, là encore de façon tout à fait comparable avec notre travail, les

événements indésirables les plus fréquemment observés dans la cohorte de Zeiser *et coll*, en dehors des réactivations CMV, étaient hématologiques chez 37 patients (soit 39 % des patients).

Abedin *et coll* rapportaient un taux de réponse complète du ruxolitinib pour les 19 patients avec GVHa-CR de 63% et pour les 24 avec GVHc-CR de 13%(61). Contrairement à notre population de patients, le taux de GVHa-CR de grade IV était seulement de 21% contre 38% dans notre cohorte, ce qui peut expliquer leurs meilleurs taux de réponse. Concernant les GVHc-CR, la différence de taux de réponse est probablement liée à une sévérité plus importante des patients de cette étude et à leur définition de rémission complète (disparition de tous symptômes et arrêt de tout traitement). Là aussi, les cytopénies constituaient la toxicité la plus fréquente.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Premièrement, compte-tenu du caractère rétrospectif observationnel et monocentrique du travail, nos résultats ne sont pas nécessairement applicables à d'autres structures. Cependant, nous apportons des informations pertinentes issues d'une cohorte importante de 137 patients allogreffés pris en charge pour une GVH sur le risque de réactivations virales. C'est la première étude évaluant le risque compétitif avec le décès, de réactiver le CMV ou l'EBV après la première GVH. Deuxièmement, la période d'inclusion étant de 5 ans, nous ne pouvons exclure que des modifications de pratiques au cours du temps aient influencé nos résultats. Enfin, la majorité des patients traités par ruxolitinib l'ont été pour des GVH graves (notamment avec atteintes digestives) : 45% pour une GVHa de grade III/IV et 54% pour une GVHc modérée à sévère. Nos patients sous ruxolitinib présentaient donc une GVHa plus sévère, nécessitant souvent de multiples traitements immunosuppresseurs qui compromettent la reconstitution immunitaire. Cette population est possiblement plus à risque de réactiver le CMV et ou l'EBV. Il serait intéressant d'évaluer l'impact de la GVH proprement dite sur le risque de réactivation en association avec le ruxolitinib parmi l'ensemble des patients allogreffés de CSH.



## CONCLUSION

En analyse en risque compétitif avec le décès, le ruxolitinib induit un risque accru de réactivations virales CMV mais aussi EBV dans notre cohorte de 137 patients allogreffés traités pour GVH-CR. La lymphopénie à J30, associée au ruxolitinib, est établie comme cofacteur de risque significatif de réactivation CMV. L'utilisation du ruxolitinib avant la greffe de CSH et l'administration de cyclophosphamide à fortes doses n'impactent ni le risque de réactiver le CMV ni celui de réactiver l'EBV. Les réactivations CMV et EBV sous ruxolitinib répondent aux thérapeutiques habituelles. Compte tenu de son efficacité contre la GVH-CR, démontrée dans notre étude, l'utilisation de ruxolitinib ne doit pas être limitée par la crainte d'une réactivation virale. Au vu de nos résultats, son utilisation doit être associée à une surveillance étroite des charges virales CMV et EBV au cours des premières semaines de traitement. Par ailleurs, l'utilisation du letermovir en prophylaxie pourrait permettre de diminuer le risque de réactivation virale CMV chez les patients allogreffés de CSH les plus à risque.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Falkenburg JHF, Warren EH. **Graft versus leukemia reactivity after allogeneic stem cell transplantation.** *Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1 Suppl):S33-38.
2. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. **Graft-versus-Host Disease.** *Lancet.* 2009;373(9674):1550-61.
3. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA et al. **Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation.** *N Engl J Med.* 2010;363(22):2091-101.
4. Shlomchik WD. **Graft-versus-host disease.** *Nature Reviews Immunology.* 2007;7(5):340-52.
5. Gratwohl A, Brand R, Apperley J et al. **Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia.** *Blood.* 2002;100(12):3877-86.
6. Griffioen M, van Bergen CAM, Falkenburg JHF. **Autosomal Minor Histocompatibility Antigens: How Genetic Variants Create Diversity in Immune Targets.** *Front Immunol.* 2016;7:100.
7. Slade M, Fakhri B, Savani BN, Romee R. **Halfway there: the past, present and future of haploidentical transplantation.** *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):1-6.
8. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ et al. **Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors.** *N Engl J Med.* 2012;367(16):1487-96.
9. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ et al. **A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies.** *Blood.* 2002;100(5):1525-31.
10. Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D et al. **Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia.** *Blood.* 2002;100(3):761-7.
11. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.** *Springer International Publishing.* 2019.
12. Mohty B, Mohty M. **Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update.** *Blood Cancer J.* 2011;1(4):e16.

13. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. **National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
14. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA et al. **Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria.** *Blood.* 2011;117(11):3214-9.
15. Lee S-E, Cho B-S, Kim J-H et al. **Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria.** *Bone Marrow Transplantation.* 2013;48(4):587-92.
16. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. **Advances in graft-versus-host disease biology and therapy.** *Nature Reviews Immunology.* 2012;12(6):443-58.
17. Zeiser R, Blazar BR. **Acute Graft-versus-Host Disease Biology, Prevention and Therapy.** *N Engl J Med.* 2017;377(22):2167-79.
18. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. **Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors.** *Transplantation.* 1974;18(4):295-304.
19. Finke J, Schmoor C, Bethge WA et al. **Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial.** *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e293-301.
20. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. **Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation.** *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(1):10-24.
21. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al. **First and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1150-63.
22. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M et al. **Ruxolitinib in steroid refractory graft-vs.-host disease: a case report.** *Journal of Hematology & Oncology.* 2016;9(1):67.
23. Zeiser R, Blazar BR. **Preclinical models of acute and chronic graft-versus-host disease: how predictive are they for a successful clinical translation?** *Blood.* 2016;127(25):3117-26.

24. Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A et al. **Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):767-76.
25. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. **Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results from a Single-Center Observational Study.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1781-91.
26. Zeiser R, Blazar BR. **Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets.** *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565-79.
27. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al. **National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1.
28. Magro L, Forcade E, Giraud C et al. **Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC).** *Bulletin du Cancer.* 2017;104(12, Supplement):S145-68.
29. Inamoto Y, Flowers MED, Sandmaier BM et al. **Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease.** *Blood.* 2014;124(8):1363-71.
30. Flowers MED, Martin PJ. **How we treat chronic graft-versus-host disease.** *Blood.* 2015;125(4):606-15.
31. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S et al. **Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1):1-17.
32. Bhatia S, Francisco L, Carter A et al. **Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study.** *Blood.* 2007;110(10):3784-92.
33. Weisser M, Theilacker C, Sutter ST et al. **Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15 181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European**

**multicentre surveillance study (ONKO-KISS).** *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23(11):854-9.

34. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. **Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238.

35. Boeckh M, Ljungman P. **How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients.** *Blood.* 2009;113(23):5711-9.

36. Freeman RB Jr. **The ‘Indirect’ Effects of Cytomegalovirus Infection.** *American Journal of Transplantation.* 2009;9(11):2453-8.

37. Mori T, Kato J. **Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation.** *Int J Hematol.* 2010;91(4):588-95.

38. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B et al. **How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update).** *Bulletin du Cancer.* 2017;104(12S):S181-7.

39. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 07/07/2019). **Commission de la transparence du letermovir,** [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16715\\_PREVYMIS\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16715.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16715_PREVYMIS_PIC_INS_Avis3_CT16715.pdf).

40. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. **Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation.** *New England Journal of Medicine.* 2017;377(25):2433-44.

41. Hecke SV, Calcoen B, Lagrou K, Maertens J. **Letermovir for prophylaxis of cytomegalovirus manifestations in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.** *Future Microbiol.* 2019;14:175-84.

42. Heslop HE. **How I treat EBV lymphoproliferation.** *Blood.* 2009;114(19):4002-8.

43. Teshima T. **JAK inhibitors: a home run for GVHD patients?** *Blood.* 2014;123(24):3691-3.

44. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 29/06/2019). **Commission de la transparence du ruxolitinib,** [en ligne]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/jakavi\\_synthese\\_ct14600.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/jakavi_synthese_ct14600.pdf).

45. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. **JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis.** *N Engl J Med.* 2012;366(9):787-98.
46. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. **A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis.** *N Engl J Med.* 2012;366(9):799-807.
47. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA et al. **Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses.** *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):156.
48. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M et al. **Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera.** *N Engl J Med.* 2015;372(5):426-35.
49. Vidal (page consulté le 18/08/2019). **Vidal Jakavi,** [en ligne]. [https://www.vidal.fr/Medicament/jakavi-121236-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/jakavi-121236-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm)
50. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. **Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I.** *Haematologica.* 2015;100(4):479-88.
51. Ajayi S, Becker H, Reinhardt H et al. **Ruxolitinib.** *Recent Results Cancer Res.* 2018;212:119-32.
52. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. **Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis.** *Am J Hematol.* 2018;93(3):339-47.
53. Lescuyer S, Ledoux M-P, Gravier S et al. **Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in ruxolitinib-treated patients with primary or secondary myelofibrosis or polycythemia vera.** *Int J Infect Dis.* 2019;80:134-6.
54. Sylvine P, Thomas S, Pirayeh E, French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. **Infections associated with ruxolitinib: study in the French Pharmacovigilance database.** *Ann Hematol.* 2018;97(5):913-4.
55. Polverelli N, Breccia M, Benevolo G et al. **Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients.** *Am J Hematol.* 2017;92(1):37-41.

56. Polverelli N, Palumbo GA, Binotto G et al. **Epidemiology, outcome, and risk factors for infectious complications in myelofibrosis patients receiving ruxolitinib: A multicenter study on 446 patients.** *Hematol Oncol.* 2018;36(3):561-569.
57. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M et al. **Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease.** *Blood.* 2014;123(24):3832-42.
58. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. **Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multi-center survey.** *Leukemia.* 2015;29(10):2062-8.
59. Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D et al. **Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;25(2):265-269
60. Khandelwal P, Teusink-Cross A, Davies SM et al. **Ruxolitinib as Salvage Therapy in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients.** *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(7):1122-7.
61. 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(8):1689-1694.
62. Assouan D, Lebon D, Charbonnier A, Royer B, Marolleau J-P, Gruson B. **Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease.** *British Journal of Haematology.* 2018;181(5):687-9.
63. Khoury HJ, Langston AA, Kota VK et al. **Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease.** *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):826-31.
64. von Bubnoff N, Ihorst G, Grishina O et al. **Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628).** *BMC Cancer.* 2018;18(1):1132.
65. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbar B, von Bubnoff N. **Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials.** *Immunotherapy.* 2018;10(5):391-402.

66. Jagasia M, Perales M-A, Schroeder MA et al. **Results from REACH1, a Single-Arm Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Vs-Host Disease.** *Blood.* 2018;132(Suppl 1):601-601.
67. Kalbfleisch JD, Prentice RL. **The Statistical Analysis of Failure Time Data.** Hoboken: Wiley-Interscience; 1980.
68. González Vicent M, Molina B, González de Pablo J, Castillo A, Díaz MÁ. **Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results.** *Am J Hematol.* 2019;94(3):319-26.
69. Heine A, Held SAE, Daecke SN et al. **The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo.** *Blood.* 2013;122(7):1192-202.
70. Kuijpers TW, Baars PA, Dantin C, Burg M van den, Lier RAW van, Roosnek E. **Human NK cells can control CMV infection in the absence of T cells.** *Blood.* 2008;112(3):914-5.
71. Schönberg K, Rudolph J, Vonnahme M et al. **JAK Inhibition Impairs NK Cell Function in Myeloproliferative Neoplasms.** *Cancer Res.* 2015;75(11):2187-99.
72. Febvre-James M, Lecureur V, Augagneur Y, Mayati A, Fardel O. **Repression of interferon  $\beta$ -regulated cytokines by the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib in inflammatory human macrophages.** *Int Immunopharmacol.* 2018;54:354-65.



**Annexe 1** : Classification NIH 2005 révisé en 2014(27).

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>Score KPS/ECOG :</b>	<input type="checkbox"/> Asymptomatique. Activité normale (ECOG 0/KPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique lors d'effort (ECOG 1/KPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique Alitement <50% (ECOG 2/KPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatique Alitement >50% (ECOG 3-4 KPS<60%)
<b>Atteinte cutanée :</b>				
<b>Surface corporelle (SC)</b>	<input type="checkbox"/> Pas de lésion	<input type="checkbox"/> 1-18% de SC	<input type="checkbox"/> 19-50% de SC	<input type="checkbox"/> > 50% de SC
Lésions cutanées à prendre en compte :				
<input type="checkbox"/> Erythème/rash maculopapuleux				
<input type="checkbox"/> Lichen plan				
<input type="checkbox"/> Sclérose				
<input type="checkbox"/> Lésion papulosquameuse ou ichtyosique				
<input type="checkbox"/> Kératose pileaire				
<b>Sclérose cutanée</b>	<input type="checkbox"/> Pas de sclérose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sclérose superficielle	<input type="checkbox"/> Sclérose profonde
<input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____				<input type="checkbox"/> Rigide <input type="checkbox"/> Limitation articulaire <input type="checkbox"/> Ulcération
<b>Autres lésions cutanées (non prise en compte par le score cutané SC)</b>				
<input type="checkbox"/> Hyperpigmentation				
<input type="checkbox"/> Hypopigmentation				
<input type="checkbox"/> Poikilidermie				
<input type="checkbox"/> Prurit généralisé ou sévère				
<input type="checkbox"/> Alopécie				
<input type="checkbox"/> Lésion unguéale				
<b>Atteinte buccale :</b>	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Atteinte légère sans retentissement	<input type="checkbox"/> Atteinte modérée avec limitation partielle de l'alimentation	<input type="checkbox"/> Atteinte sévère avec retentissement majeur sur l'alimentation
Lichen plan :				
<input type="checkbox"/> Oui				
<input type="checkbox"/> Non				
<input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<p><b>Atteinte oculaire :</b></p> <p>Kératoconjonctivite sèche (KCS) objectivée par l'ophtalmo :</p> <p><input type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p><input type="checkbox"/> Non réalisé</p> <p><input type="checkbox"/> Autre lésion non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptôme</p>	<p><input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire légère <b>sans retentissement</b> sur les activités quotidiennes (larmes artificielles <math>\leq 3/j</math>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire modérée avec <b>retentissement partiel</b> sur les activités quotidiennes (larmes artificielles <math>&gt; 3/j</math> ou bouchons lacrymaux) <b>sans baisse</b> de l'acuité visuelle liée à une KCS</p>	<p><input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire sévère avec <b>retentissement majeur</b> sur les activités quotidiennes ou <b>baisse de l'acuité</b> visuelle liée à une KCS</p>
<p><b>Atteinte digestive :</b></p> <p>Symptômes digestifs à prendre en compte :</p> <p><input type="checkbox"/> Spasme œsophagien</p> <p><input type="checkbox"/> Dysphagie</p> <p><input type="checkbox"/> Nausée</p> <p><input type="checkbox"/> Anorexie</p> <p><input type="checkbox"/> Vomissement</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrhée</p> <p><input type="checkbox"/> Perte de poids <math>&gt;5\%</math></p> <p><input type="checkbox"/> Fausse route</p> <p><input type="checkbox"/> Autre symptôme digestif non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptôme</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptôme présent sans perte de poids significative (<math>&lt;5\%</math> du poids de référence)</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids légère à modérée (5-15%) <b>OU</b> diarrhée modérée sans retentissement sur les activités quotidiennes</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids significative <math>&gt;15\%</math>, nécessitant une assistance nutritionnelle <b>OU</b> dilatation œsophagienne <b>OU</b> diarrhée sévère invalidante</p>
<p><b>Atteinte Hépatique :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale et ALAT et Phos Alc <math>&lt;3N</math></p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale avec ALAT <math>&gt; 3-5N</math> ou Phos Alc <math>&gt;3N</math></p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale augmentée mais <math>&lt; 30</math> mg/l ou ALAT <math>&gt;5N</math></p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale <math>&gt;30mg/l</math></p>

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Atteinte génitale :</b> <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Non examinée  Activité sexuelle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Lésions génitales à prendre en compte : <input type="checkbox"/> Lichen plan <input type="checkbox"/> Lichen scléreux <input type="checkbox"/> Rétrécissement vaginal <input type="checkbox"/> Atrophie clitoridienne ou labiale <input type="checkbox"/> Erosion <input type="checkbox"/> Fissure <input type="checkbox"/> Ulcère <input type="checkbox"/> Phimosis <input type="checkbox"/> Sténose / rétrécissement urétral  <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptômes	<input type="checkbox"/> Signe léger	<input type="checkbox"/> Signe modéré, examen gynécologique inconfortable	<input type="checkbox"/> Signes sévères

**Score de sévérité de l'appareil génital féminin :**

1. Léger : érythème vulvaire, lichen plan, vulvaire ou lichen scléreux vulvaire
2. Modéré : érosion inflammatoire de la muqueuse vulvaire, fissures
3. Sévère : fusion labiale, atrophie clitoridienne, adhésion fibreuse vaginale, bande fibreuse circonférentielle vaginale, synéchie, lésion scléreuse, sténose vaginale

**Score de sévérité de l'appareil génital masculin :**

1. Légère : lichen plan
2. Modéré : érythème, lichen scléreux
3. Sévère : phimosis, sténose urétrale

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Atteinte pulmonaire</b>  Score VEMS : <input type="checkbox"/> EFR non réalisées  <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme  <input type="checkbox"/> VEMS ≥80%	<input type="checkbox"/> Symptômes légers (dyspnée d'effort après avoir monté un étage)  <input type="checkbox"/> VEMS 60-79%	<input type="checkbox"/> Symptômes modérés (dyspnée d'effort après marche sur terrain plat)  <input type="checkbox"/> VEMS 40-59%	<input type="checkbox"/> Symptômes sévères (dyspnée de repos)  <input type="checkbox"/> VEMS ≤39%
<b>Atteinte musculo-tendineuse :</b>  Score d'amplitude articulaire (voir Fig 1) Epaule (1-7) : Coude (1-7) : Poignet (1-7) : Cheville (1-4) :  <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____	<input type="checkbox"/> Pas de symptôme	<input type="checkbox"/> Tension musculaire modérée des bras ou des jambes, amplitude articulaire normale ou légèrement diminuée sans retentissement sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Tension musculaire des bras ou des jambes ou contracture articulaire, fasciite, diminution des amplitudes articulaires avec retentissement modéré sur les activités quotidiennes	<input type="checkbox"/> Contracture avec limitation significative des amplitudes articulaires et limitation des activités quotidiennes (habillage...)
<b>Appréciation globale de la sévérité de la GVH</b> (opinion de l'examineur)	<input type="checkbox"/> Pas de GVH	<input type="checkbox"/> Légère	<input type="checkbox"/> Modérée	<input type="checkbox"/> Sévère

Autres manifestations reliées à une GVH chronique, évaluation en fonction de l'impact fonctionnel (Pas de symptôme 0, légère 1, modérée 2, sévère 3)

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ascite : _____                   | <input type="checkbox"/> Sd Myasthénique : _____                            |   |
| <input type="checkbox"/> épanchement péricardique : _____ | <input type="checkbox"/> Neuropathie périphérique : _____                   | <input type="checkbox"/> Eosinophilie >500/mm <sup>3</sup> : _____    |
| <input type="checkbox"/> épanchement pleural : _____      | <input type="checkbox"/> Polymyosite : _____                                | <input type="checkbox"/> Plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup> : _____ |
| <input type="checkbox"/> Sd néphrotique : _____           | <input type="checkbox"/> Perte de poids >5% sans atteinte digestive : _____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : _____                    |

**DUJARDIN BOISSEAU Adèle**

**Risque de réactivation virale cytomégalovirus et Epstein-Barr virus  
dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte par ruxolitinib**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie  
Université de Picardie Jules Verne  
Année Universitaire 2018/2019

**Mots clés :** ruxolitinib, maladie du greffon contre l'hôte, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Epstein-Barr virus, cytomégalovirus

**RESUMÉ :** L'efficacité du ruxolitinib, un inhibiteur de JAK (Janus Kinase), a été démontrée dans des études précliniques et cliniques chez les patients allogreffés de CSH (cellules souches hématopoïétiques) atteints de GVH-CR (maladie du greffon contre l'hôte corticorésistante). Mais un risque de réactivation virale, notamment à CMV (cytomégalovirus), chez ces patients traités par ruxolitinib a été rapporté dans plusieurs études. Dans notre étude rétrospective, monocentrique (au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens) incluant 137 patients allogreffés de CSH de 2012 à 2017 et présentant une GVH aiguë et/ou chronique, nous avons évalué l'impact du ruxolitinib sur le risque de réactivation CMV et EBV (Epstein-Barr Virus). L'analyse en risque compétitif avec le décès a montré que le ruxolitinib induisait un risque accru de réactivations CMV mais aussi EBV. Les incidences cumulées de réactivations CMV et EBV après introduction du ruxolitinib étaient respectivement de 14% et 22% à 6 semaines de traitement. La lymphopénie à J30 post-greffe était le seul facteur de risque indépendant de réactivation CMV retrouvé. Cette augmentation du risque de réactivations ne doit cependant pas limiter l'utilisation du ruxolitinib en traitement de la GVH-CR qui permet l'obtention de très bons taux de rémission. Une surveillance étroite des charges virales CMV et EBV au cours des premières semaines de traitement doit être instaurée.

**Risk of viral reactivation cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in the treatment of graft-versus-host disease by ruxolitinib**

**Keywords :** ruxolitinib, graft-versus-host disease, allogeneic hematopoietic stem cell transplant, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus

**ABSTRAT:** Ruxolitinib, an oral selective JAK (Janus-activated kinase) inhibitor, achieved good results in preclinical and clinical studies for allogeneic HSCT (hematopoietic stem cell transplantation) patients with SR-GVHD (steroid-refractory graft-versus-host disease). Recent studies showed an increased risk of infections especially CMV (cytomegalovirus) reactivations in patients treated with ruxolitinib. In our retrospective, single-center study (University Hospital of Amiens) including 137 allogeneic HSCT patients between 2012 and 2017 at with acute and/or chronic GVHD, we assessed the impact of ruxolitinib on the risk of CMV and EBV (Epstein-Barr Virus) reactivation. In competitive risk analysis with death, ruxolitinib induced an increased risk of CMV and EBV reactivation. The cumulative incidence rates of CMV and EBV reactivation after ruxolitinib were, respectively, 14% and 22% at 6 weeks of treatment. In view of our results of risk of reactivations, ruxolitinib use must not be limited by the fear of viral reactivation, but conditioned upon a close monitoring of viral loads in the first weeks.

**JURY**

**Président :** Monsieur le Docteur Etienne BROCHOT, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier, Pharmacien Biologiste, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Faculté de Pharmacie d'Amiens

**Membres :** Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille

Monsieur le Docteur Christophe CHOURBAGI, Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Delphine LEBON, Praticien Hospitalier, Médecin hématologue, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens